



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1926117 B

(45) 授权公告日 2011.12.07

(21) 申请号 200480042444.6

A61P 25/28(2006.01)

(22) 申请日 2004.12.31

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

102004001873.1 2004.01.14 DE

CN 1142817 A, 2002.12.12, 全文, 特别是第 10-33 页.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2006.09.14

WO 02098864 A1, 2002.12.12, 全文, 特别是 1-16 页.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/EP2004/014872 2004.12.31

CN 1328552 A, 2001.12.26, 全文, 特别是第 4-13、21-22、27-28、48-51、59-60 页.

(87) PCT 申请的公布数据

W02005/068436 DE 2005.07.28

EP 0130735 A1, 第 23 页.

(73) 专利权人 泊灵格英格尔海姆国际有限公司

地址 德国英格尔海姆

Jehan Bagli, et al..Chemistry and positive inotropic effect of pelrinoneandRelated derivatives. A novel class of 2-methylpyrimidonesas inotropic agents..Journal of Medicinal Chemistry31 4.1988, 31(4), 814-823, 特别是第 815 页最后三行至第 816 页左栏第一段, 以及 Scheme I.

(72) 发明人 M·亨德里西 L·巴发克

H·赫罗思 D·卡托斯

A·特斯蒂根

审查员 李捷

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 温宏艳 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/47(2006.01)

C07D 403/04(2006.01)

C07D 409/06(2006.01)

C07D 409/14(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

权利要求书 27 页 说明书 63 页

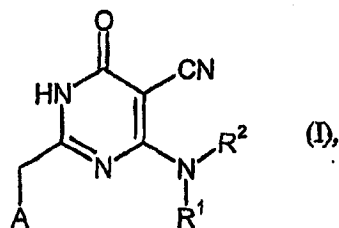
(54) 发明名称

用于改进感知、注意力、学习效率、和 / 或记忆力的 6-氨基-5-氰基-嘧啶-4-酮类化合物

(57) 摘要

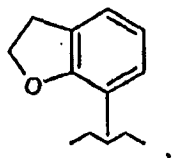
本发明涉及新的氰基嘧啶酮类化合物, 制备它们的方法, 以及它们在制备用于改善感知、注意力、学习效率和 / 或记忆容量的药物中的用途。

1. 式 (I) 的化合物及其盐,



其中

A 是苯基、噻吩基或下式基团

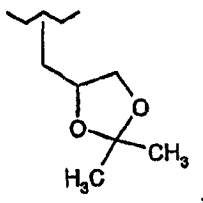


其中苯基任选被最高达 2 个基团所取代,所述的基团彼此独立地选自吡啶基、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、苄氧基和苄基,

其中甲基任选被式 $-NR^3R^4$ 的基团所取代,其中 R^3 是甲基和 R^4 是氢或 2-甲氧基乙基,以及

吡啶基任选被甲氧基所取代,

R^1 是 C_3-C_6 -环烷基、甲基、乙基、丙基、2-甲氧基乙基、苄基或下式基团



其中 C_3-C_6 -环烷基任选被羟基、甲基或三氟甲基所取代,

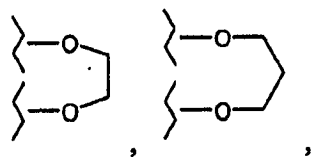
甲基、乙基、丙基任选被吡啶基、环丙基或羟基所取代,

以及苄基任选被甲氧基、乙氧基、氟或氯所取代,

R^2 是氢,

或者

R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成任选被最高达 2 个取代基所取代的选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基的 5-至 6-元杂环基,所述的取代基彼此独立地选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、羟基、氰基、氧代、吡啶基、苄基、甲酰基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基和下列基团之一,



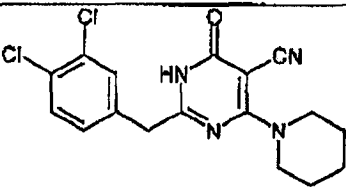
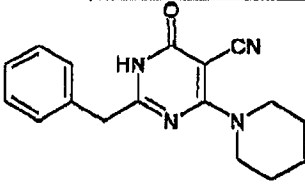
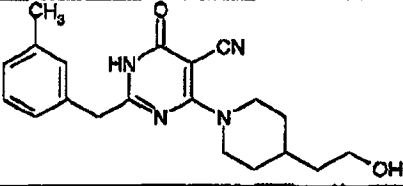
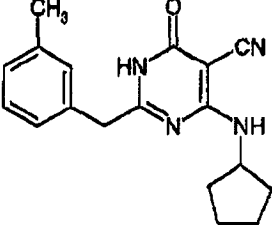
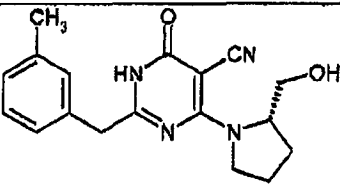
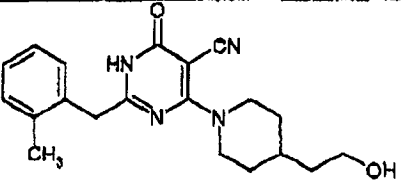
其通过两个氧原子与杂环中的一个碳原子相连,

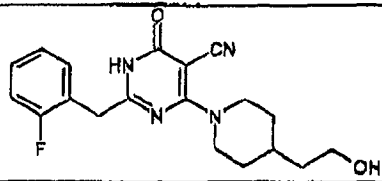
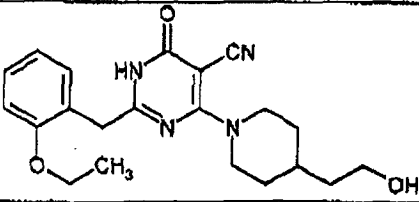
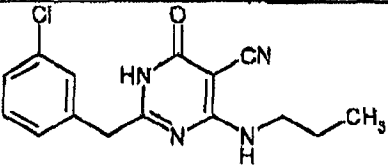
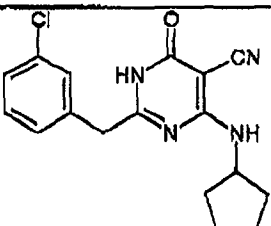
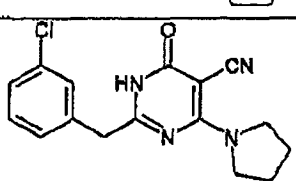
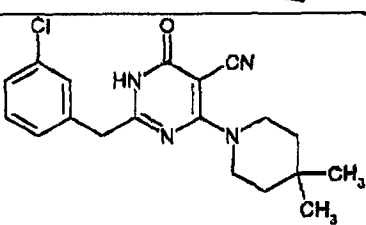
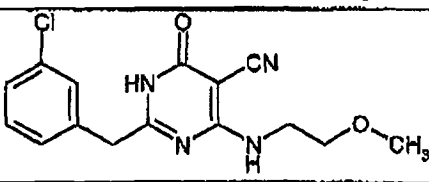
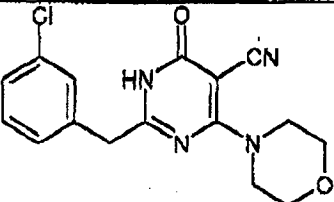
其中甲基、乙基和丙基任选被羟基或吡啶基所取代。

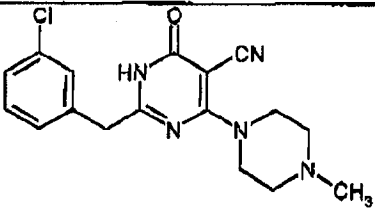
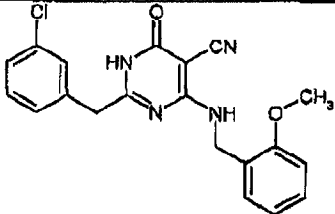
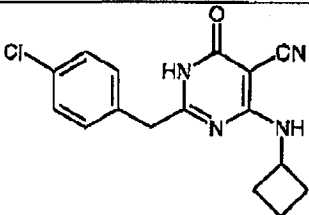
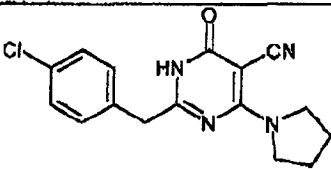
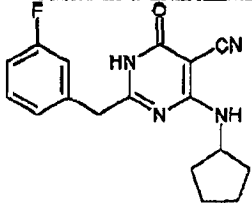
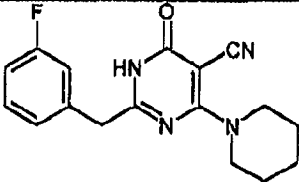
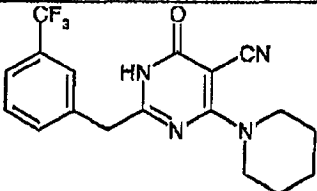
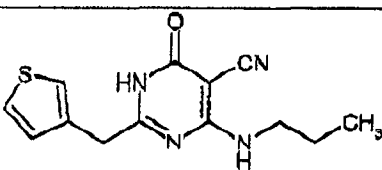
2. 化合物,其选自下列各组的化合物:

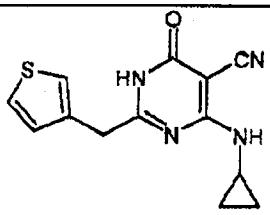
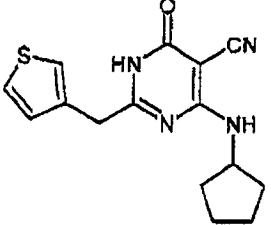
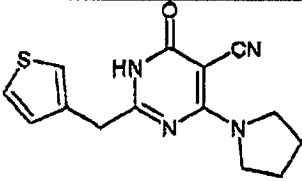
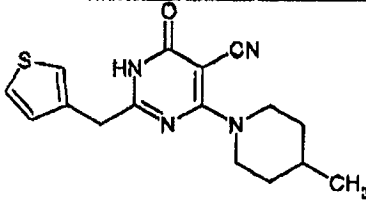
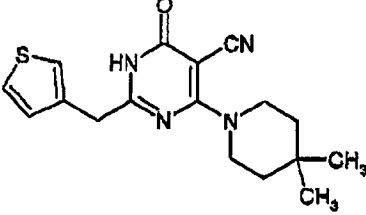
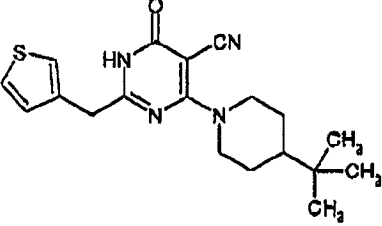
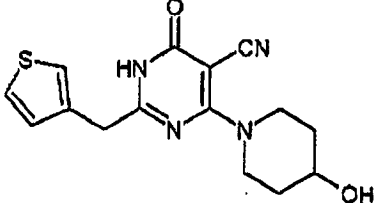
实施例编号

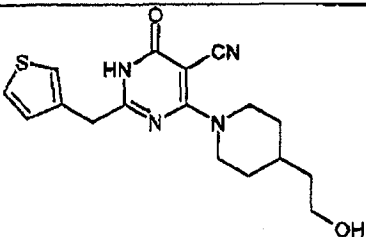
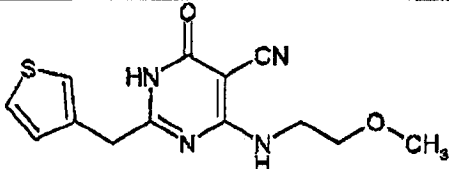
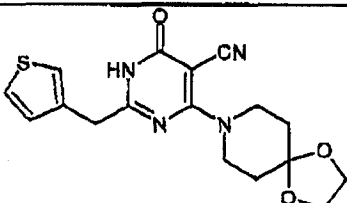
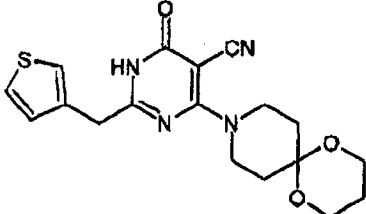
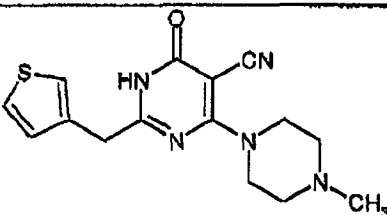
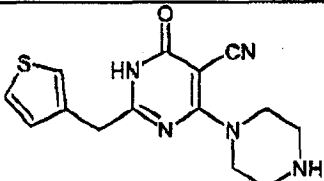
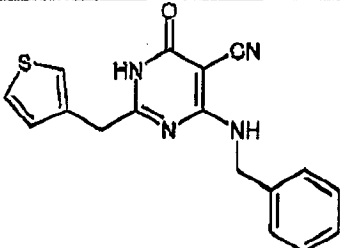
结构

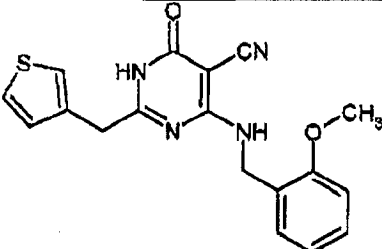
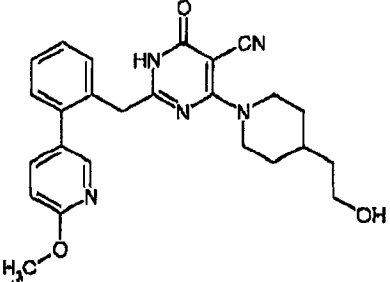
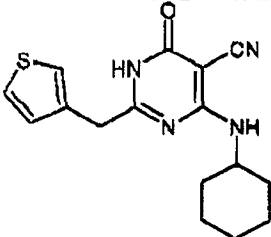
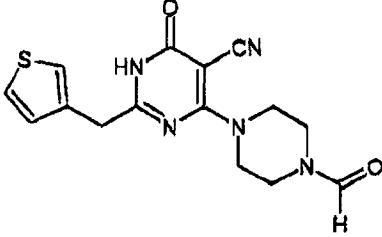
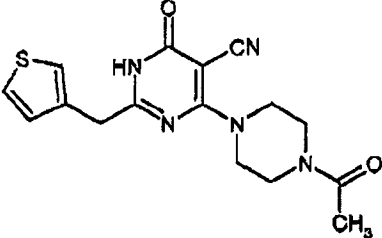
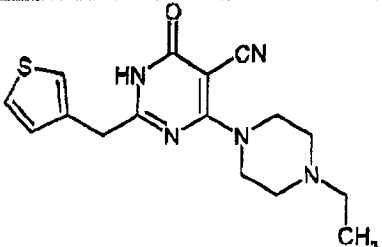
1	
2	
3	
4	
5	
6	

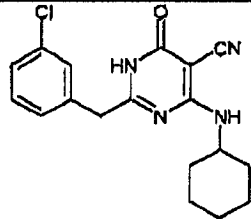
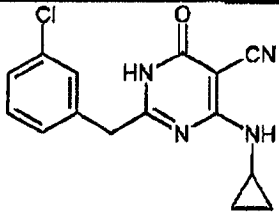
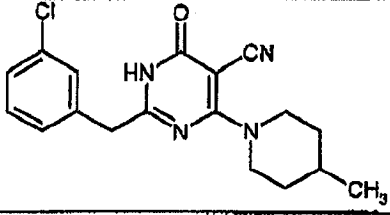
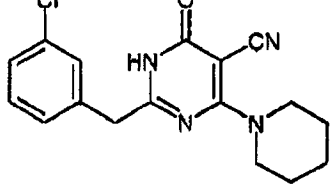
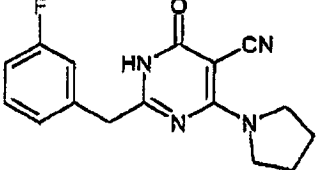
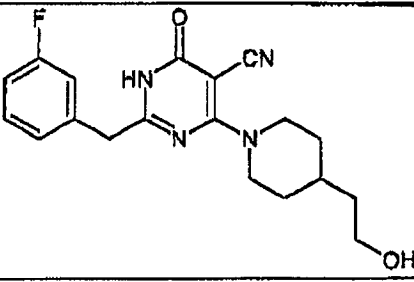
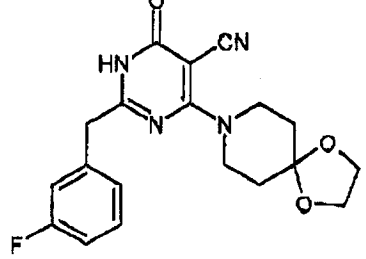
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

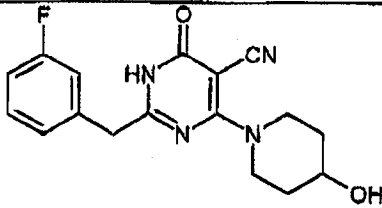
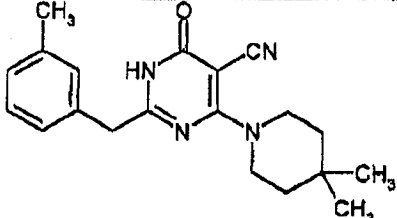
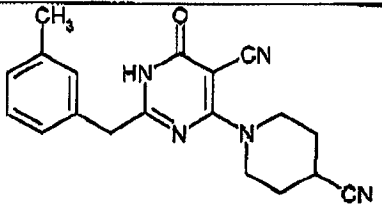
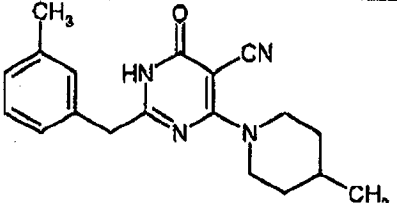
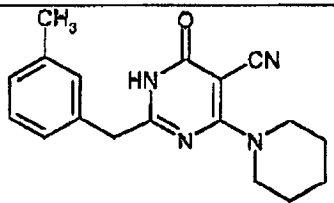
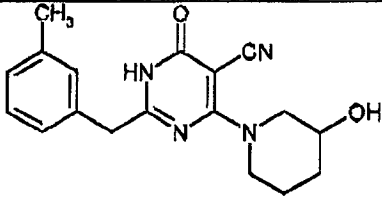
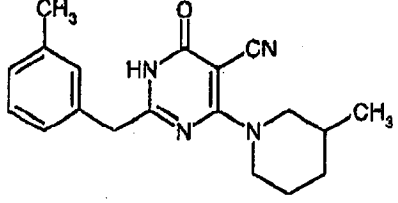
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

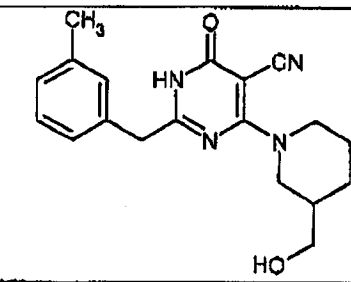
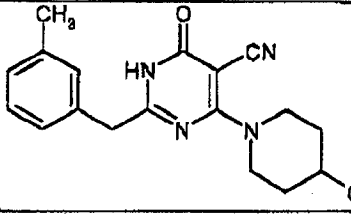
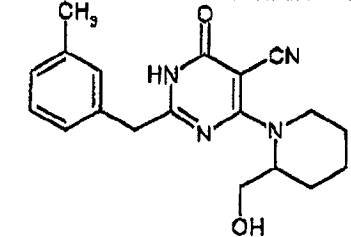
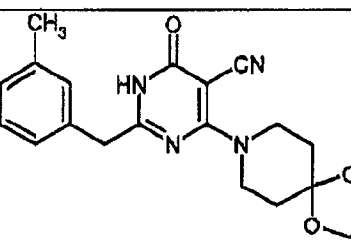
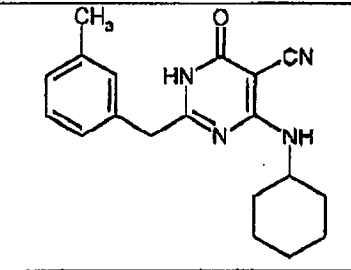
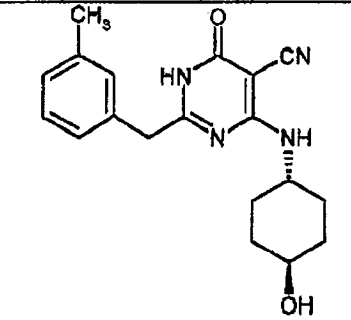
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	

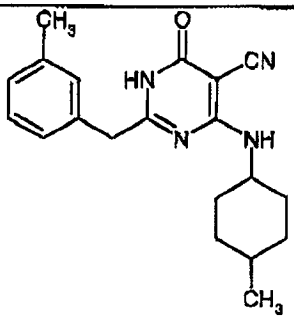
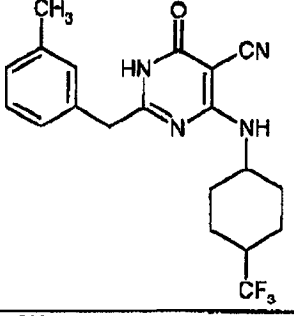
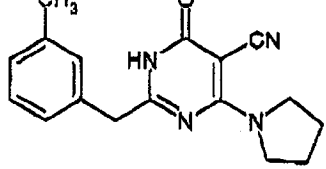
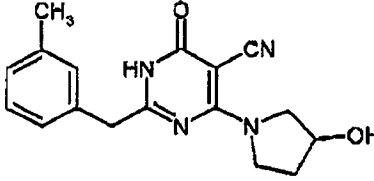
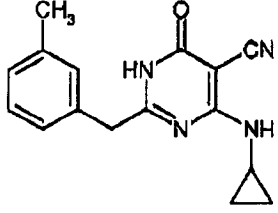
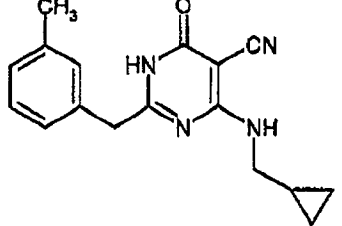
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	

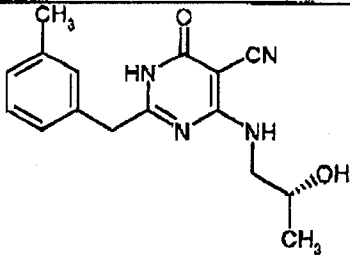
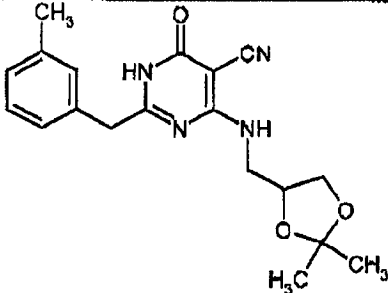
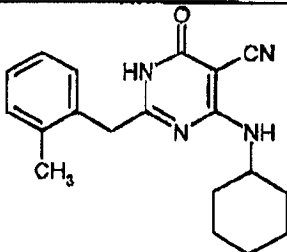
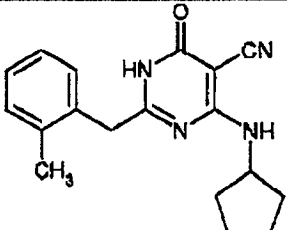
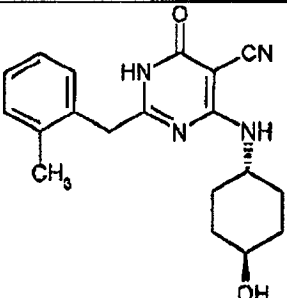
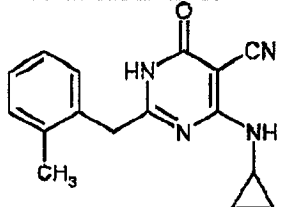
37	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CNc2nc(Cc3ccsc3)c(=O)[nH]c2C#N</chem>
38	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)CNc2nc(Cc3ccc(NC4CCCO4)cc3)c(=O)[nH]c2C#N</chem>
39	 <chem>C1CCCCC1Nc2nc(Cc3ccsc3)c(=O)[nH]c2C#N</chem>
40	 <chem>O=CNC1CCN(C1Cc2nc(Cc3ccsc3)c(=O)[nH]c2C#N)CC</chem>
41	 <chem>CN(C1CCN(C1Cc2nc(Cc3ccsc3)c(=O)[nH]c2C#N)CC)C=O</chem>
42	 <chem>CCN(C1CCN(C1Cc2nc(Cc3ccsc3)c(=O)[nH]c2C#N)CC)CC</chem>

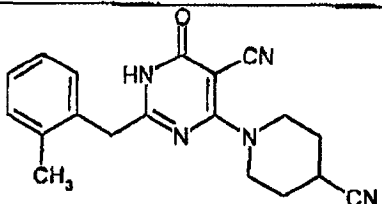
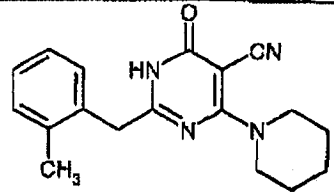
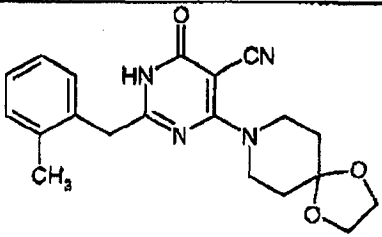
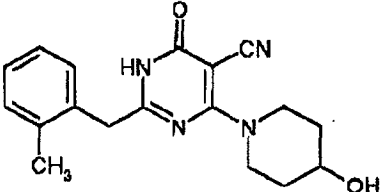
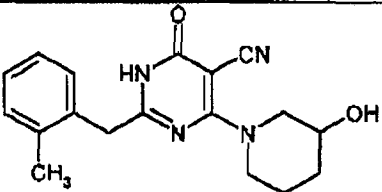
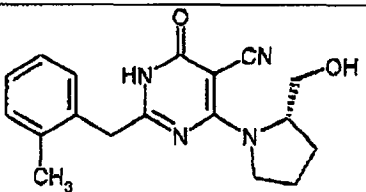
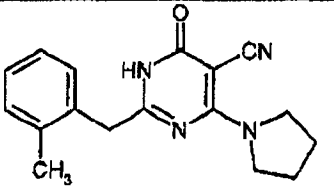
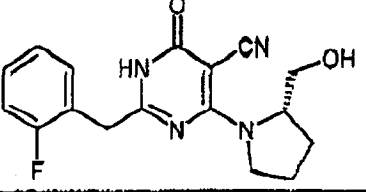
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	

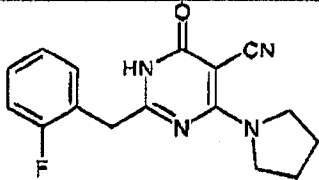
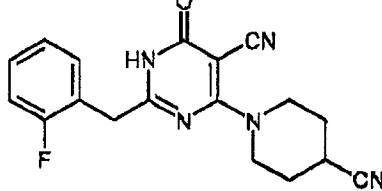
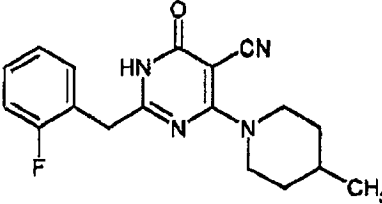
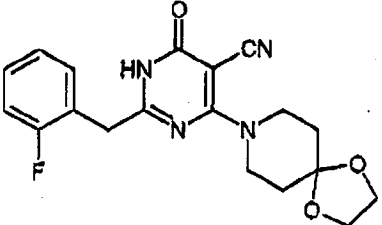
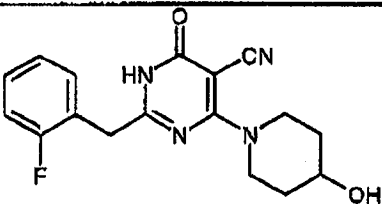
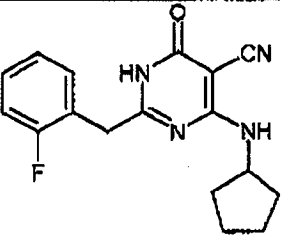
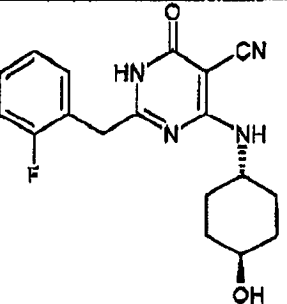
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

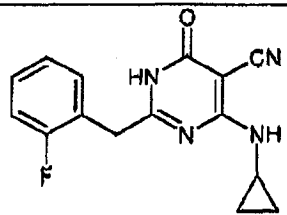
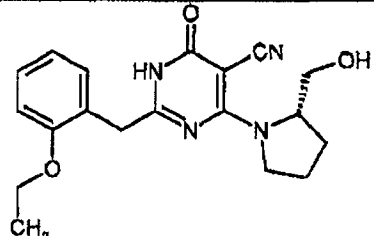
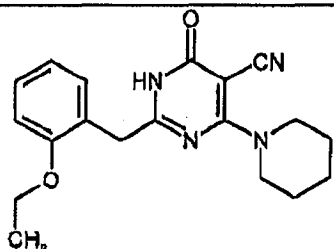
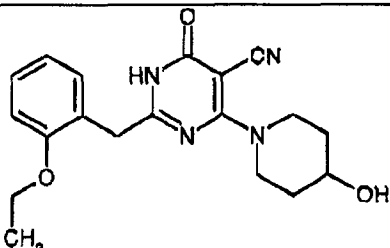
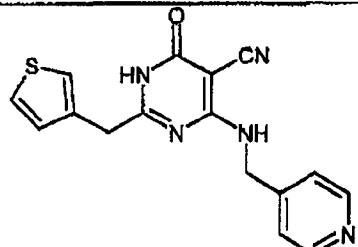
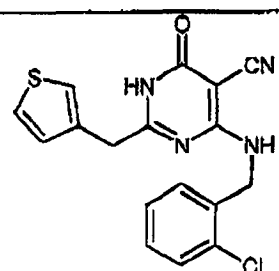
57	
58	
59	
60	
61	
62	

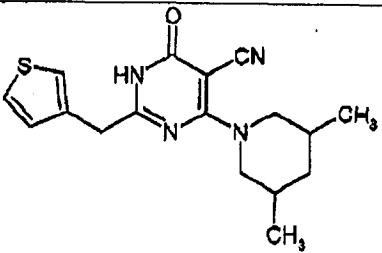
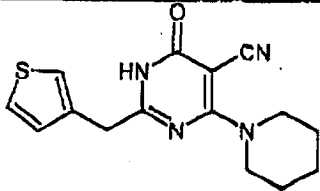
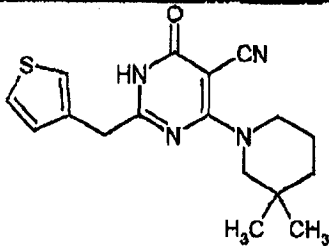
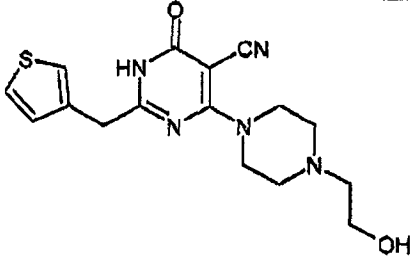
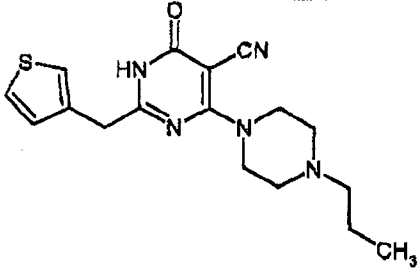
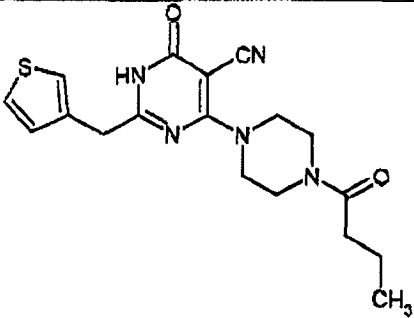
63	
64	
65	
66	
67	
68	

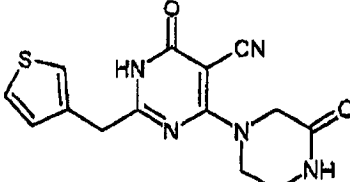
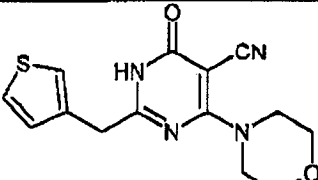
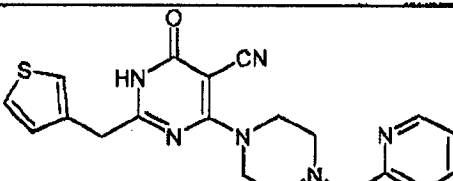
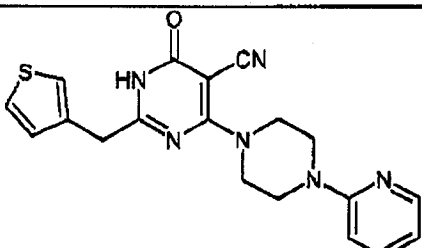
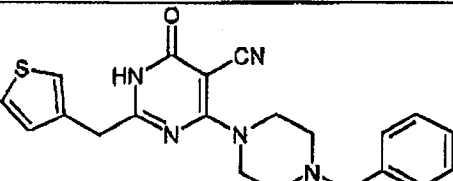
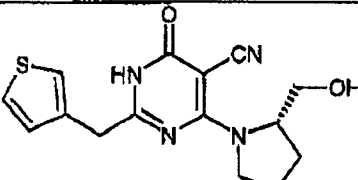
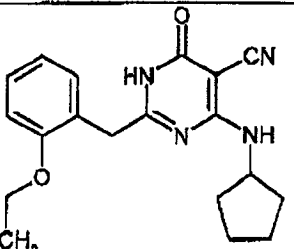
69	
70	
71	
72	
73	
74	

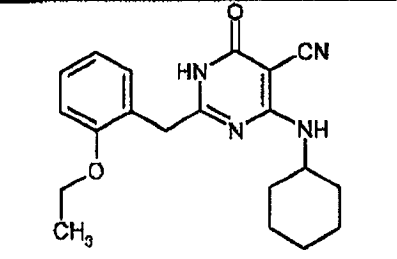
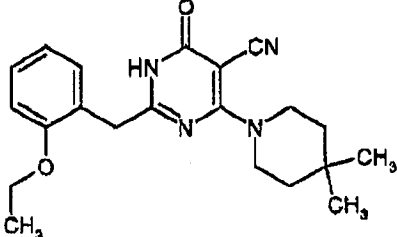
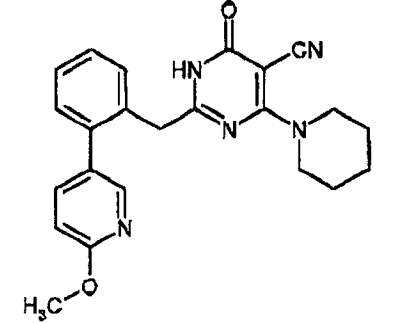
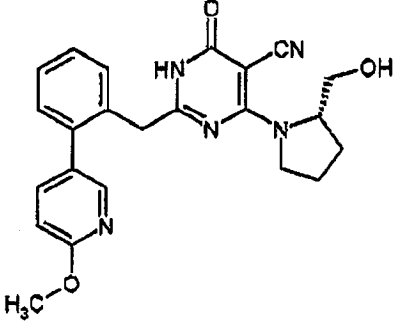
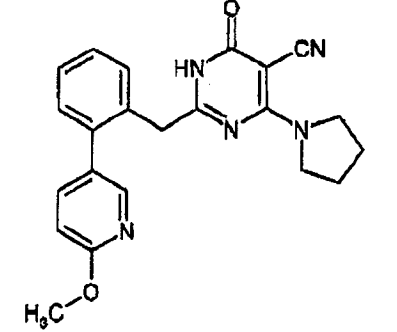
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

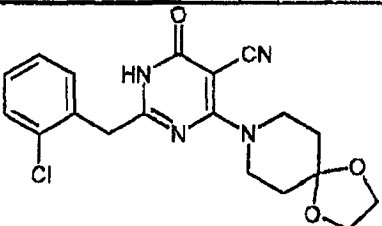
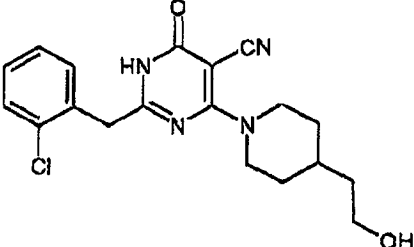
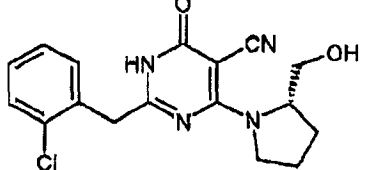
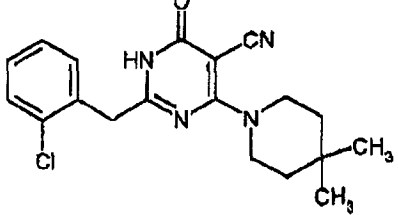
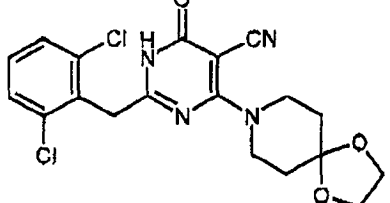
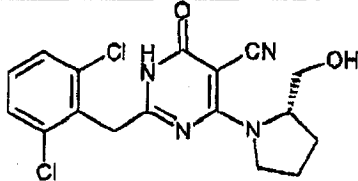
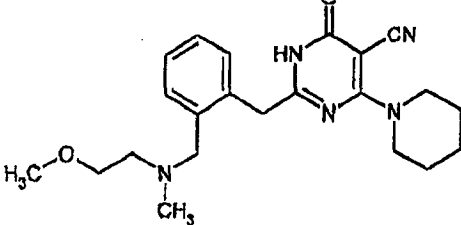
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

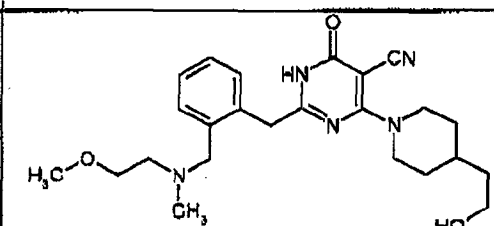
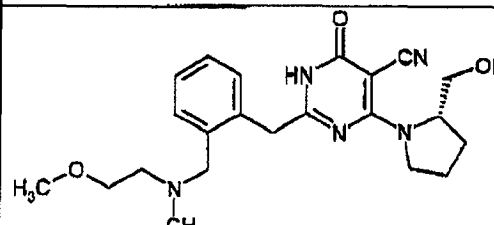
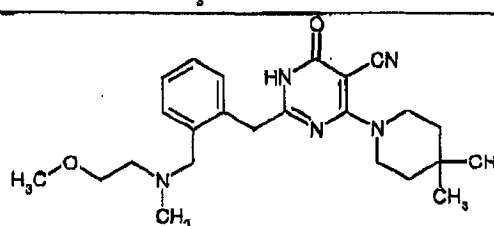
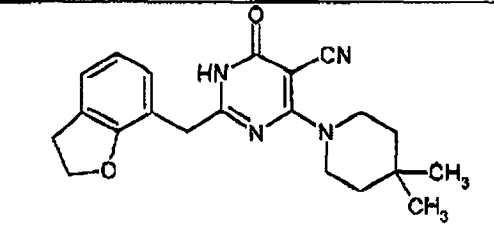
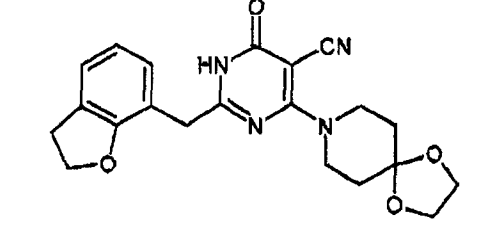
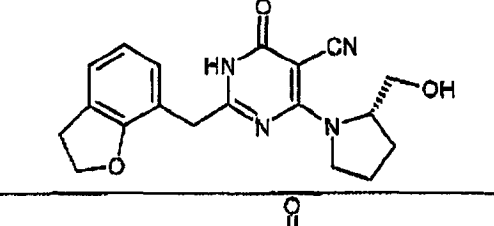
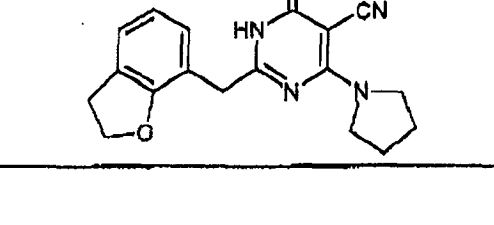
90	
91	
92	
93	
94	
95	

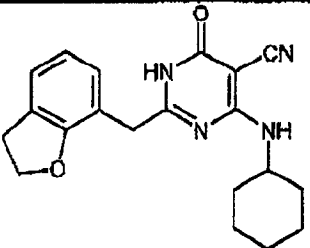
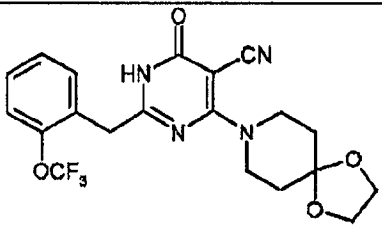
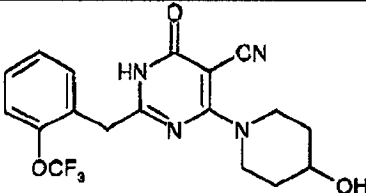
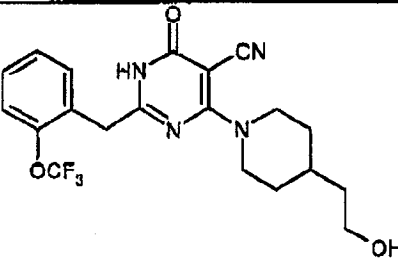
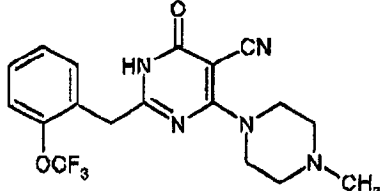
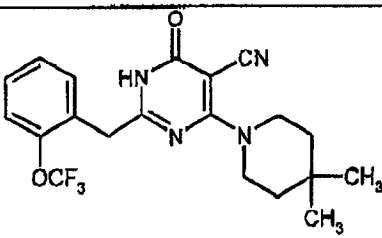
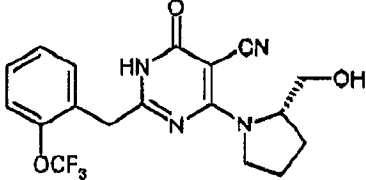
96	
97	
98	
99	
100	
101	

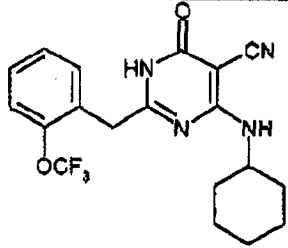
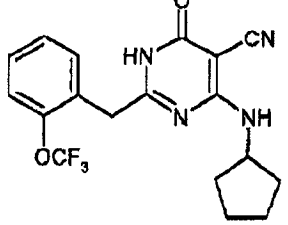
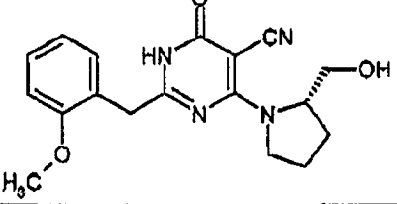
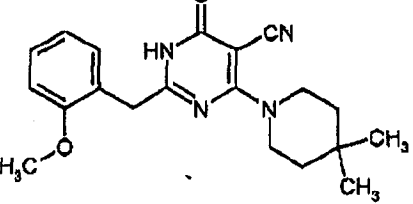
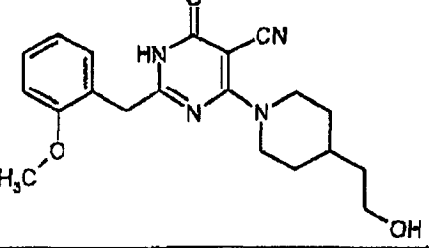
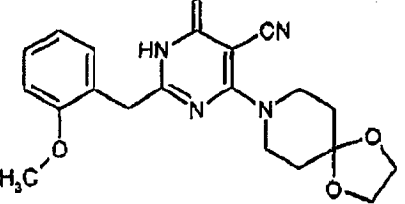
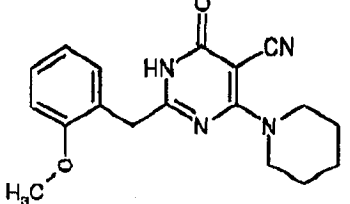
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

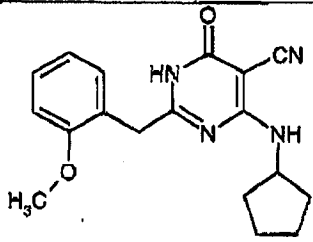
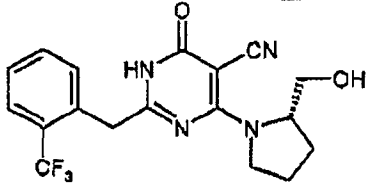
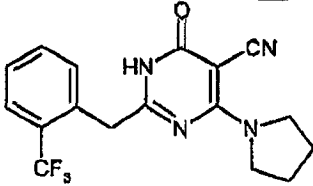
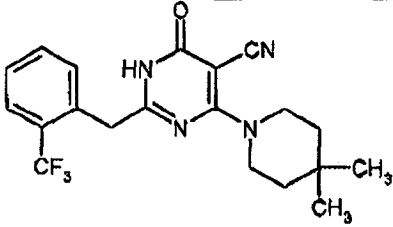
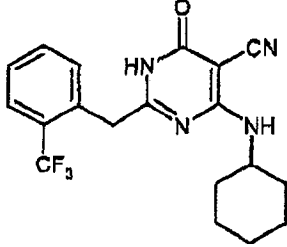
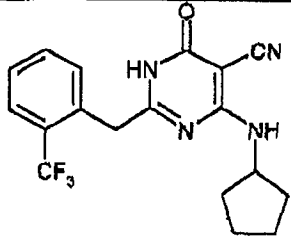
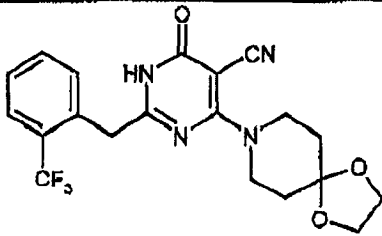
109	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=NC(=C(N2C(=O)N)C#N)N3CCCCC3</chem>
110	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)CC2=NC(=C(N2C(=O)N)C#N)N3CCN(C)CC3</chem>
111	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC3=NC(=C(N3C(=O)N)C#N)N4CCCCC4</chem>
112	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC3=NC(=C(N3C(=O)N)C#N)NCCO</chem>
113	 <chem>COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)CC3=NC(=C(N3C(=O)N)C#N)N4CCCC4</chem>

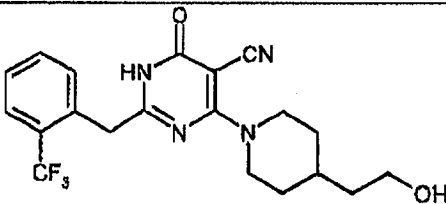
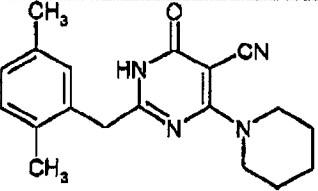
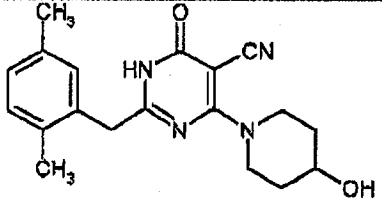
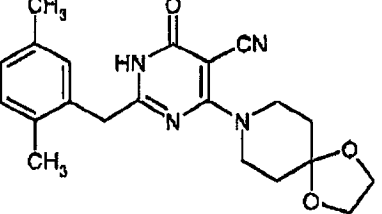
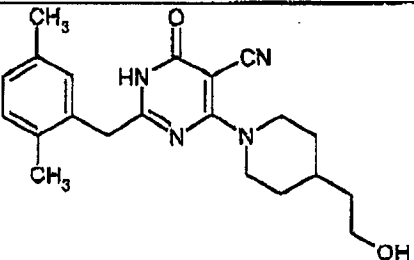
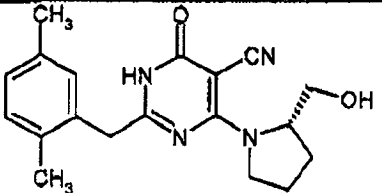
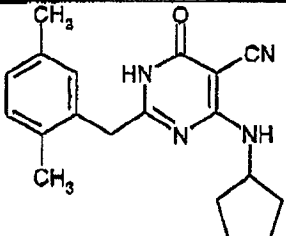
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

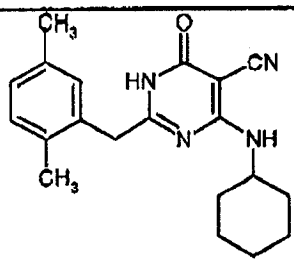
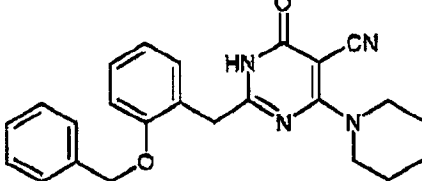
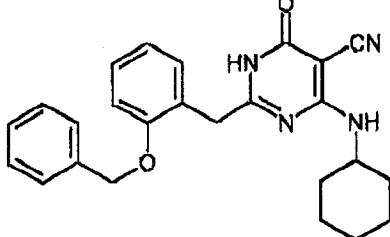
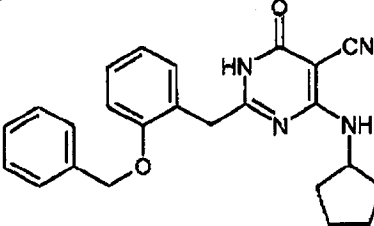
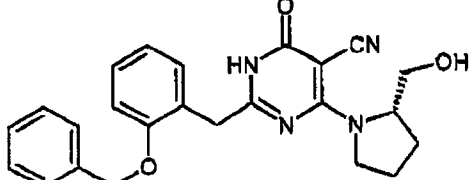
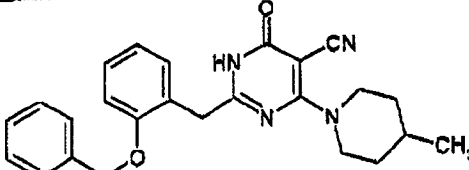
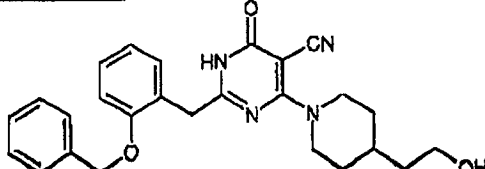
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

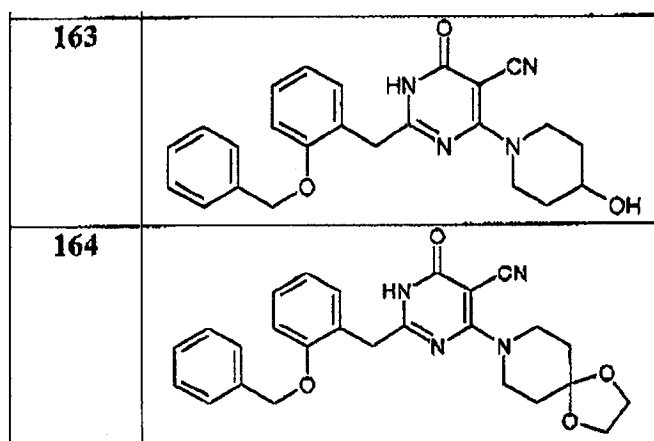
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

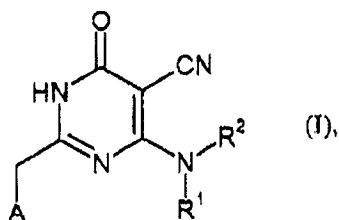
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	



及其盐。

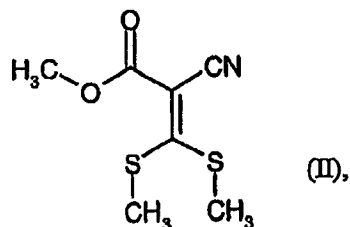
3. 一种制备权利要求 1 中所要求保护的式 (I) 化合物的方法,



其中 A、R¹ 和 R² 如权利要求 1 中所定义,

其特征在于,或者

[A] 首先,式 (II) 的化合物



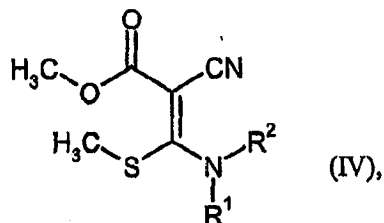
与式 (III) 的化合物

HNR¹R² (III)

其中

R¹ 和 R² 如权利要求 1 中所定义,

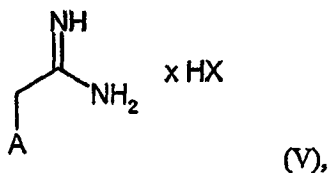
在高温下、在惰性溶剂中或也在不存在溶剂的情况下转化为式 (IV) 的化合物



其中

R¹ 和 R² 如权利要求 1 中所定义,

接着,后者在惰性溶剂中在碱存在下与式 (V) 的化合物反应



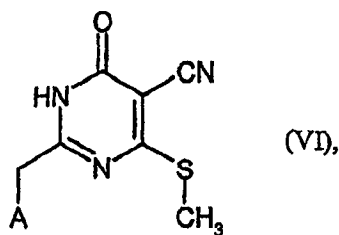
X = Cl, Br 或 I

其中

A 如权利要求 1 中所定义,

或者在反应剂的改变顺序中,

[B] 首先, 式 (II) 的化合物与式 (V) 的化合物在惰性溶剂中在碱存在下转化为式 (VI) 的化合物



其中

A 如权利要求 1 中所定义,

接着, 后者在高温下在惰性溶剂中或也在不存在溶剂的情况下与式 (III) 的化合物反应,

任选, 在每种情况中所得的式 (I) 化合物与合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸反应, 得到它们的溶剂化物、盐和 / 或盐的溶剂化物。

4. 一种药物, 其包含至少一种权利要求 1 或 2 的化合物和至少一种药学上可接受的、基本上无毒的载体或赋形剂。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物在制备用于预防和 / 或治疗感知、注意力、学习和 / 或记忆的损伤的药物中的用途。

6. 权利要求 5 的用途, 其中所述的损伤是阿耳茨海默氏病的结果。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物在制备用于改善感知、注意力、学习和 / 或记忆的药物中的用途。

用于改进感知、注意力、学习效率、和 / 或记忆力的 6- 氨基 -5- 氰基 - 嘧啶 -4- 酮类化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的氰基嘧啶酮类化合物,它们的制备方法,以及其在制备用于改善感知、注意力、学习和 / 或记忆的药物中的用途。

背景技术

[0002] 对磷酸二酯酶的抑制调节环状核苷酸 5' -3' 环腺苷 - 磷酸 (cAMP) 或 5' -3' 环一磷酸鸟嘌呤 (cGMP) 的水平。这些环核苷酸 (cAMP 和 cGMP) 是重要的第二信使,并因此在细胞信号转导级联中起重要作用。它们两个中的每一个尤其是、但不是排他地,重激活蛋白激酶。被 cAMP 激活的蛋白激酶称为蛋白激酶 A (PKA),被 cGMP 激活的蛋白激酶称为蛋白激酶 G (PKG)。激活的 PKA 或 PKG 反过来能磷酸化许多细胞效应性蛋白 (例如离子通道、G 蛋白偶联受体、结构蛋白)。以这种方式,第二信使 cAMP 和 cGMP 有可能在各种器官中控制各种生理学过程。然而,环化核苷酸还能够直接对效应分子起作用。因此,现已知,例如,cGMP 能够直接对离子通道起作用并因此能够影响细胞离子浓度 (参见 Wei 等, *Prog. Neurobiol.*, 1998, 56 :37-64)。磷酸二酯酶 (PDE) 是控制 cAMP 和 cGMP 活性的控制机理,并因此反过来控制这些生理学过程。PDEs 将环状一磷酸酯水解成非活性的单磷酸酯 AMP 和 GMP。现已描述了平均至少 21 种 PDE 基因 (*Exp. Opin. Investig. Drugs* 2000, 9, 1354-3784)。这 21 种 PDE 基因可以根据它们的序列同源性分成 11 个 PDE 家族 (对于提出的命名,参见 <http://depts.washington.edu/pde/Nomenclature.html>)。一个家族内的各个 PDE 基因由字母区分 (例如 PDE1A 和 PDE1B)。如果在基因中还出现不同的剪接变体,那么通过字母后的附加的数字表示 (例如 PDE1A1)。

[0003] 人 PDE9A 在 1998 年首次被克隆和测序。具有其它 PDEs 的氨基酸同一性最大 34% (PDE8A) 并且决最小 28% (PDE5A)。具有 170nM 的米 - 曼氏常数 (K_m 值), PDE9A 对 cGMP 具有高的亲和力。此外, PDE9A 对 cGMP 来说是选择性的 (cAMP 的 K_m 值 = 230 μ M)。PDE9A 没有 cGMP 结合区域,表明变构酶通过 cGMP 调节。在 Western 印迹分析中表明, PDE9A 在人体中尤其是在睾丸、脑、小肠、骨骼肌、心、肺、胸腺和脾中表达。在脑、小肠、心和脾中发现最高表达 (Fisher 等, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25) :15559-15564)。人 PDE9A 的基因位于染色体 21q22.3 上并包含 21 个外显子。到目前为止,已经识别了 4 种 PDB9A 的可供选择的剪接变体 (Guipponi 等, *Hum. Genet.*, 1998, 103 :386-392)。传统的 PDE 抑制剂不抑制人 PDE9A。因此, IBMX、潘生丁、SKF94120、咯利普兰和长春西汀对分离酶在高达 100 μ M 的浓度没有抑制作用。扎普司特的 IC_{50} 值为 35 μ M (Fisher 等, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (25) :15559-15564)。

[0004] 鼠科 PDE9A 在 1998 年由 Soderling 等被克隆和测序 (*J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19) :15553-15558)。如人形式,这对 cGMP 具有高的亲和性,具有 70nM 的 K_m 。在小鼠肾、脑、肺和心中发现特别高的表达。鼠科 PDE9A 在低于 200 μ M 的浓度时不被 IBMX 抑制;扎普司特的 IC_{50} 值是 29 μ M (Soderling 等, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273 (19) :15553-15558)。现

已发现, PDE9A 在大鼠脑的一些区域中强烈表达。这些包括嗅球、海马、皮层、基底神经节和基底前脑 (Andreeva 等, J. Neurosci., 2001, 21 (22) :9068-9076)。尤其是所述的海马、皮层和基底前脑在学习和记忆过程中起特别重要的作用。

[0005] 如上所述, PDE9A 对 cGMP 具有特别高的亲和性。因此, 即使在低的生理浓度下 PDE9A 也是活性的与 PDE2A ($K_m = 10 \mu M$; Martins 等, J. Biol. Chem., 1982, 257 : 1973-1979), PDE5A ($K_m = 4 \mu M$; Francis 等, J. Biol. Chem., 1980, 255 :620-626), PDE6A ($K_m = 17 \mu M$; Gillespie 和 Beavo, J. Biol. Chem., 1988, 263 (17) :8133-8141) 和 PDE11A ($K_m = 0.52 \mu M$; Fawcett 等, Proc. Nat. Acad. Sci., 2000, 97 (7) :3702-3707) 相反。与 PDE2A 相反 (Murashima 等, Biochemistry, 1990, 29 :5285-5292), PDE9A 的催化活性不被 cGMP 增加, 因为它没有 GAF 区域 (cGMP- 结合区域通过其, PDE 活性被变构增加) (Beavo 等, Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12 :174-179)。因此, PDE9A 抑制剂可以导致基线 cGMP 浓度增加。

[0006] US 5, 002, 949 公开了氰基嘧啶酮类可用于抑制白血栓生成。

[0007] WO 02/06288 描述了具有 mGluR 拮抗作用的氰基嘧啶酮类。

[0008] WO 95/10506 公开了用于治疗抑郁症和阿尔茨海默氏病的氰基嘧啶酮类。

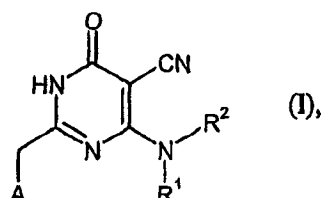
[0009] EP 130735 描述了作为强心剂的氰基嘧啶类。

[0010] US 5, 256, 668 和 WO 99/41253 公开了具有抗病毒作用的氰基嘧啶类。

发明内容

[0011] 本发明涉及式 (I) 的化合物

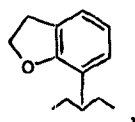
[0012]



[0013] 其中

[0014] A 是苯基、杂芳基或下式基团

[0015]



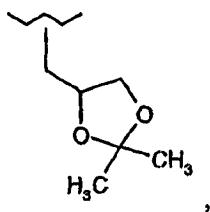
[0016] 其中苯基和杂芳基任选被最高达 2 个基团所取代, 所述的基团被

[0017] 此独立地选自杂芳基、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、苄氧基和苄基,

[0018] 其中 C_1-C_6 -烷基任选被式 $-NR^3R^4$ 的基团所取代, 其中 R^3 是 C_1-C_6 -烷基和 R^4 是氢或 C_1-C_6 -烷氧基 (C_1-C_6 -烷基), 以及杂芳基任选被 C_1-C_6 -烷氧基所取代,

[0019] R^1 是 C_3-C_8 -环烷基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基 (C_1-C_6 -烷基)、苄基或下式的基团

[0020]



[0021] 其中 C_3-C_8 -环烷基任选被羟基、 C_1-C_6 -烷基或三氟甲基所取代，

[0022] C_1-C_6 -烷基任选被杂芳基、 C_3-C_8 -环烷基或羟基所取代，

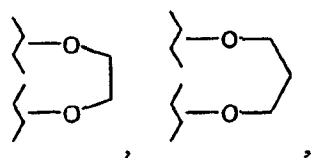
[0023] 以及苄基任选被 C_1-C_6 -烷氧基或卤素所取代，

[0024] R^2 是氢，

[0025] 或者

[0026] R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成任选被最高达 2 个取代基所取代的 5- 至 6- 元杂环基，所述的取代基彼此独立地选自 C_1-C_6 -烷基、羟基、氰基、氧代、杂芳基、苄基、甲酰基、 C^1-C^6 -烷基羰基和下列基团之一，

[0027]



[0028] 其通过两个氧原子与杂环中的一个碳原子相连，

[0029] 其中 C_1-C_6 -烷基任选被羟基或杂芳基所取代，

[0030] 及其盐、溶剂化物和 / 或盐的溶剂化物。

[0031] 取决于它们的结构，本发明的化合物可以以立体异构形式（对映体、非对映体）和互变异构体形式存在。因此，本发明涉及所述的对映体或非对映体及其各自的混合物。立体异构体纯的组分可以以已知方式从对映体和 / 或非对映体的这些混合物中分离得到。

[0032] 对本发明来说，作为盐优选的是本发明化合物的生理学上可接受的盐。

[0033] 化合物 (I) 的生理学上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0034] 化合物 (I) 的生理学上可接受的盐还包括常规碱的盐，例如并且优选地，碱金属盐（例如，钠盐和钾盐）、碱土金属盐（例如，钙盐和镁盐）以及衍生于氨或具有 1-16 个碳原子的有机胺的铵盐，例如并且优选地，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、脱氢枞胺、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和甲基哌啶。

[0035] 对本发明来说，溶剂化物是指本发明化合物的那些形式，其以固态或液态的形式与溶剂分子配位形成络合物。水合物是溶剂化物的一种特定形式，其中与水进行配位。

[0036] 对本发明来说，所述的取代基具有下面含义，除非另外指出：

[0037] C_1-C_6 -烷基是具有 1-6 个、优选 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。优选的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-丁基、叔丁基、2-戊基、3-戊基和正己基。

[0038] C_1-C_6 -烷氧基是具有 1-6 个、优选 1-4 个、特别优选 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基。优选的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、正戊氧基和正己氧基。

基。

[0039] C_1-C_6 -烷氧基 (C_1-C_6) 烷基是具有 1-6 个、优选 1-4 个、特别优选 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基,其与具有 1-6 个、优选 1-4 个、特别优选 2-3 个碳原子的直链或支链烷基连接。优选的例子包括甲氧基甲基、2- 甲氧基乙基、乙氧基甲基和 2- 乙氧基乙基。

[0040] C_1-C_6 -烷基羰基是具有 1-6 个、优选 1-4 个、特别优选 1-3 个碳原子的直链或支链烷基羰基。优选的例子包括甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基和叔丁基羰基。

[0041] 3- 至 8- 元环烷基是环中具有 3-8 个、优选 3-6 个和特别优选 5-6 个碳原子的饱和环烷基。优选的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0042] 卤素是氟、氯、溴和碘。氟、氯、溴是优选的,氟和氯是特别优选的。

[0043] 杂芳基是具有 5-6 个环原子和最高达 3 个选自 S、O 和 / 或 N 的杂原子的芳香族单环基团。具有最高达 2 个杂原子的 5- 至 6- 元杂芳基是优选的。所述的杂芳基可以通过碳或氮原子连接。优选的例子包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基和哒嗪基。

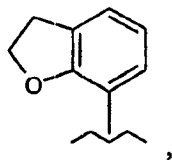
[0044] 5- 至 6- 元杂环基是具有 5-6 个环原子和最高达 2 个选自 N、O、S 的杂原子的单环、饱和或部分不饱和杂环基团。N 和 O 是优选的杂原子。优选的例子包括吡咯烷基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡喃基、噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基和哌嗪基。

[0045] 当本发明化合物中的基团是任选取代的,除非另有说明,被最高达三个相同或不同的取代基取代是优选的。

[0046] 本发明的另一实施方案涉及式 (I) 的化合物,其中

[0047] A 是苯基、杂芳基或下式基团

[0048]



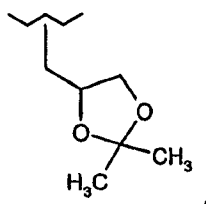
[0049] 其中苯基和杂芳基任选被最高达 2 个基团所取代,所述的基团彼此独立地选自杂芳基、卤素、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、苄氧基和苄基,

[0050] 其中 C_1-C_4 - 烷基任选被式 $-NR^3R^4$ 的基团所取代,其中 R^3 是 C_1-C_4 - 烷基和 R^4 是氢或 C_1-C_4 - 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基,以及

[0051] 杂芳基任选被 C_1-C_4 - 烷氧基所取代,

[0052] R^1 是 C_3-C_6 - 环烷基、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、苄基或下式基团

[0053]



[0054] 其中 C_3-C_6 - 环烷基任选被羟基、 C_1-C_4 - 烷基或三氟甲基所取代,

[0055] C_1-C_4 - 烷基任选被杂芳基、 C_3-C_6 - 环烷基或羟基所取代,

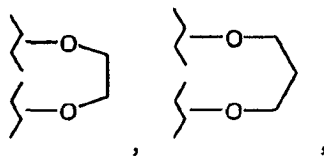
[0056] 以及苄基任选被 C_1-C_4 - 烷氧基或卤素所取代,

[0057] R^2 是氢,

[0058] 或者

[0059] R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成任选被最高达 2 个取代基所取代的 5- 至 6- 元杂环基, 所述的取代基彼此独立地选自 C_1-C_4 - 烷基、羟基、氰基、氧代、杂芳基、苄基、甲酰基、 C_1-C_4 - 烷基羰基和下列基团之一,

[0060]



[0061] 其通过两个氧原子与杂环中的一个碳原子相连,

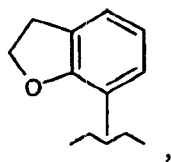
[0062] 其中 C_1-C_4 - 烷基任选被羟基或杂芳基所取代,

[0063] 及其盐、溶剂化物和 / 或盐的溶剂化物。

[0064] 本发明的另一实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中

[0065] A 是苯基、噻吩基或下式基团

[0066]



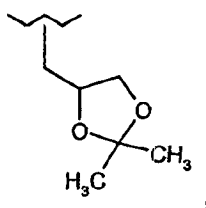
[0067] 其中苯基和噻吩基任选被最高达 2 个基团所取代, 所述的基团彼此独立地选自吡啶基、氟、氯、溴、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、苄氧基和苄基,

[0068] 其中 C_1-C_4 - 烷基任选被式 $-NR^3R^4$ 的基团所取代, 其中 R^3 是 C_1-C_4 - 烷基和 R^4 是氢或 C_1-C_4 - 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基, 以及

[0069] 吡啶基任选被 C_1-C_4 - 烷氧基所取代,

[0070] R^1 是 C_3-C_6 - 环烷基、 C_1-C_4 - 烷基、 C_1-C_4 - 烷氧基 (C_1-C_4) 烷基、苄基或下式基团

[0071]



[0072] 其中 C_3-C_6 - 环烷基任选被羟基、 C_1-C_4 - 烷基或三氟甲基所取代,

[0073] C_1-C_4 - 烷基任选被吡啶基、 C_3-C_6 - 环烷基或羟基所取代,

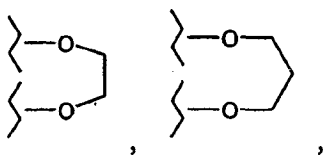
[0074] 以及苄基任选被 C_1-C_4 - 烷氧基、氟、氯或溴所取代,

[0075] R^2 是氢,

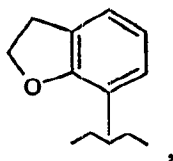
[0076] 或者

[0077] R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成任选被最高达 2 个取代基所取代的选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基的 5- 至 6- 元杂环基, 所述的取代基彼此独立地选自 C_1-C_4 - 烷基、羟基、氰基、氧代、杂芳基、苄基、甲酰基、 C_1-C_4 - 烷基羰基和下列基团之一,

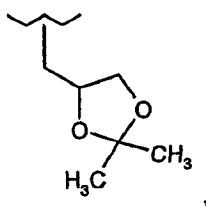
[0078]



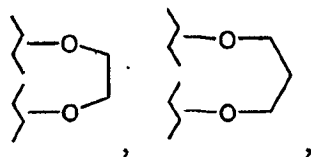
- [0079] 其通过两个氧原子与杂环中的一个碳原子相连，
 [0080] 其中 C_1-C_4 -烷基任选被羟基或吡啶基所取代，
 [0081] 及其盐、溶剂化物和 / 或盐的溶剂化物。
 [0082] 本发明的另一实施方案涉及式 (I) 的化合物，其中
 [0083] A 是苯基、噻吩基或下式基团
 [0084]



- [0085] 其中苯基任选被最高达 2 个基团所取代，所述的基团彼此独立地选自吡啶基、氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、苄氧基和苄基，
 [0086] 其中甲基任选被式 $-NR^3R^4$ 的基团所取代，其中 R^3 是甲基和 R^4 是氢或 2-甲氧基乙基，以及
 [0087] 吡啶基任选被甲氧基所取代，
 [0088] R^1 是 C_3-C_6 -环烷基、甲基、乙基、丙基、2-甲氧基乙基、苄基或下式基团
 [0089]



- [0090] 其中 C_3-C_6 -环烷基任选被羟基、甲基或三氟甲基所取代，
 [0091] 甲基、乙基、丙基任选被吡啶基、环丙基或羟基所取代，
 [0092] 以及苄基任选被甲氧基、乙氧基、氟或氯所取代，
 [0093] R^2 是氢，
 [0094] 或者
 [0095] R^1 和 R^2 与它们相连的氮原子一起形成任选被最高达 2 个取代基所取代的选自吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基的 5-至 6-元杂环基，所述的取代基彼此独立地选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、羟基、氰基、氧代、吡啶基、苄基、甲酰基、甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基和下列基团之一，
 [0096]



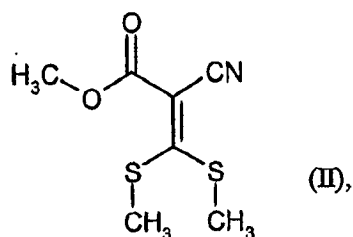
- [0097] 其通过两个氧原子与杂环中的一个碳原子相连，
 [0098] 其中甲基、乙基和丙基任选被羟基或吡啶基所取代，

[0099] 及其盐、溶剂化物和 / 或盐的溶剂化物。

[0100] 此外,还发现制备本发明式 (I) 化合物的方法,其特征在于,或者

[0101] [A] 首先,式 (II) 的化合物

[0102]



[0103] 与式 (III) 的化合物

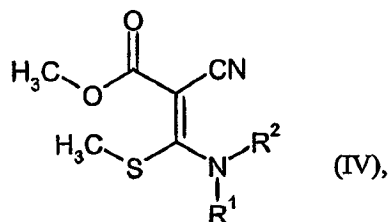
[0104] HNR^1R^2 (III)

[0105] 其中

[0106] R^1 和 R^2 具有上面所述的含义,

[0107] 在高温下、在惰性溶剂中或也在不存在溶剂的情况下转化为式 (IV) 的化合物

[0108]

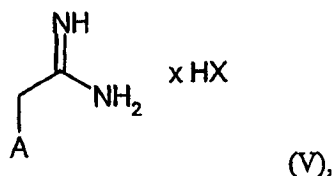


[0109] 其中

[0110] R^1 和 R^2 具有上面所述的含义,

[0111] 接着,后者在惰性溶剂中在碱存在下与式 (V) 的化合物反应

[0112]



[0113] $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I

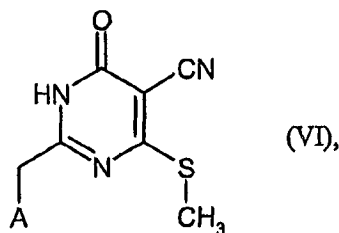
[0114] 其中

[0115] A 具有如上所述的含义,

[0116] 或者在反应剂的改变顺序中,

[0117] [B] 首先,式 (II) 的化合物与式 (V) 的化合物在惰性溶剂中在碱存在下转化为式 (VI) 的化合物

[0118]



[0119] 其中

[0120] A 具有如上所述的含义,

[0121] 接着,后者在高温下在惰性溶剂中或也存不存在溶剂的情况下与式 (III) 的化合物反应,

[0122] 任选,在每种情况中所得的式 (I) 化合物与合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸反应,得到它们的溶剂化物、盐和 / 或盐的溶剂化物。

[0123] 式 (II) 的化合物从文献中是已知的 (R. Gompper, W. Toepfl, Chem. Ber. 1962, 95, 2861-2870)。式 (III) 和 (V) 的化合物是商业上可获得的,从文献中已知的或可以以类似于文献中的已知方法制备 (参见,例如, H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. **Niewöhner**, D. Schauß, Tetrahedron Lett. 2002, 43, 419-421)。

[0124] 合适于方法步骤 (II)+(III) $\rightarrow$ (IV) 的溶剂是高沸点的、惰性有机溶剂,其在反应条件下是不改变的。这些优选的溶剂包括甲苯、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲亚砜或环丁砜。也可能在没有溶剂的情况下在熔融状态下进行反应。所述的反应特别优选在没有溶剂的情况下或在二甲基甲酰胺、乙腈或甲苯中进行。

[0125] 所述的反应通常在 +70°C ~ +200°C 的温度范围内进行,优选在 +100°C ~ +150°C 的温度范围内进行。所述的反应可以在大气压、高压或减压 (例如 0.5-5 巴) 下进行。它通常在大气压下进行。

[0126] 在此情况中,基于 1mol 的式 (II) 化合物,式 (III) 化合物的用量为 1-2mol,优选 1mol 当量的量。

[0127] 合适于方法步骤 (VI)+(III) $\rightarrow$ (I) 的溶剂是普通的有机溶剂,其在反应条件下是不改变的。这些优选的溶剂包括二甲基甲酰胺、二甲亚砜或乙腈。也可能在没有溶剂的情况下进行反应。所述的反应特别优选在没有溶剂的情况下或在乙腈中进行。

[0128] 所述的反应通常在 +50°C ~ +150°C 的温度范围内进行,优选在 +70°C ~ +100°C 的温度范围内进行。所述的反应可以在大气压、高压或减压 (例如 0.5-5 巴) 下进行。它通常在大气压下进行。

[0129] 在此情况中,基于 1mol 的式 (VI) 化合物,式 (III) 化合物的用量为 1-10mol,优选过量 3-10mol。

[0130] 合适于方法步骤 (IV)+(V) $\rightarrow$ (I) 或 (II)+(V) $\rightarrow$ (VI) 的溶剂是普通的有机溶剂,其在反应条件下是不改变的。这些优选的溶剂包括二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙腈、二噁烷或醇如甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、正丁醇或叔丁醇。也可能使用上述溶剂的混合物。对于方法步骤 (IV)+(V) $\rightarrow$ (I),二甲基甲酰胺或乙腈是特别优选的,对于方法步骤 (II)+(V) $\rightarrow$ (VI),乙醇是特别优选的。

[0131] 所述的反应通常在 +50°C ~ +150°C 的温度范围内进行,优选在 +70°C ~ +100°C 的温度范围内进行。所述的反应可以在大气压、高压或减压 (例如 0.5-5 巴) 下进行。它通常在大气压下进行。

[0132] 合适于方法步骤 (IV)+(V) $\rightarrow$ (I) 或 (II)+(V) $\rightarrow$ (VI) 的碱优选是碱金属碳酸盐例如锂、钠、钾或铯的碳酸盐或有机胺碱,例如,吡啶、三乙胺、乙基二异丙基胺、N-甲基吗啉或 N-甲基哌啶。碳酸钾或三乙胺是特别优选的。

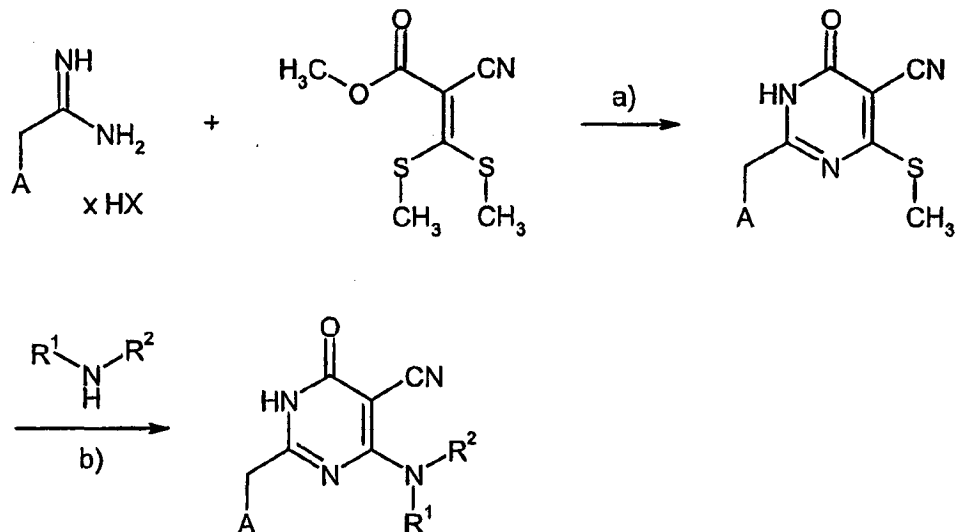
[0133] 在此情况中,基于 1mol 式 (IV) 或 (II) 的化合物,所述碱的用量为 1.5-4mol,优选

为 1.5-2mol。基于 1mol 式 (IV) 或 (II) 的化合物, 式 (V) 化合物的用量为 1-1.5mol, 优选为 1.2mol。

[0134] 本发明的方法可以通过下面的结构式的方案进行举例说明:

[0135] 方案 I:

[0136]

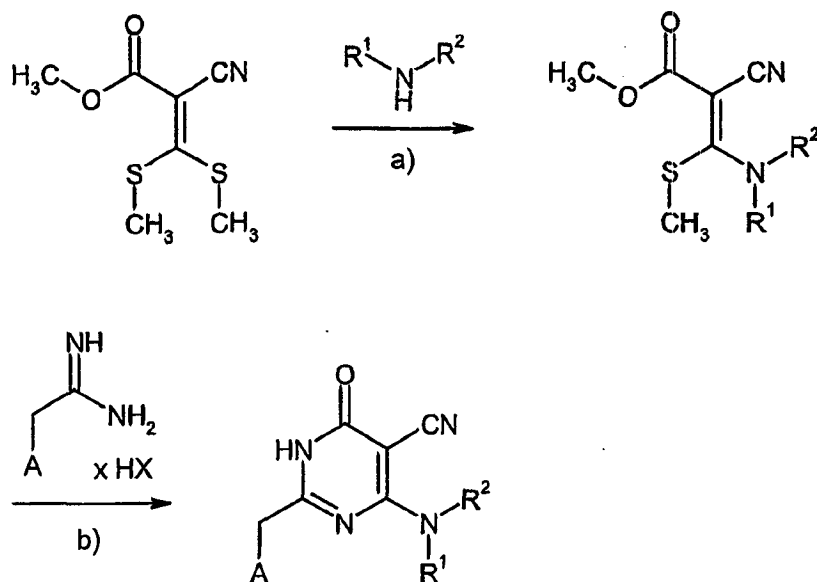


X = Cl, Br

[0137] a) 乙醇, 三乙胺, 5-16h 回流; b) 乙腈, 85-90°C, 1-7 天。

[0138] 方案 II:

[0139]



X = Cl, Br

[0140] a) 1. 甲苯, 三氟化硼-醚合物, RT, 30min.; 2. 胺组分 R¹R²NH, 150°C, 16h; 或: 初始化合物在 150°C 的熔融物, 1-16h; b) DMF, 三乙胺, 100°C, 16h 或 DMF, 碳酸钾, 90°C, 16h。

[0141] 本发明的化合物表现出有用范围的药理学作用, 这种药理学作用是之前无法预见的。它们特别抑制 PDE9A。

[0142] 现已意外地发现,本发明的化合物适合于制备用于改善感知、注意力、学习或记忆的药物。

[0143] 由于它们的药理学性能,本发明的化合物可以单独使用或与用于改善感知、注意力、学习和 / 或记忆的其它药物一起联用。

[0144] 本发明的化合物特别适合于改善认知损伤后的感知、注意力、学习或记忆,例如,特别是在下列情形 / 疾病 / 综合征中出现的那些,例如,“轻度认知损伤”、与年龄有关的学习和记忆损伤、与年龄有关的记忆丧失、血管性痴呆、颅脑外伤、中风、中风后出现的痴呆 (“中风后痴呆”)、创伤后痴呆、一般性注意力损伤、学习和记忆有问题的儿童中的注意力障碍、阿尔茨海默氏病、莱维体性痴呆、额叶变性痴呆、包括皮克氏综合征、帕金森氏病、进行性核性麻痹、皮质延髓变性痴呆、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、亨廷顿病、多发性硬化、丘脑性变性、克 - 雅二氏性痴呆、HIV 痴呆、痴呆性精神分裂症或科尔萨科夫综合征。

[0145] 本发明化合物的体外作用可以用下列生物学测定来表示:

[0146] PDE 抑制

[0147] 重组体 PDE1C (GenBank/EMBL 登录号:NM_005020, Loughney 等 . J. Biol. Chem. 1996 271, 796-806), PDE2A (GenBank/EMBL 登录号:NM_002599, Rosman 等 . Gene 1997 191, 89-95), PDE3B (GenBank/EMBL 登录号:NM_000922, Miki 等 . Genomics 1996, 36, 476-485), PDE4B (GenBank/EMBL 登录号:NM_002600, Obernolte 等 . Gene. 1993, 129, 239-247), PDE5A (GenBank/EMBL 登录号:NM_001083, Loughney 等 . Gene 1998, 216, 139-147), PDE7B (GenBank/EMBL 登录号:NM_018945, Hetman 等 . Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2000, 97, 472-476), PDE8A (GenBank/EMBL 登录号:AF_056490, Fisher 等 . Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998, 246, 570-577), PDE9A (Fisher 等, J. Biol. Chem, 1998, 273 (25) : 15559-15564), PDE10A (GenBank/EMBL 登录号:NM_06661, Fujishige 等 . J Biol Chem. 1999, 274, 18438-45), PDE11A (GenBank/EMBL 登录号:NM_016953, Fawcett 等 . Proc. Natl. Acad. Sci. 2000, 97, 3702-3707) 在 Sf9 晶胞中借助于 pFASTBAC 杆状病毒表达系统 (GibcoBRL) 进行表达。

[0148] 将测试物质溶于 100% DMSO 中并连续稀释以测定它们对 PDE9A 的体外作用。典型地,从 200 μ M 系列稀释至 1.6 μ M (在试验中所得最终浓度:4 μ M-0.032 μ M)。在每种情况中,将 2 μ L 稀释物质溶液加入到微量滴定板的孔中 (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA)。然后,加入 50 μ L 如上所述的 PDE9A 制剂的稀释液。选择 PDE9A 制剂的稀释液,以便在随后培养期间小于 70% 的底物被转化 (典型的稀释液:1 : 10000; 稀释缓冲剂:50mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3mM MgCl₂, 1.7mMEDTA, 0.2% BSA)。所述的底物, [8-³H] 鸟苷 3', 5' - 环磷酸 (1 μ Ci/ μ L; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) 用分析缓冲液 (50mM Tris/HCl pH7.5, 8.3mM MgCl₂, 1.7mM EDTA) 以 1 : 2000 稀释至 0.0005 μ Ci/ μ L 的浓度。最后,通过加入 50 μ L (0.025 μ Ci) 稀释底物启动酶反应。将分析混合物在室温下培养 60min,接着通过加入 25 μ L 溶于分析缓冲液中的 PDE9A 抑制剂 (例如,制备实施例 1 的抑制剂,最终浓度 10 μ M) 终止反应。其后,马上加入 25 μ L 含 18mg/ml 钇闪烁近似珠 (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) 的悬浮液。将该微量滴定板用薄膜密封,并在室温下放置 60min。然后,所述的板在 Microbeta 闪烁计数器中每孔测定 30s (Wallac Inc., Atlanta, GA)。IC₅₀ 值从物质浓度对抑制百分比的图绘中确定。

[0149] 测试物质对重组体 PDE3B、PDE4B、PDE7B、PDE8A、PDE10A 和 PDE11A 的体外作用通过如上所述的 PDE9A 试验方案进行测定,但是进行下列修改:所使用的底物是 [5',8-³H] 腺苷 3',5' - 环磷酸 (1 μ Ci/ μ L;Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ)。加入抑制剂溶液以终止反应是不必要的。代之,底物和 PDE 培养后,接着直接加入如上所述的钇闪烁近似珠,并由此终止反应。为了测定对重组体 PDE1C、PDE2A 和 PDE5A 的相应作用,该方案还进行如下修改:在 PDE1C 的情况中,还向反应混合物中加入调钙素 10^{-7} M 和 CaCl_2 3mM。在试验中,通过加入 cGMP 1 μ M 刺激 PDE2A,并使用 0.01% 的 BSA 浓度进行试验。PDE1C 和 PDB2A 所使用的底物是 [5',8-³H] 腺苷 3',5' - 环磷酸 (1 μ Ci/ μ L;Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) 以及 PDE5A 是 [8-³H] 鸟苷 3',5' - 环磷酸 (1 μ Ci/ μ L;Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ)。

[0150] 基于 IC_{50} 值,本发明化合物的选择性 PDE9A- 抑制作用的代表性例子列于表 1-3 中。

[0151] 表 1-3:通过实施例 38、112 和 113, PDE 同功酶 (人) 的抑制

[0152] 表 1:实施例 38

[0153]

同功酶	IC_{50} [nM]
PDE1C	> 4000
PDE2A	> 4000
PDE3B	> 4000
PDE4B	> 4000
PDE7B	2200
PDE8A	4000
PDE9A	5
PDE10A	> 4000
PDE11	> 4000

[0154] 表 2:实施例 112

[0155]

同功酶	IC_{50} [nM]
PDE1C	> 4000
PDE2A	> 4000

PDE3B	> 4000
PDE4B	> 4000
PDE7B	> 4000
PDE8A	> 4000
PDE9A	5
PDE10A	> 4000
PDE11	> 4000

[0156] 表 3 : 实施例 113

[0157]

同功酶	IC ₅₀ [nM]
PDE1C	> 4000
PDE2A	> 4000
PDE3B	> 4000
PDE4B	> 4000
PDE7B	> 4000
同功酶	IC ₅₀ [nM]
PDE8A	> 4000
PDE9A	15
PDE10A	> 4000
PDE11	1500

[0158] 长程增强效应

[0159] 长程增强效应被认为是学习和记忆过程的一种细胞相关物。下列方法可以用于测定 PDE9 抑制是否对长程增强效应具有影响：

[0160] 大鼠海马位于切削刀片（切碎机）的约 70 度角。制备 400 μ m 厚的海马切片。使用非常软的、充分润湿的刷子（貂毛）从刀片中移走切片并转移到带冷营养物溶液（124mM NaCl, 4.9mM KCl, 1.3mM MgSO₄ × 7H₂O, 2.5mM CaCl₂ 无水, 1.2mM KH₂PO₄, 25.6mM NaHCO₃, 10mM 葡萄糖, pH7.4）并用 95% O₂/5% CO₂ 充气的玻璃容器中。在测定期间, 将切片保持在

1-3mm- 高液面下的温度控制室中。流速为 2.5ml/min。最初充气在稍微高压（约 1atm）下通过显微操作针在前室中进行。切片室与前室以这样一种方法连接，以致可以保持微循环，所述的微循环由流经显微操作针的 95% O₂/5% CO₂ 驱动。将刚制得的海马切片在切片室中在 33℃ 下适应至少 1 小时。

[0161] 选择刺激水平，以便局部兴奋性突触后电位（fEPSP）为最大兴奋性突触后电位（EPSP）的 30%。由喷漆不锈钢和直流双相刺激发生器（AMSystems 2100）组成的单极刺激电极用于 Schaffer collaterals 的局部刺激（电压：1-5V，一个极性的脉冲持续时间 0.1ms，总脉冲时间 0.2ms）。借助玻璃电极（丝状硼硅玻璃，1-5MΩ，直径：1.5mm，电极头直径：3-20 μm），充满标准营养物溶液，用于记录辐射层的兴奋性突触后电位（fEPSP）。使用直流电压放大器测定位于切片室边缘的氯化银参比电极的场势。该场势通过低通滤波器（5kHz）过滤。确定 fEPSPs 斜率（fEPSP 斜率）以进行实验的统计分析。实验的记录、分析和对照采用软件（PWIN），该软件由神经生理学系开发。各个时间点的平均 fEPSP 斜率值的形成和图表的构造采用 EXCEL 软件，其通过合适的宏具有自动数据记录。

[0162] 海马切片用本发明化合物的 10 μM 溶液表面灌流（superfusion）导致 LTP 显著增加。

[0163] 本发明化合物的体内作用例如可以如下表示：

[0164] 社会识别测试

[0165] 社会识别测试是一种学习和记忆测试。它测定大鼠区别相同物种的已知和未知成员的能力。因此，本测试适合于检查本发明化合物的学习 - 或记忆 - 改善作用。

[0166] 将成年大鼠以组圈养并在开始测试前 30 分钟将它们单独放置在测试笼中。开始测试前 4min，将测试动物放在一个观察箱中。经过这段适应时间后，将一只幼年动物与测试动物放在一起，测得成年动物视察年轻动物的绝对时间为 2min（试验 1）。测定明显指向年轻动物的所有行为，即肛门与生殖器检查，追踪和理毛，在此期间，年长动物与年轻动物的距离最高 1cm。然后，移去年轻动物，成年大鼠用本发明化合物或赋形剂治疗，接着将它们返回到它原来的笼中。停留 24 小时后重复该测试（试验 2）。与试验 1 相比，社会相互作用减小表明成年大鼠记得了年轻动物。

[0167] 成年动物在试验 1 前的规定时间间隔内（例如 1 小时）或在试验 1 后立即接受腹膜内注射赋形剂（10% 乙醇，20% Solutol，70% 生理盐水）或溶于 10% 乙醇、20% Solutol、70% 生理盐水中的 0.1mg/kg、0.3mg/kg、1.0mg/kg 或 3.0mg/kg 本发明的化合物。与试验 1 相比较，在试验 2 中，赋形剂治疗的大鼠在社会相互作用时间上没有表现出减少。因而，它们忘记了它们已经与年轻动物进行过一次接触。令人吃惊地，用本发明的化合物治疗后，与那些用赋形剂治疗的动物相比较，在第二回合中的社会相互作用时间显著减少。这意味着用物质治疗的大鼠记得该幼年动物，因此本发明的化合物表现出对学习和记忆的改善作用。

[0168] 新的活性组分可以以已知方式转化为常规制剂例如片剂、糖锭剂、丸剂、粒剂、气雾剂、糖浆剂、乳剂、悬浮液和溶液，通过使用惰性、无毒、药学上合适的载体或溶剂。在这些情况中，治疗有效的化合物在每种情况中以约 0.5-90% 重量的浓度存在于全部混合物中，即其数量足以获得所表明剂量范围。

[0169] 例如，通过用溶剂和 / 或载体稀释该活性组分，可以制得制剂，任选使用乳化剂和

/ 或分散剂,其中在使用水作为稀释剂的情况下,任选使用有机溶剂作为辅助溶剂。

[0170] 以常规方式给药,优选口服、经皮或胃肠外,尤其是经舌或静脉内。但是,还可以通过口腔或鼻吸入给药,例如通过喷雾或通过皮肤局部给药。

[0171] 一般地,为了获得有效结果,给药数量约 0.001-10,口服给药优选约 0.005-3mg/kg 体重通常被证明是有利的。

[0172] 然而,任选偏离所述的数量,特别是与体重、给药途径的性质、个体对药物的反应、其制剂性质以及给药时间点或间隔有关。因此,在一些情况中,小于上述最低数量也是足够的,而在其它情况下,必须超过所述上限,如果给予较大的数量,可以建议在一天内分开给予多个单剂量。

[0173] 除非另有说明,否则所有的所述数量都是指重量百分比。液体/液体溶液的溶剂比例、稀释比例和浓度在每种情况下都是基于体积。"w/v"是指"重量/体积"。因此,例如,"10% w/v"是指:100ml 溶液或悬浮液含有 10g 物质。

[0174] 缩写:

[0175] DCI 直接化学电离(在 MS 中)

[0176] DMSO 二甲亚砜

[0177] d. Th 理论值的(在产率方面)

[0178] ESI 电喷射电离(在 MS 中)

[0179] h 小时(们)

[0180] HPLC 高压、高效液相色谱

[0181] LC-MS 液相色谱-质谱联用

[0182] min 分钟(们)

[0183] m. p. 熔点

[0184] MS 质谱

[0185] NMR 核磁共振光谱

[0186] R_f 停留指数(在 TLC 中)

[0187] RT 室温

[0188] R_t 停留时间(在 HPLC 中)

[0189] LC-MS 和 HPLC 方法:

[0190] 方法 1:

[0191] 仪器:带 HPLC Agilent 系列 1100 的 Micromass Platform LCZ;柱子:Grom-Sil 120 ODS-4HE, 50mm×2.0mm, 3 μ m;洗脱液 A:1 升水+1ml 50%的甲酸,洗脱液 B:1 升乙腈+1ml 50%的甲酸;梯度:0.0min 100% A → 0.2min 100% A → 2.9min 30% A → 3.1min 10% A → 4.5min 10% A;炉温:55℃;流速:0.8ml/min;UV 检测:208-400nm。

[0192] 方法 2:

[0193] 仪器:带 HPLC Agilent 系列 1100 的 Micromass Quattro LCZ;柱子:Grom-Sil 120 ODS-4HE, 50mm×2.0mm, 3 μ m;洗脱液 A:1 升水+1ml 50%的甲酸,洗脱液 B:1 升乙腈+1ml 50%的甲酸;梯度:0.0min 100% A → 0.2min 100% A → 2.9min 30% A → 3.1min 10% A → 4.5min 10% A;炉温:55℃;流速:0.8ml/min;UV 检测:208-400nm。

[0194] 方法 3:

[0195] 仪器:带HPLC Agilent系列1100的Micromass Platform LCZ;柱子:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm $\times$ 4mm;洗脱液A:1升水+0.5ml 50%的甲酸,洗脱液B:1升乙腈+0.5ml 50%的甲酸;梯度:0.0min90% A,流速1ml/min $\rightarrow$ 2.5min30% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 3.0min5% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 4.5min5% A,流速2ml/min;炉温:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0196] 方法4:

[0197] 仪器:带HPLC Agilent系列1100的Micromass Quattro LCZ;柱子:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm $\times$ 4mm;洗脱液A:1升水+0.5ml 50%的甲酸,洗脱液B:1升乙腈+0.5ml 50%的甲酸;梯度:0.0min90% A,流速1ml/min $\rightarrow$ 2.5min30% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 3.0min 5% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 4.5min5% A,流速2ml/min;炉温:50 $^{\circ}$ C;UV检测:208-400nm。

[0198] 方法5:

[0199] MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:Waters Alliance2795;柱子:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm $\times$ 4mm;洗脱液A:1升水+0.5ml 50%的甲酸,洗脱液B:1升乙腈+0.5ml50%的甲酸;梯度:0.0min 90% A流速1ml/min $\rightarrow$ 2.5min 30% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 3.0min 5% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 4.5min 5% A,流速2ml/min;炉温:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0200] 方法6:

[0201] MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:HP 1100系列;UV DAD;柱子:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm $\times$ 4mm;洗脱液A:1升水+0.5ml 50%的甲酸,洗脱液B:1升乙腈+0.5ml50%的甲酸;梯度:0.0min 90% A,流速1ml/min $\rightarrow$ 2.5min 30% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 3.0min 5% A,流速2ml/min $\rightarrow$ 4.5min 5% A,流速2ml/min;炉温:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0202] 方法7:

[0203] MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:HP 1100系列;UV DAD;柱子:Grom-Sil 120 ODS-4HE 50mm $\times$ 2mm,3 μ m;洗脱液A:水+500 μ l 50%的甲酸/升,洗脱液B:乙腈+500 μ l 50%的甲酸/升;梯度:0.0min 0% B $\rightarrow$ 2.9min 70% B $\rightarrow$ 3.1min 90% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B;炉温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.8ml/min;UV检测:210nm。

[0204] 方法8:

[0205] MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:Waters Alliance2790;柱子:Grom-Sil 120 ODS-4HE 50mm $\times$ 2mm,3 μ m;洗脱液A:水+500 μ l 50%的甲酸/升,洗脱液B:乙腈+500 μ l 50%的甲酸/升;梯度:0.0min 5% B $\rightarrow$ 2.0min 40% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B $\rightarrow$ 5.5min 90% B;流速:0.0min 0.75ml/min $\rightarrow$ 4.5min 0.75ml/min $\rightarrow$ 5.5min 1.25ml/min;炉温:45 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0206] 方法9:

[0207] MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:Waters Alliance2790;柱子:Grom-Sil 120 ODS-4HE 50mm $\times$ 2mm,3 μ m;洗脱液A:水+500 μ l 50%的甲酸/升,洗脱液B:乙腈+500 μ l 50%的甲酸/升;梯度:0.0min 0% B $\rightarrow$ 0.2min 0% B $\rightarrow$ 2.9min 70% B $\rightarrow$ 3.1min 90% B $\rightarrow$ 4.5min 90% B;炉温:45 $^{\circ}$ C;流速:0.8ml/min;UV检测:210nm。

[0208] 方法 10:

[0209] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance2795; 柱子: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50mm×4.6mm; 洗脱液 A: 水+500 μl 50% 的甲酸 / 升, 洗脱液 B: 乙腈+500 μl 50% 的甲酸 / 升; 梯度: 0.0min 10% B → 3.0min 95% B → 4.0min 95% B; 炉温: 35℃; 流速: 0.0min 1.0ml/min → 3.0min 3.0ml/min → 4.0min 3.0ml/min; UV 检测: 210nm。

[0210] 方法 11:

[0211] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance2790; 柱子: Uptisphere C18 50mm×2.0mm, 3 μm; 洗脱液 B: 乙腈+0.05% 甲酸, 洗脱液 A: 水+0.05% 的甲酸; 梯度: 0.0min 5% B → 2.0min 40% B → 4.5min 90% B → 5.5min 90% B; 炉温: 45℃; 流速: 0.0min 0.75ml/min → 4.5min 0.75ml/min → 5.5min 1.25ml/min; UV 检测: 210nm。

[0212] 方法 12:

[0213] 仪器: 带 DAD 检测的 HP 1100; 柱子: Kromasil RP-18, 60mm×2mm, 3.5 μm; 洗脱液 A: 5ml HClO₄/升水, 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0min 2% B → 0.5min 2% B → 4.5min 90% B → 6.5min 90% B; 流速: 0.75ml/min; 温度: 30℃; UV 检测: 210nm。

[0214] 方法 13:

[0215] 仪器: 带 DAD 检测的 HP 1100; 柱子: Kromasil RP-18, 125mm×4mm, 5 μm; 洗脱液 A: 5ml HClO₄/升水, 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0min 2% B → 0.5min 2% B → 4.5min 90% B → 6.5min 90% B; 流速: 0.75ml/min; 温度: 30℃; UV 检测: 210nm。

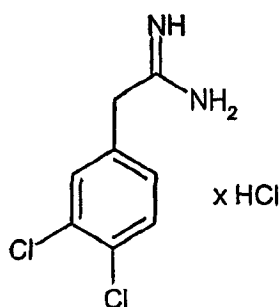
[0216] 初始化合物

[0217] 下列反应所需的脒由相应的脒或酯通过 Gielen H., Alonso-Alija C., Hendrix M., **Niewöhner** U., Schauß D., Tetrahedron Lett. 43, 419-421 (2002) 的方法进行制备。

[0218] 实施例 1A

[0219] 2-(3,4-二氯苯基)乙脒盐酸盐

[0220]



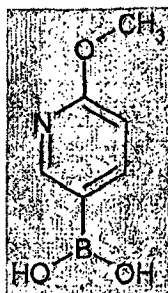
[0221] 在氩气氛中, 将 2.88g (54mmol) 氯化铵悬浮在 50ml 甲苯中并冷却至 0℃。滴加 27ml 2M 在甲苯中的三甲基铝溶液, 将混合物温热至室温, 然后搅拌 1.5h。加入 5g (27mmol) 3,4-二氯苯基乙脒, 接着将混合物在 80℃ 下加热过夜。冷却至 0℃ 后, 滴加 50ml 甲醇。通过抽滤从析出的固体中分离得到产物, 接着将滤饼用甲醇洗涤几次。将合并的滤液蒸发至干, 然后将残余物悬浮在二氯甲烷 / 甲醇 10 : 1 中, 并再次进行抽滤。浓缩滤液, 得到 6.2g (理论收率的 77%) 标题化合物。

[0222] MS (ESIpos): m/z = 203 [M+H]⁺.

[0223] 实施例 2A

[0224] 6- 甲氧基吡啶 -3- 基硼酸

[0225]



[0226] 将 1g (5.32mmol) 5- 溴 -2- 甲氧基吡啶溶解在 10ml 无水四氢呋喃中并冷却至 -78°C 。加入 0.4g (6.38mmol) 1.6M 正丁基锂的己烷溶液,生成一种黄色溶液,将其在给定的温度下搅拌 30min。加入 3g (15.9mmol) 硼酸三异丙酯,接着再搅拌 1h,在此期间,将该溶液温热至 -20°C 。加入水,接着将混合物搅拌过夜。将粗溶液用 1N 盐酸酸化至 pH 5,并用乙酸乙酯萃取两次。有机相再硫酸钠中干燥,过滤,浓缩,得到浅褐色固体,将该固体悬浮在二乙醚中并过滤,分离得到 0.38g (理论收率的 47%) 产物。

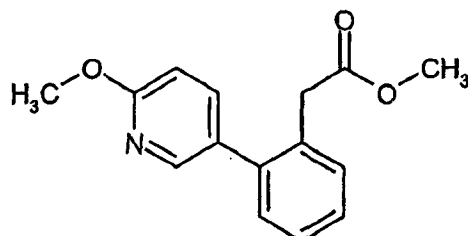
[0227] MS (ESIpos) : $m/z = 154 [M+H]^+$

[0228] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 3.83$ (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 8.0 (dd, 1H), 8.52 (s, 1H).

[0229] 实施例 3A

[0230] [2-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯基] 乙酸甲酯

[0231]



[0232] 在氩气中,将 1.35g (5.89mmol) (2- 溴苯基) 乙酸甲酯与 1g (6.55mmol) 6- 甲氧基吡啶 -3- 基硼酸和 1.98g (13.09mmol) 氟化铯一起加入到 20ml 1,2-二甲氧基乙烷中。加入 0.22g (0.19mmol) 四 (三苯膦) 钯 (0) 后,将反应混合物在 100°C 搅拌 4h。冷却至室温后,接着加入乙酸乙酯和水的混合物并用乙酸乙酯萃取。有机相在硫酸镁中干燥后,在真空中除去溶剂,残余物通过硅胶柱色谱 (流动相:环己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1) 提纯。得到 1.1g (理论收率的 68%) 产物。

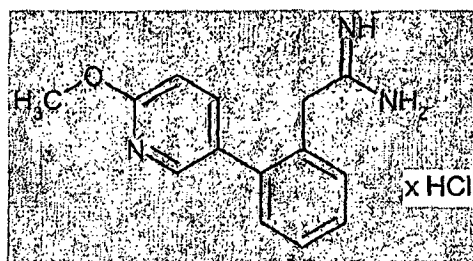
[0233] LC-MS (方法 5) : $R_t = 2.1\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 258 [M+H]^+$

[0234] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 3.51$ (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.9 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 8.08 (m, 1H).

[0235] 实施例 4A

[0236] 2-[2-(6- 甲氧基吡啶 -3- 基) 苯基] 乙亚胺酸酰胺 (ethanimidamid) 盐酸盐

[0237]



[0238] 在氩气氛中,将 1.14g (21.37mmol) 氯化铵悬浮在 20ml 甲苯中并冷却至 0℃。滴加 10.7ml 2M 三甲基铝的甲苯溶液后,将混合物温热至室温,然后搅拌 1.5h。加入 1.1g (4.27mmol) [2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]乙酸甲酯,接着将混合物在 80℃ 下搅拌 2 天。冷却至 5℃ 后,滴加 50ml 甲醇。通过抽滤从析出的固体中分离得到产物,将滤饼用甲醇洗涤数次。将合并的滤液蒸发至干,然后将残余物悬浮在二氯甲烷/甲醇 10 : 1 中,并再次进行抽滤。浓缩滤液,得到 0.5g (理论收率的 46%) 标题化合物。

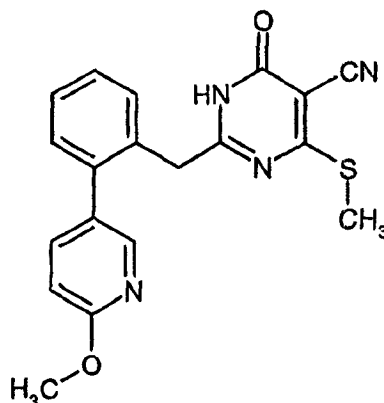
[0239] LC-MS (方法 5) : $R_t = 0.94\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 242 [M+H]^+$

[0240] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 3.79 (\text{s}, 2\text{H}), 3.9 (\text{s}, 3\text{H}), 6.89 (\text{d}, 1\text{H}), 7.31 (\text{m}, 2\text{H}), 7.46 (\text{m}, 2\text{H}), 7.68 (\text{dd}, 1\text{H}), 8.12 (\text{m}, 1\text{H}), 8.72 (\text{s}, 1\text{H}), 8.8 (\text{s}, 2\text{H})$.

[0241] 实施例 5A

[0242] 2-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0243]



[0244] 将 0.55g (1.96mmol) 2-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]乙亚胺酸酰胺盐酸盐与 0.4g (1.96mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 0.79g (7.81mmol) 三乙胺一起溶解在 20ml 二噁烷中并在 90℃ 下搅拌过夜。然后,在真空中除去溶剂,直到剩余约 2ml,接着向剩余溶液中加入乙腈,此时析出产物。过滤,接着用乙腈和甲醇洗涤,接着产物在高真空中进行干燥。获得 276mg (理论收率的 38%) 标题化合物。

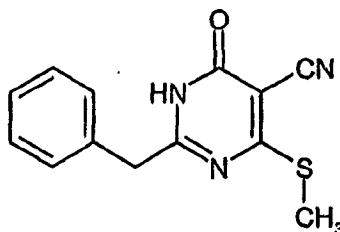
[0245] LC-MS (方法 5) : $R_t = 2.08\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 36 [M+H]^+$

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 2.31 (\text{s}, 3\text{H}), 3.9 (\text{s}, 3\text{H}), 3.98 (\text{s}, 2\text{H}), 6.89 (\text{d}, 1\text{H}), 7.28 (\text{m}, 1\text{H}), 7.39 (\text{m}, 3\text{H}), 7.63 (\text{dd}, 1\text{H}), 8.08 (\text{m}, 1\text{H})$.

[0247] 实施例 6A

[0248] 2-苄基-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0249]



[0250] 将 100mg (0.59mmol) 2-苯基乙脒盐酸盐与 119mg (0.59mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 237mg (2.34mmol) 三乙胺一起溶解在 2ml 乙醇中并在 70℃ 下搅拌 5h。然后,在真空中除去溶剂,接着将残余物溶解在 50ml 二氯甲烷中并用 2M 盐酸洗涤。有机相在硫酸镁中干燥后,在真空中除去溶剂,残余物通过硅胶快速色谱提纯(流动相:二氯甲烷/甲醇 200 : 1,100 : 1) 提纯。得到 75mg (理论收率的 50%) 标题化合物。

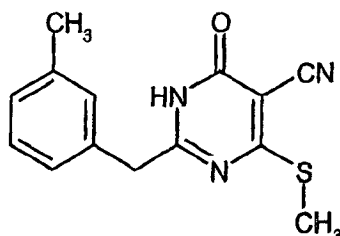
[0251] HPLC (方法 12) : $R_t = 4.2\text{min.}$

[0252] MS (ESIpos) : $m/z = 258 [M+H]^+$.

[0253] 实施例 7A

[0254] 2-(3-甲基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0255]



[0256] 将 1.45g (9.83mmol) 2-(3-甲基苄基)乙脒盐酸盐与 2g (9.83mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 2g (19.67mmol) 三乙胺一起溶解在 40ml 乙醇中并在 70℃ 下搅拌 5h。然后,在真空中除去溶剂,残余物通过制备性 HPLC 提纯。得到 0.4g (理论收率的 15%) 产物。

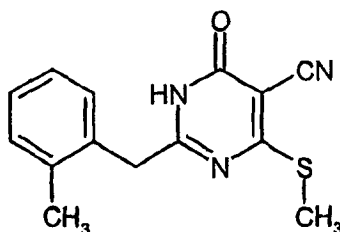
[0257] LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.83\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 272 [M+H]^+$

[0258] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 2.25 (\text{s}, 3\text{H}), 2.50 (\text{s}, 3\text{H}), 3.91 (\text{s}, 2\text{H}), 7.19 (\text{m}, 4\text{H}).$

[0259] 实施例 8A

[0260] 2-(2-甲基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0261]



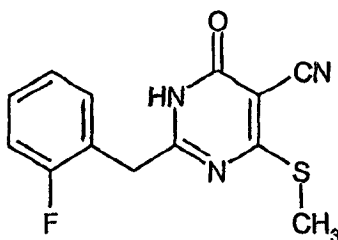
[0262] 将 3g (16.45mmol) 2-(2-甲基苄基)乙脒盐酸盐与 3.3g (16.45mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 6.6g (64.9mmol) 三乙胺一起溶解在 60ml 二噁烷中并在 90℃ 下搅拌过夜。过滤除去三乙胺盐后,将滤液浓缩,残余物用二氯甲烷研磨。获得 3.6g (理论收率的 81%) 产物。

[0263] LC-MS(方法10): $R_t = 2.13\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 272[M+H]^+$.

[0264] 实施例 9A

[0265] 2-(2-氟苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0266]



[0267] 将 3.5g(18.5mmol) 2-(2-氟苄基)乙脒盐酸盐与 3.8g(18.5mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 7.5g(74.2mmol) 三乙胺一起溶解在 50ml 二噁烷中并在 90℃ 下搅拌过夜。过滤除去三乙胺盐后,将滤液浓缩,接着将残余物溶解在乙酸乙酯中。通过加入 1N 盐酸和水析出产物。获得 3.8g(理论收率的 75%) 标题化合物。

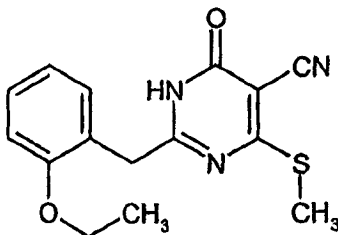
[0268] LC-MS(方法10): $R_t = 2.03\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 276[M+H]^+$

[0269] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 2.31(\text{s}, 3\text{H}), 4.06(\text{s}, 2\text{H}), 7.19(\text{m}, 2\text{H}), 7.41(\text{m}, 2\text{H})$.

[0270] 实施例 10A

[0271] 2-(2-乙氧基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0272]



[0273] 将 4.2g(19.7mmol) 2-(2-乙氧基苄基)乙脒盐酸盐与 4.0g(19.7mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 7.9g(78.7mmol) 三乙胺一起溶解在 80ml 二噁烷中并在 90℃ 下搅拌过夜。过滤除去三乙胺盐后,将滤液浓缩,接着将残余物溶解在乙酸乙酯中。通过加入 1N 盐酸和水析出产物。获得 5.3g(理论收率的 90%) 标题化合物。

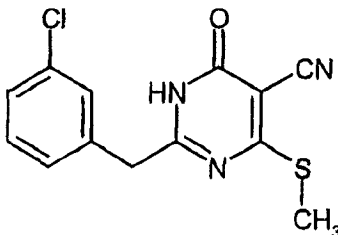
[0274] LC-MS(方法3): $R_t = 2.32\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 302[M+H]^+$

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.19(\text{t}, 3\text{H}), 2.30(\text{s}, 3\text{H}), 3.99(\text{q}, 2\text{H}+\text{s}, 2\text{H}), 6.93(\text{m}, 2\text{H}), 7.27(\text{m}, 2\text{H})$.

[0276] 实施例 11A

[0277] 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0278]



[0279] 类似于实施例 2A 的制备, 将 0.5g (2.00mmol) 2-(3-氯苄基) 乙脒氢溴酸盐与 0.41g (2.00mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 0.81g (8.01mmol) 三乙胺反应, 得到 0.5g (理论收率的 86%) 标题化合物。

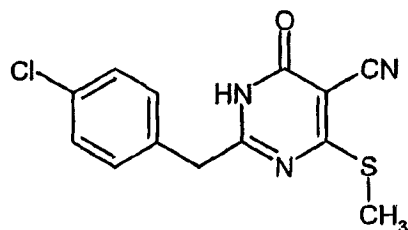
[0280] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

[0281] MS (DCI, NH_3): $m/z = 292 [\text{M}+\text{H}]^+$, $309 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0282] 实施例 12A

[0283] 2-(4-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0284]



[0285] 类似于实施例 2A 的制备, 将 10g (48.8mmol) 2-(4-氯苄基) 乙脒盐酸盐与 9.91g (48.8mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 19.7g (195mmol) 三乙胺反应, 得到 7.00g (理论收率的 49%) 标题化合物。

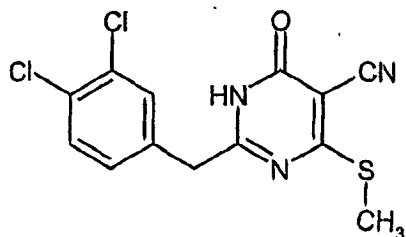
[0286] HPLC (方法 12): $R_t = 4.35\text{min}$.

[0287] MS (ESIpos): $m/z = 292 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0288] 实施例 13A

[0289] 2-(3,4-二氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0290]



[0291] 类似于实施例 2A 的制备, 将 1.00g (4.17mmol) 2-(3,4-二氯苄基) 乙脒盐酸盐与 0.85g (4.17mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 1.69g (16.7mmol) 三乙胺反应, 得到 0.6g (理论收率的 44%) 标题化合物。

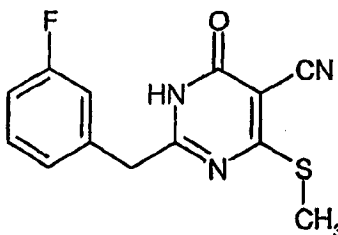
[0292] HPLC (方法 12): $R_t = 4.7\text{min}$.

[0293] MS (DCI, NH_3): $m/z = 343 [\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0294] 实施例 14A

[0295] 2-(3-氟苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0296]



[0297] 类似于实施例 2A 的制备, 将 100mg (0.43mmol) 2-(3-氟苯基) 乙脒盐酸盐与 87mg (0.43mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 174mg (1.72mmol) 三乙胺反应, 得到 28 mg (理论收率的 24%) 标题化合物。

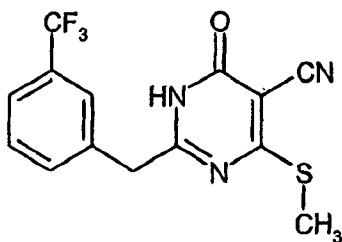
[0298] HPLC (方法 12): $R_t = 4.2\text{min}$.

[0299] MS (ESIpos): $m/z = 276 [M+H]^+$.

[0300] 实施例 15A

[0301] 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-[3-(三氟甲基)苄基]-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0302]



[0303] 类似于实施例 2A 的制备, 将 0.5g (2.10mmol) 2-[3-(三氟甲基)苄基] 乙脒盐酸盐与 0.43g (2.10mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 0.85g (8.38mmol) 三乙胺反应, 得到 0.4g (理论收率的 59%) 标题化合物。

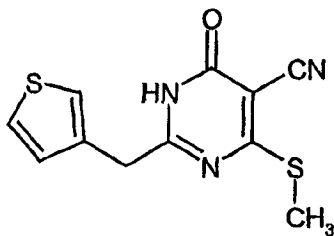
[0304] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

[0305] MS (ESIpos): $m/z = 326 [M+N]^+$.

[0306] 实施例 16A

[0307] 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0308]



[0309] 类似于实施例 2A 的制备, 将 3.10g (17.6mmol) 2-(3-噻吩基) 乙脒盐酸盐与 3.57g (17.6mmol) 2-氰基-3,3-二甲基硫代丙-2-烯酸甲酯和 7.10g (70.2mmol) 三乙胺反应, 得到 2.19g (理论收率的 47%) 标题化合物。

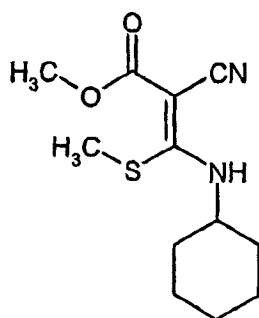
[0310] HPLC (方法 12): $R_t = 4.1\text{min}$.

[0311] MS (ESIpos): $m/z = 263.9 [M+H]^+$.

[0312] 实施例 17A

[0313] (2E/Z)-2-氰基-3-(环己基氨基)-3-甲硫基丙-2-烯酸甲酯

[0314]



[0315] 在室温下,将 0.6g(2.9mmol)3,3-二(甲硫基)-2-氰基丙烯酸甲酯与 0.29g(2.9mmol)环己胺在 20ml 乙腈中搅拌 1h。在真空中除去挥发性组分。得到 0.74g(理论收率的 98%)黄色油形式的产物。

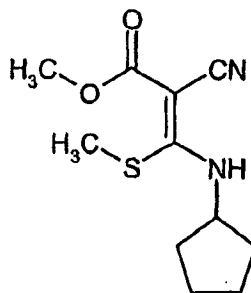
[0316] HPLC(方法 12): $R_t = 4.85\text{min}$.

[0317] MS(DCI, NH_3): $m/z = 254.9[M+H]^+, 272[M+NH_4]^+$.

[0318] 实施例 18A

[0319] (2E/Z)-2-氰基-3-(环戊基氨基)-3-甲硫基丙-2-烯酸甲酯

[0320]



[0321] 将 0.3g(1.47mmol)3,3-二(甲硫基)-2-氰基丙烯酸甲酯与 0.13g(1.47mmol)环戊胺在 3ml 乙腈中在 70℃下加热 30min。然后,在真空中除去挥发性组分。得到 0.35g(理论收率的 98%)黄色油形式的产物。

[0322] HPLC(方法 12): $R_t = 4.6\text{min}$.

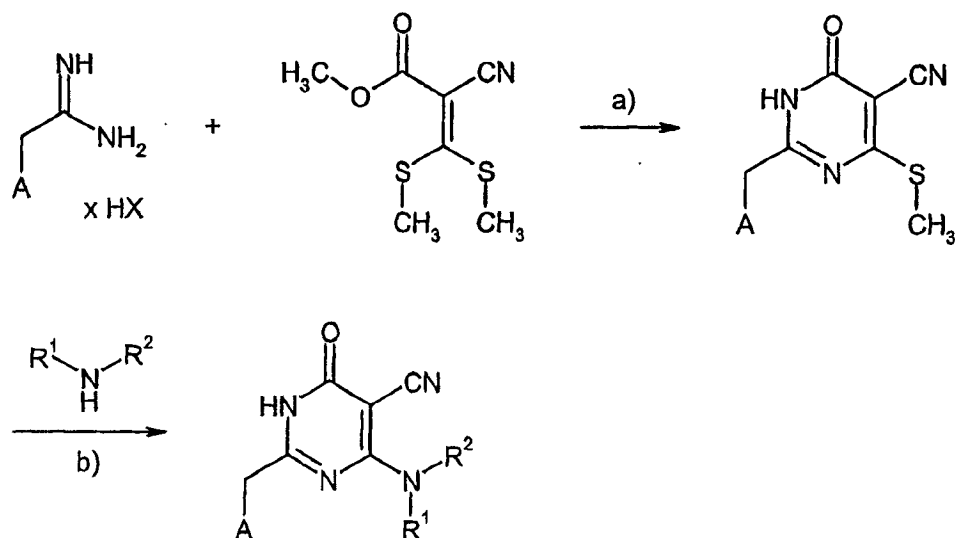
[0323] MS(DCI, NH_3): $m/z = 241[M+H]^+, 258[M+NH_4]^+$.

[0324] 示范性实施方案

[0325] 下面的化合物通过方案 I 中所述的一般合成路线进行制备:

[0326] 方案 I:

[0327]



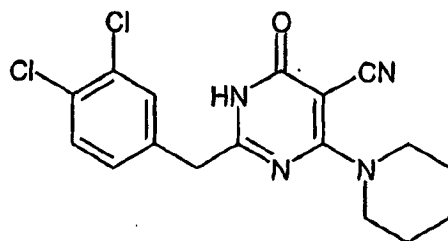
[0328] X = Cl、Br

[0329] a) 乙醇, 三乙胺, 5-16h 回流; b) 乙腈, 85-90°C, 1-7 天。

[0330] 实施例 1

[0331] 2-(3,4-二氯苄基)-6-氧代-4-(1-哌啶基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0332]



[0333] 在 85°C 下, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3,4-二氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 261mg (3.07mmol) 哌啶搅拌 16h。在真空中除去挥发性组分后, 残余物通过制备性 HPLC 提纯。得到 42mg (理论收率的 38%) 的标题化合物。

[0334] HPLC (方法 12): $R_t = 4.8\text{min}$ 。

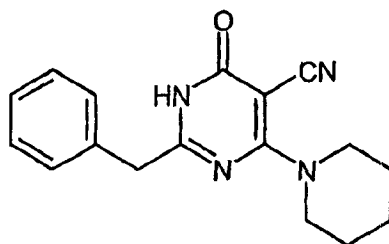
[0335] MS (ESIpos): $m/z = 363 [M+H]^+$

[0336] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 200MHz): $\delta = 1.45-1.70 (\text{m}, 6\text{H}), 3.73-3.89 (\text{m}, 6\text{H}), 7.35 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.57-7.66 (\text{m}, 2\text{H}), 11.1 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0337] 实施例 2

[0338] 2-苄基-6-氧代-4-(1-哌啶基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0339]



[0340] 43mg (0.17mmol) 2-苄基-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈悬浮在 0.3ml 乙腈中并在 85°C 下与 42.7mg (0.50mmol) 哌啶搅拌 16h。然后, 所得粗产物用制备性

HPLC 提纯。得到 11mg (理论收率的 22%) 标题化合物。

[0341] HPLC (方法 12) : $R_t = 4.3\text{min.}$

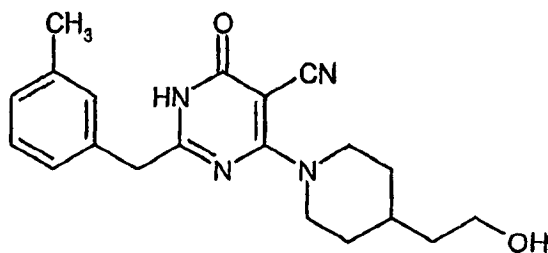
[0342] MS (ESIpos) : $m/z = 295 [M+H]^+$

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) : $\delta = 1.59-1.77 (\text{m}, 6\text{H}), 3.83 (\text{s}, 2\text{H}), 3.93 (\text{t}, 4\text{H}), 7.24-7.34 (\text{m}, 5\text{H}).$

[0344] 实施例 3

[0345] 4-[4-(2-羟基乙基)-1-哌啶基]-2-(3-甲基苄基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0346]



[0347] 在氩气氛中,将 0.1g (0.37mmol) 2-(3-甲基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈与 0.142g (1.16mmol) 2-(4-哌啶基)乙-1-醇在 3ml 乙腈中在 90℃ 下加热 7 天。冷却至室温后,粗产物通过制备性 HPLC 进行提纯。获得 0.047g (理论收率的 36%) 无色固体形式的标题化合物。

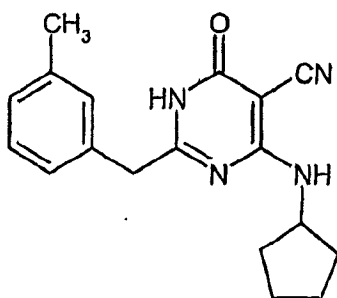
[0348] LC-MS (方法 7) : $R_t = 3.01\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 353 [M+H]^+$

[0349] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) : $\delta = 1.05 (\text{m}, 2\text{H}), 1.36 (\text{m}, 2\text{H}), 1.69 (\text{m}, 3\text{H}), 2.25 (\text{s}, 3\text{H}), 2.89 (\text{t}, 2\text{H}), 3.42 (\text{t}, 2\text{H}), 3.68 (\text{s}, 2\text{H}), 4.51 (\text{d}, 2\text{H}), 7.18 (\text{m}, 4\text{H}).$

[0350] 实施例 4

[0351] 4-(环戊基氨基)-2-(3-甲基苄基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0352]



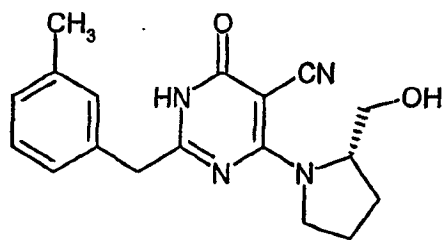
[0353] 在氩气氛中,将 0.1g (0.37mmol) 2-(3-甲基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈与 0.31g (3.65mmol) 环戊胺在 3ml 乙腈中在 90℃ 下加热过夜。冷却至室温后,粗产物通过制备性 HPLC 进行提纯。获得 0.03g (理论收率的 26%) 无色固体形式的标题化合物。

[0354] LC-MS (方法 10) : $R_t = 2.27\text{min.}$, MS (ESIpos) : $m/z = 309 [M+H]^+$

[0355] 实施例 5

[0356] 4-[(2S)-2-(羟基甲基)-1-吡咯烷基]-2-(3-甲基苄基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

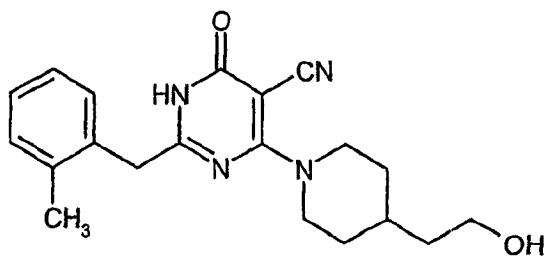
[0357]



[0359] LC-MS(方法7): $R_t = 2.91\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 325[\text{M}+\text{H}]^+$

[0361] 实施例 6

[0363]



[0365] LC-MS(方法5): $R_t = 1.74\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 353[M+H]^+$

[0367] 实施例 7

OCCCN1CCN(C1)c2nc(Cc3ccccc3F)c(=O)[nH]2C#N

54

热 6 天。冷却至室温后,粗产物通过制备性 HPLC 进行提纯。获得 31mg(理论收率的 24%) 无色固体形式的标题化合物。

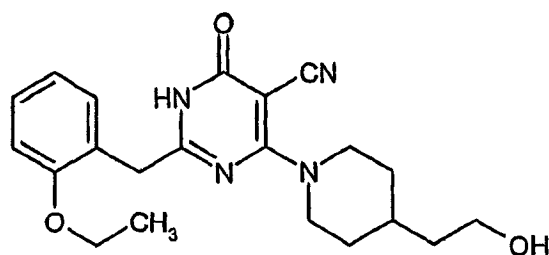
[0371] LC-MS(方法 2): $R_t = 2.94\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 357[M+H]^+$

[0372] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.01(\text{m}, 2\text{H}), 1.33(\text{m}, 2\text{H}), 1.67(\text{m}, 3\text{H}), 2.97(\text{t}, 2\text{H}), 3.41(\text{dd}, 2\text{H}), 3.87(\text{s}, 2\text{H}), 4.32(\text{t}, 1\text{H}), 4.47(\text{d}, 2\text{H}), 7.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.36(\text{m}, 2\text{H}), 12.38(\text{s}, 1\text{H})$.

[0373] 实施例 8

[0374] 2-(2-乙氧基苄基)-4-[4-(2-羟基乙基)-1-哌啶基]-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈

[0375]



[0376] 在氩气氛中,将 0.1g(0.37mmol) 2-(2-乙氧基苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢-5-嘧啶腈与 0.13g(0.99mmol) 2-(4-哌啶基)乙醇在 3ml 乙腈中在 90℃ 下加热 5 天。冷却至室温后,粗产物通过制备性 HPLC 进行提纯。获得 45mg(理论收率的 43%) 无色固体形式的标题化合物。

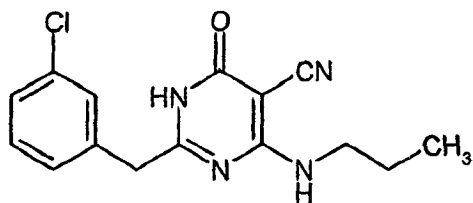
[0377] LC-MS(方法 6): $R_t = 2.01\text{min.}$, MS(ESIpos): $m/z = 383[M+H]^+$

[0378] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.04(\text{m}, 2\text{H}), 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.34(\text{m}, 2\text{H}), 1.67(\text{m}, 3\text{H}), 2.94(\text{t}, 2\text{H}), 3.41(\text{t}, 2\text{H}), 3.87(\text{s}, 2\text{H}), 3.96(\text{q}, 2\text{H}), 4.48(\text{d}, 2\text{H}), 6.92(\text{m}, 2\text{H}), 7.17(\text{m}, 2\text{H}), 12.26(\text{s}, 1\text{H})$.

[0379] 实施例 9

[0380] 2-(3-氯苄基)-6-氧代-4-(丙基氨基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0381]



[0382] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg(0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 203mg(3.43mmol) 正丙胺反应,得到 12mg(理论收率的 12%) 的标题化合物。

[0383] HPLC(方法 12): $R_t = 4.4\text{min.}$

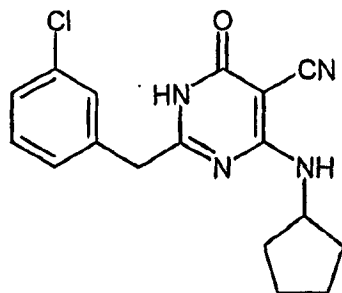
[0384] MS(ESIpos): $m/z = 303[M+H]^+$

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 0.75(\text{t}, 3\text{H}), 1.40(\text{m}, 2\text{H}), 3.23(\text{m}, 2\text{H}), 3.83(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.38(\text{m}, 4\text{H}), 7.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.34(\text{s}, 1\text{H})$.

[0386] 实施例 10

[0387] 2-(3-氯苄基)-4-(环戊基氨基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0388]



[0389] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 292mg (3.43mmol) 环戊胺反应, 得到 10mg (理论收率的 9%) 的标题化合物。

[0390] HPLC (方法 12): $R_t = 4.6\text{min}$.

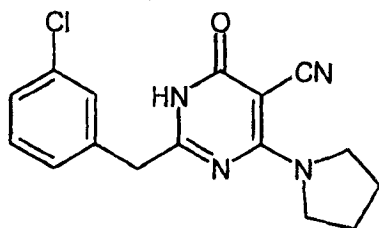
[0391] MS (ESIpos): $m/z = 329 [M+H]^+$

[0392] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.38-1.85$ (m, 8H), 3.82 (s, 2H), 4.20-4.37 (m, 1H), 7.23-7.46 (m, 4H), 7.66-7.80 (s, 1H), 12.25-12.44 (s, 1H).

[0393] 实施例 11

[0394] 2-(3-氯苄基)-6-氧代-4-(1-吡咯烷基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0395]



[0396] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 244mg (3.43mmol) 吡咯烷反应, 得到 29mg (理论收率的 27%) 的标题化合物。

[0397] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

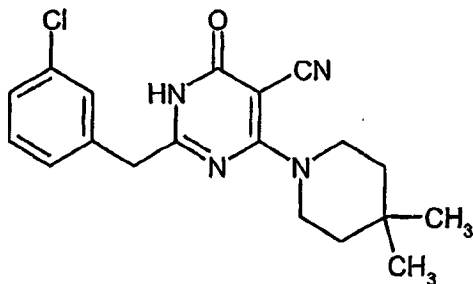
[0398] MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$

[0399] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.80-1.95$ (m, 4H), 3.58-3.71 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 7.25-7.45 (m, 4H), 12.28-12.39 (s, 1H).

[0400] 实施例 12

[0401] 4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-2-(3-氯苄基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0402]



[0403] 类似于实施例 1 的制备, 将 150mg (0.51mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 582mg (5.14mmol) 4,4-二甲基哌啶反应, 得到 96mg (理论收率的 52%) 的标题化合物。

[0404] HPLC (方法 12): $R_t = 4.8\text{min}$.

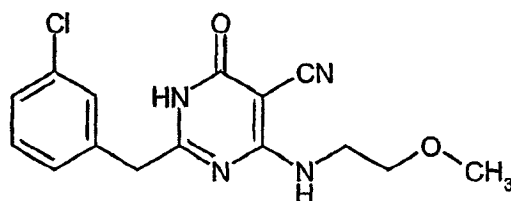
[0405] MS (ESIpos): $m/z = 357 [M+H]^+$

[0406] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz): $\delta = 0.96 (\text{s}, 6\text{H}), 1.30-1.41 (\text{m}, 4\text{H}), 3.75-3.87 (\text{m}, 6\text{H}), 3.81 (\text{s}), 7.24-7.45 (\text{m}, 4\text{H}), 12.39 (\text{s}, 1\text{H})$.

[0407] 实施例 13

[0408] 2-(3-氯苄基)-4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0409]



[0410] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 257mg (3.43mmol) 2-甲氧基乙胺反应, 得到 61mg (理论收率的 56%) 的标题化合物。

[0411] HPLC (方法 12): $R_t = 4.0\text{min}$.

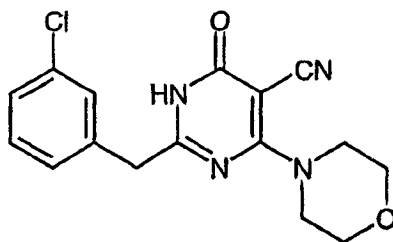
[0412] MS (ESIpos): $m/z = 319 [M+H]^+$

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 3.38 (\text{s}, 3\text{H}), 3.53 (\text{t}, 2\text{H}), 3.75 (\text{q}, 2\text{H}), 3.88 (\text{s}, 2\text{H}), 6.00 (\text{t}, 1\text{H}), 7.25-7.31 (\text{m}, 3\text{H}), 7.38 (\text{s}, 1\text{H}), 12.56 (\text{s}, 1\text{H})$.

[0414] 实施例 14

[0415] 2-(3-氯苄基)-4-(吗啉-4-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0416]



[0417] 类似于实施例 1 的制备, 将 150mg (0.51mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 448mg (5.14mmol) 吗啉反应, 得到 109mg (理论收率的 63%) 的标题化合物。

[0418] HPLC (方法 12): $R_t = 4.0\text{min}$.

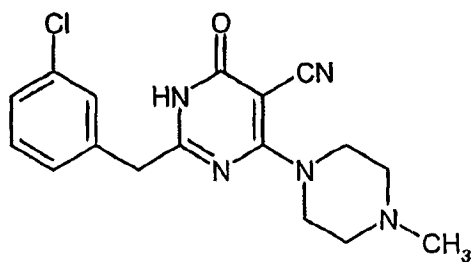
[0419] MS (ESIpos): $m/z = 331 [M+H]^+$

[0420] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 200MHz): $\delta = 3.59-3.69 (\text{t}, 4\text{H}), 3.79-3.90 (\text{m}, 6\text{H}), 3.82 (\text{s}), 7.25-7.44 (\text{m}, 4\text{H}), 12.53 (\text{s}, 1\text{H})$.

[0421] 实施例 15

[0422] 2-(3-氯苄基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0423]



[0424] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基磺烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 343mg (3.43mmol) N-甲基哌嗪反应, 得到 101mg (理论收率的 84%) 的标题化合物。

[0425] HPLC (方法 12): $R_t = 3.5\text{min}$.

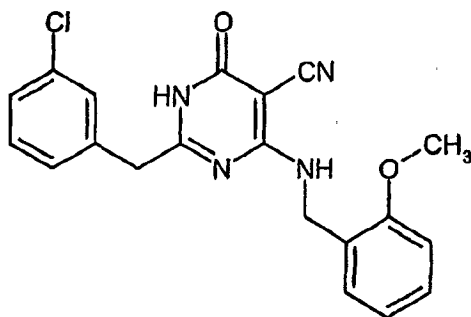
[0426] MS (ESIpos): $m/z = 344 [M+H]^+$

[0427] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 2.18 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 3.79-3.88 (m, 6H, s \text{ bei } 3.82), 7.25-7.44 (m, 4H), 12.48 (s, 1H)$.

[0428] 实施例 16

[0429] 2-(3-氯苄基)-4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0430]



[0431] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(3-氯苄基)-4-(甲基磺烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 470mg (3.43mmol) 2-甲氧基苄胺反应, 得到 37mg (理论收率的 28%) 的标题化合物。

[0432] HPLC (方法 12): $R_t = 4.6\text{min}$.

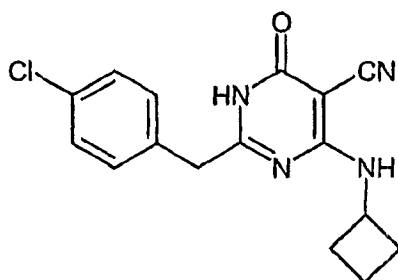
[0433] MS (ESIpos): $m/z = 381 [M+H]^+$

[0434] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 3.77 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.52 (d, 2H), 6.84 (t, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.19-7.33 (m, 4H), 8.14 (t, 1H), 12.39 (s, 1H)$.

[0435] 实施例 17

[0436] 2-(4-氯苄基)-4-(环丁基氨基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0437]



[0438] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(4-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 244mg (3.43mmol) 环丁胺反应, 得到 15mg (理论收率的 14%) 的标题化合物。

[0439] HPLC (方法 12): $R_t = 4.5\text{min}$.

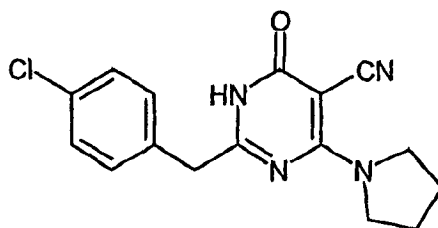
[0440] MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$

[0441] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.50-1.67$ (m, 2H), $2.03-2.15$ (m, 4H), 3.79 (s, 2H), $4.37-4.51$ (m, 1H), $7.31-7.43$ (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

[0442] 实施例 18

[0443] 2-(4-氯苄基)-6-氧代-4-(1-吡咯烷基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0444]



[0445] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.34mmol) 2-(4-氯苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 244mg (3.43mmol) 吡咯烷反应, 得到 45mg (理论收率的 42%) 的标题化合物。

[0446] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

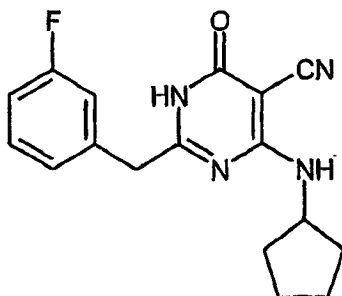
[0447] MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$

[0448] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz): $\delta = 1.88-2.03$ (m, 4H), $3.69-3.86$ (m, 6H, s bei 3.82), $7.25-7.35$ (m, 4H).

[0449] 实施例 19

[0450] 4-(环戊基氨基)-2-(3-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0451]



[0452] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.36mmol) 2-(3-氟苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 309mg (3.63mmol) 环戊胺反应, 得到 12mg (理论收率的 11%) 的标题化合物。

[0453] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

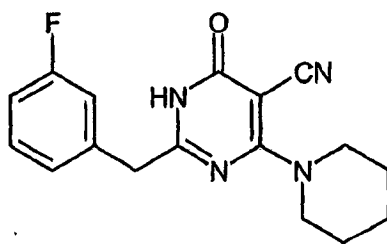
[0454] MS (ESIpos): $m/z = 313 [M+H]^+$

[0455] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.29-1.71$ (m, 8H), 3.89 (s, 2H), $3.98-4.14$ (m, 1H), $7.11-7.42$ (m, 4H), $7.63-7.75$ (s, 1H), $12.34-12.43$ (s, 1H).

[0456] 实施例 20

[0457] 2-(3-氟苄基)-6-氧代-4-(1-哌啶基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0458]



[0459] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.36mmol) 2-(3-氟苄基)-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 309mg (3.63mmol) 哌啶反应, 得到 40mg (理论收率的 35%) 的标题化合物。

[0460] HPLC (方法 12): $R_t = 4.3\text{min}$.

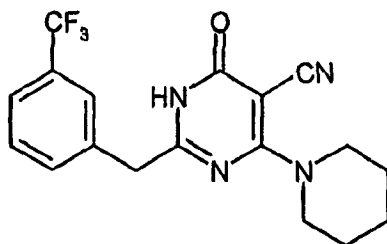
[0461] MS (ESIpos): $m/z = 313 [M+H]^+$

[0462] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 1.40-1.66$ (m, 6H), 3.66-3.76 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 7.12-7.42 (m, 4H), 12.27-12.41 (s, 1H).

[0463] 实施例 21

[0464] 6-氧代-4-(1-哌啶基)-2-[3-(三氟甲基)苄基]-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0465]



[0466] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.31mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-[3-(三氟甲基)苄基]-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 262mg (3.07mmol) 哌啶反应, 得到 26mg (理论收率的 22%) 的标题化合物。

[0467] HPLC (方法 12): $R_t = 4.7\text{min}$.

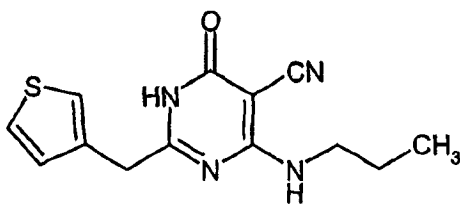
[0468] MS (ESIpos): $m/z = 363 [M+H]^+$

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.43-1.70$ (m, 6H), 3.71-3.83 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 7.51-7.78 (m, 4H), 12.42 (s, 1H).

[0470] 实施例 22

[0471] 6-氧代-4-(丙基氨基)-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0472]



[0473] 类似于实施例 1 的制备, 将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 224mg (3.80mmol) 正丙胺反应, 得到 14mg (理论收率的 13%) 的标题化合物。

[0474] HPLC(方法 12): $R_t = 4.1\text{min}$.

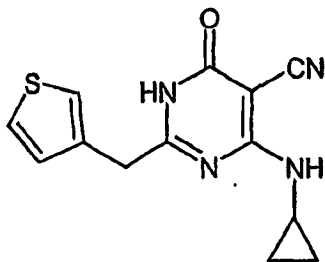
[0475] MS(ESIpos): $m/z = 275.2[M+H]^+$

[0476] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 0.79(\text{t}, 3\text{H}), 1.46(\text{m}, 2\text{H}), 3.29(\text{m}, 2\text{H}), 3.81(\text{s}, 2\text{H}), 7.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 1\text{H}), 12.27(\text{s}, 1\text{H})$.

[0477] 实施例 23

[0478] 4-(环丙基氨基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0479]



[0480] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 217mg (3.80mmol) 环丙胺反应,得到 44mg (理论收率的 43%) 的标题化合物。

[0481] HPLC(方法 12): $R_t = 3.8\text{min}$.

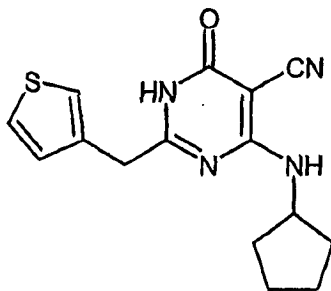
[0482] MS(ESIpos): $m/z = 273[M+H]^+$

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 0.60-0.78(\text{m}, 4\text{H}), 2.84-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.80(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.35(\text{s}, 1\text{H}), 7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.85-8.05(\text{s}, 1\text{H}), 12.32(\text{s}, 1\text{H})$.

[0484] 实施例 24

[0485] 4-(环戊基氨基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0486]



[0487] 类似于实施例 1 的制备,将 150mg (0.57mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 485mg (5.70mmol) 环戊胺反应,得到 46mg (理论收率的 26%) 的标题化合物。

[0488] HPLC(方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

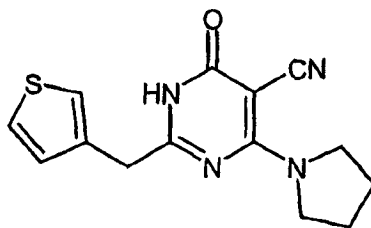
[0489] MS(ESIpos): $m/z = 301.2[M+H]^+$

[0490] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.40-1.91(\text{m}, 8\text{H}), 3.81(\text{s}, 2\text{H}), 4.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.07(\text{d}, 1\text{H}), 7.34(\text{s}, 1\text{H}), 7.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.65(\text{s}, 1\text{H}), 12.28(\text{s}, 1\text{H})$.

[0491] 实施例 25

[0492] 6-氧代-4-(1-吡咯烷基)-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0493]



[0494] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 270mg (3.80mmol) 吡咯烷反应,得到 64mg (理论收率的 59%) 的标题化合物。

[0495] HPLC (方法 12): $R_t = 4.1\text{min}$.

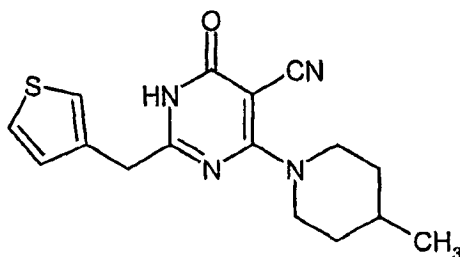
[0496] MS (ESIpos): $m/z = 287 [M+H]^+$

[0497] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.80-1.96$ (m, 4H), 3.60-3.76 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 12.27 (s, 1H).

[0498] 实施例 26

[0499] 4-(4-甲基哌啶-1-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0500]



[0501] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 377mg (3.80mmol) 4-甲基哌啶反应,得到 65mg (理论收率的 54%) 的标题化合物。

[0502] HPLC (方法 12): $R_t = 4.5\text{min}$.

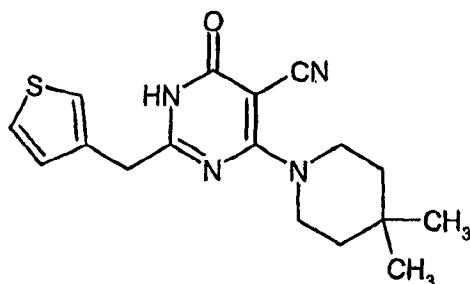
[0503] MS (ESIpos): $m/z = 315 [M+H]^+$

[0504] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 0.91$ (d, 3H), 1.05-1.18 (t, 2H), 1.62-1.77 (m, 3H), 3.06 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.61 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.32 (s, 1H).

[0505] 实施例 27

[0506] 4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0507]



[0508] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻

吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 430mg (3.80mmol) 4,4-二甲基哌啶反应,得到 42mg (理论收率的 34%) 的标题化合物。

[0509] HPLC (方法 12): $R_t = 4.6\text{min}$.

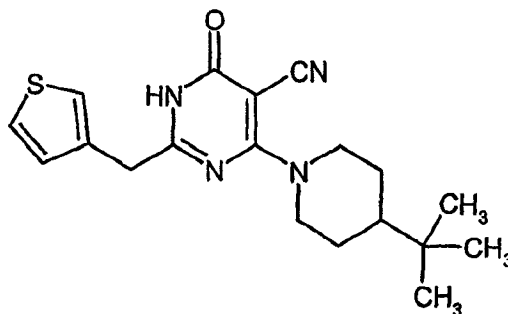
[0510] MS (ESIpos): $m/z = 329 [M+H]^+$

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 0.97$ (s, 6H), 1.37 (t, 4H), 3.77-3.87 (m, 6H, s 在 3.80), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.31 (s, 1H).

[0512] 实施例 28

[0513] 4-[4-(叔丁基)哌啶-1-基]-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0514]



[0515] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 536mg (3.80mmol) 4-叔丁基哌啶反应,得到 57mg (理论收率的 42%) 的标题化合物。

[0516] HPLC (方法 12): $R_t = 4.9\text{min}$.

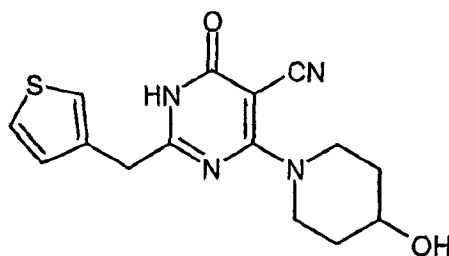
[0517] MS (ESIpos): $m/z = 357 [M+H]^+$

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 0.82$ (s, 9H), 1.02-1.42 (m, 3H), 1.74 (d, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.78 (s, 2H), 4.72 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.35 (s, 1H).

[0519] 实施例 29

[0520] 4-(4-羟基哌啶-1-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0521]



[0522] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 384mg (3.80mmol) 哌啶-4-醇反应,得到 47mg (理论收率的 39%) 的标题化合物。

[0523] HPLC (方法 12): $R_t = 3.50\text{min}$.

[0524] MS (ESIpos): $m/z = 317 [M+H]^+$

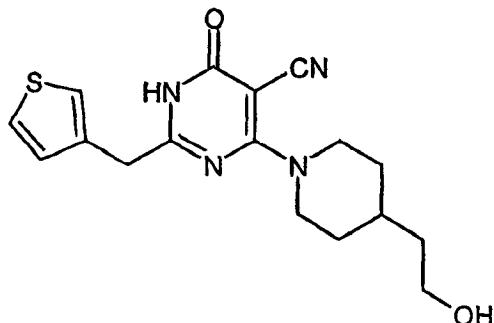
[0525] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 1.29$ -1.50 (m, 2H), 1.72-1.90 (m, 2H), 3.42-3.60 (m, 2H), 3.68-3.86 (m, 3H, s 在 3.79), 4.10-4.26 (m, 2H), 4.83 (d, 1H, OH),

7.07 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 11.79-12.29 (s, 1H, NH).

[0526] 实施例 30

[0527] 4-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0528]



[0529] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 491mg (3.80mmol) 2-(4-哌啶基)乙醇反应,得到 64mg (理论收率的 49%) 的标题化合物。

[0530] HPLC (方法 12): $R_t = 3.70\text{min}$.

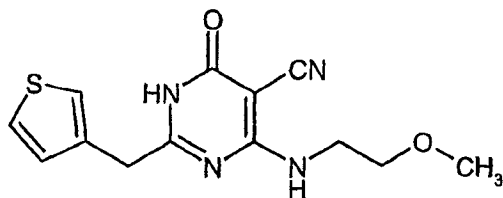
[0531] MS (ESIpos): $m/z = 345 [M+H]^+$

[0532] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.02-1.20$ (m, 2H), 1.32-1.42 (q, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 3.05 (t, 2H), 3.44 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.34 (t, 1H, OH), 4.62 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.31 (s, 1H, NH).

[0533] 实施例 31

[0534] 4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0535]



[0536] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 285mg (3.80mmol) 2-甲氧基乙基胺反应,得到 76mg (理论收率的 69%) 的标题化合物。

[0537] HPLC (方法 12): $R_t = 3.7\text{min}$.

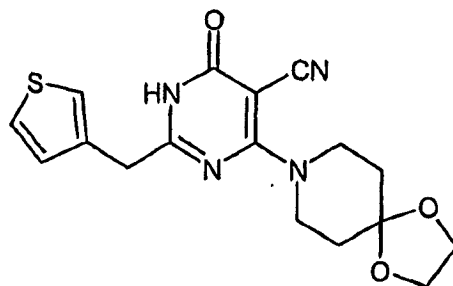
[0538] MS (ESIpos): $m/z = 291 [M+H]^+$

[0539] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 3.20$ (s, 3H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 12.33 (s, 1H).

[0540] 实施例 32

[0541] 4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0542]



[0543] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 544mg (3.80mmol) 1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷反应,得到 65mg (理论收率的 48%) 的标题化合物。

[0544] HPLC (方法 12) : $R_t = 4.0\text{min}$.

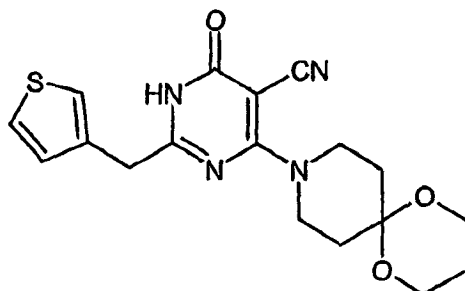
[0545] MS (ESIpos) : $m/z = 359 [M+H]^+$

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) : $\delta = 1.70$ (t, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.86-3.95 (m, 8H, s 在 3.92), 7.07 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.41 (s, 1H).

[0547] 实施例 33

[0548] 4-(7,11-二氧杂-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0549]



[0550] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 597mg (3.80mmol) 1,5-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷反应,得到 86mg (理论收率的 61%) 的标题化合物。

[0551] HPLC (方法 12) : $R_t = 4.0\text{min}$.

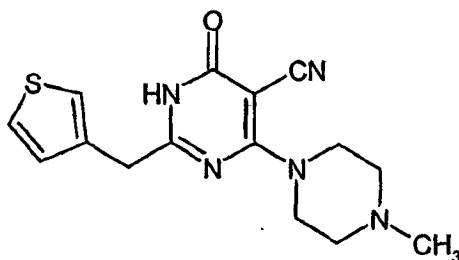
[0552] MS (ESIpos) : $m/z = 373 [M+H]^+$

[0553] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz) : $\delta = 1.56$ (m, 2H), 1.82-1.94 (m, 4H), 3.75-3.92 (m, 10H, s 在 3.80), 7.07 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 12.43 (br. s, 1H).

[0554] 实施例 34

[0555] 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0556]



[0557] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 380mg (3.80mmol) N-甲基哌嗪反应,得到 36mg (理论收率的 30%) 的标题化合物。

[0558] HPLC (方法 12): $R_t = 3.2\text{min}$.

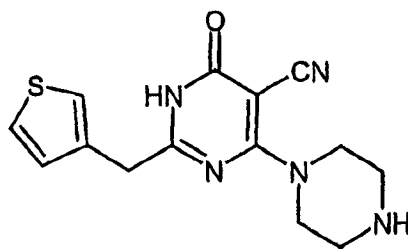
[0559] MS (ESIpos): $m/z = 316 [M+H]^+$

[0560] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 2.19 (\text{s}, 3\text{H}), 2.37 (\text{t}, 4\text{H}), 3.77\text{--}3.91 (\text{m}, 6\text{H}, \text{s 在 } 3.80), 7.07 (\text{d}, 1\text{H}), 7.35 (\text{s}, 1\text{H}), 7.50 (\text{m}, 1\text{H}), 12.43 (\text{s}, 1\text{H})$.

[0561] 实施例 35

[0562] 6-氧代-4-(哌嗪-1-基)-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0563]



[0564] 类似于实施例 1 的制备,将 80mg (0.30mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 326mg (3.80mmol) 哌嗪反应,得到 45mg (理论收率的 49%) 的标题化合物。

[0565] HPLC (方法 12): $R_t = 3.15\text{min}$.

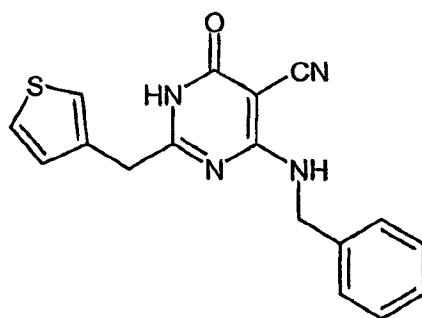
[0566] MS (ESIpos): $m/z = 302 [M+H]^+$

[0567] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 2.75 (\text{t}, 4\text{H}), 3.76\text{--}3.82 (\text{m}, 6\text{H}, \text{s 在 } 3.80), 7.06 (\text{d}, 1\text{H}), 7.34 (\text{s}, 1\text{H}), 7.49 (\text{m}, 1\text{H})$.

[0568] 实施例 36

[0569] 4-(苄基氨基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0570]



[0571] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 407mg (3.80mmol) 苄胺反应,得到 43mg (理论收率的 35%) 的标题化合物。

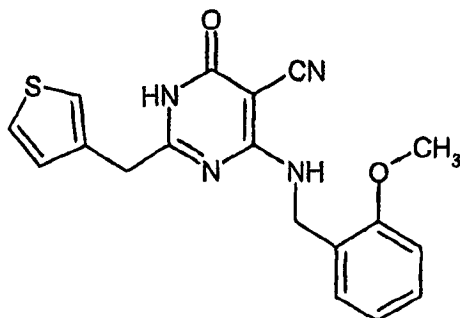
[0572] HPLC (方法 12): $R_t = 4.3\text{min}$.

[0573] MS (ESIpos): $m/z = 323 [M+H]^+$

[0574] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 3.80 (\text{s}, 2\text{H}), 4.52 (\text{d}, 2\text{H}), 6.95 (\text{d}, 1\text{H}), 7.16\text{--}7.32 (\text{m}, 6\text{H}), 7.45 (\text{m}, 1\text{H}), 8.49 (\text{t}, 1\text{H}), 12.40 (\text{s}, 1\text{H})$.

[0575] 实施例 37

[0576] 4-[(2-甲氧基苄基)氨基]-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈
 [0577]



[0578] 类似于实施例 1 的制备,将 100mg (0.38mmol) 4-(甲基硫烷基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 521mg (3.80mmol) 2-甲氧基苄胺反应,得到 62mg (理论收率的 46%) 的标题化合物。

[0579] HPLC (方法 12): $R_t = 4.4\text{min}$.

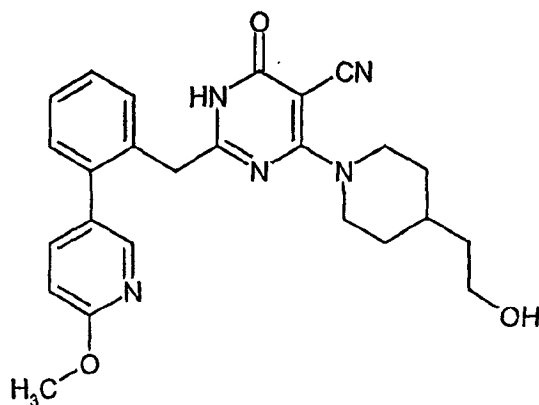
[0580] MS (ESIpos): $m/z = 353 [M+H]^+$

[0581] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 3.75$ (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (d, 2H), 6.84-6.90 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.39 (m, 1H), 8.15 (t, 1H), 12.34 (s, 1H).

[0582] 实施例 38

[0583] 4-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]-2-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0584]

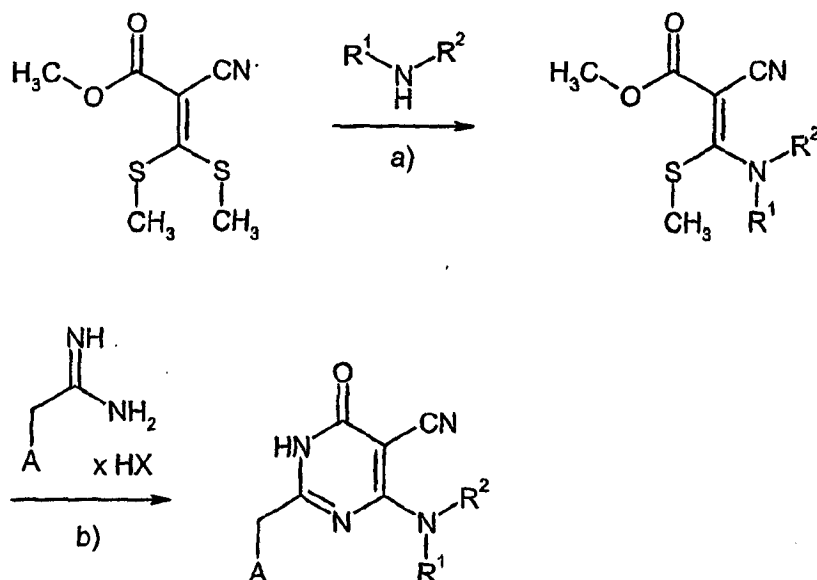


[0585] 类似于实施例 1 的制备,将 80mg (0.22mmol) 2-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-苄基]-4-(甲基硫烷基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 85mg (0.65mmol) 2-(4-哌啶基)乙-1-醇反应,得到 62mg (理论收率的 63%) 的标题化合物。

[0586] 下列化合物按照方案 II 中所示的一般合成路线来制备:

[0587] 方案 II:

[0588]



[0589] $X = Cl, Br$

[0590] a) 1. 甲苯, 三氟化硼 - 醚合物, 室温, 30 分钟 ;

[0591] 2. 胺 - 组分 R^1R^2NH , $150^\circ C$, 16h ; 或者 :

[0592] 初始化合物在 $150^\circ C$ 的熔融物, 1-16h ;

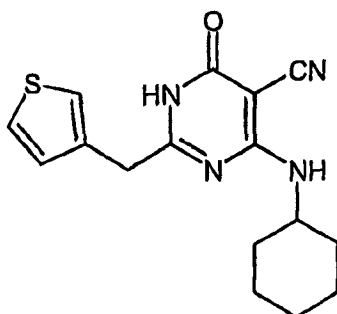
[0593] b) DMF, 三乙胺, $100^\circ C$, 16h 或

[0594] DMF, 碳酸钾, $90^\circ C$, 16h。

[0595] 实施例 39

[0596] 4-(环己基氨基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈

[0597]



[0598] 将 69.5mg (0.39mmol) 2-(3-噻吩基)乙脒 - 盐酸盐与 100mg (0.39mmol) (2E/Z)-2-氰基-3-(环己基氨基)-3-甲硫基-丙-2-烯酸甲酯和 159mg (1.57mmol) 三乙胺在 0.5ml DMF 中溶解, 并在 $100^\circ C$ 搅拌过夜。冷却后的混合物吸收在少量水中, 并用二氯甲烷萃取。二氯甲烷相用硫酸钠干燥、浓缩, 并且残余物用硅胶快速色谱法纯化 (流动相: 二氯甲烷, 然后二氯甲烷 / 甲醇 200 : 1, 100 : 1)。得到 23mg (理论产率的 19%) 产物。

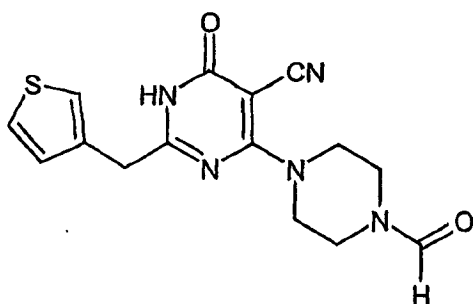
[0599] HPLC (方法 12) : $R_t = 4.55min$.

[0600] MS (DCI, NH_3) : $m/z = 315 [M+H]^+$

[0601] ^1H-NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : $\delta = 0.98-1.43 (m, 5H)$, $1.53-1.74 (m, 5H)$, $3.78-3.94 (m, 3H, s \text{ 在 } 3.82)$, $7.06 (d, 1H)$, $7.33 (s, 1H)$, $7.50 (m, 1H)$, $7.54 (m, 1H)$, $12.28 (s, 1H)$.

[0602] 实施例 40

[0603] 4-(4- 甲酰基哌嗪 -1- 基)-6- 氧代 -2-(3- 噻吩基甲基)-1,6- 二氢嘧啶 -5- 腈
[0604]



[0605] 在氩气气氛中,将 11.3mg(0.17mmol) 咪唑与 33.6mg(0.33mmol) 三乙胺和 7.64mg(0.17mmol) 甲酸加入到 5ml 二氯甲烷中,并冷却到 0℃。然后滴加 21.1mg(0.17mmol) 草酰氯的二氯甲烷溶液,并将该混合物再搅拌 15 分钟。加入 50mg(0.17mmol) 6- 氧代 -4-(哌嗪 -1- 基)-2-(3- 噻吩基甲基)-1,6- 二氢嘧啶 -5- 腈,该混合物在室温下搅拌过夜。然后用 1N 硫酸氢钾溶液洗涤,二氯甲烷相用硫酸钠干燥、浓缩,残余物用硅胶快速色谱法纯化(流动相:二氯甲烷 / 甲醇 100 : 1,80 : 1,60 : 1)。得到 16mg(理论产率的 29%) 标题化合物。

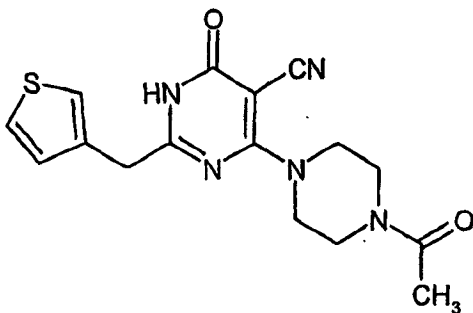
[0606] HPLC(方法 12): $R_t = 3.4\text{min}$.

[0607] MS(ESIpos): $m/z = 330[M+H]^+$

[0608] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200MHz): $\delta = 3.42\text{--}3.54(\text{m}, 4\text{H}), 3.79\text{--}3.94(\text{m}, 6\text{H}, \text{s 在 } 3.82), 7.09(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 7.51(\text{m}, 1\text{H}), 8.06(\text{s}, 1\text{H}), 12.55(\text{s}, 1\text{H})$.

[0609] 实施例 41

[0610] 4-(4- 乙酰基哌嗪 -1- 基)-6- 氧代 -2-(3- 噻吩基甲基)-1,6- 二氢嘧啶 -5- 腈
[0611]



[0612] 将 50mg(0.17mmol) 6- 氧代 -4-(哌嗪 -1- 基)-2-(3- 噻吩基甲基)-1,6- 二氢嘧啶 -5- 腈与 34mg(0.33mmol) 三乙胺溶于 DMF 中,并与 14.3mg(0.18mmol) 乙酰氯在高温下搅拌过夜。然后将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤。分离有机相,用硫酸钠干燥,残余物用硅胶快速色谱法纯化(流动相:二氯甲烷 / 甲醇 100 : 1,80 : 1,60 : 1)。得到 42mg(理论产率的 74%) 标题化合物。

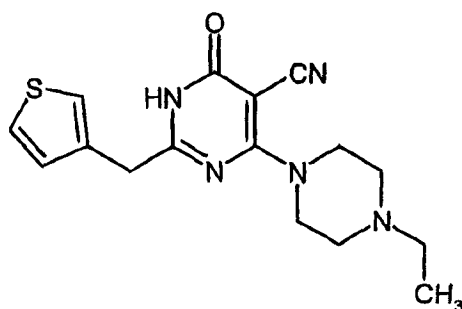
[0613] HPLC(方法 12): $R_t = 3.5\text{min}$.

[0614] MS(ESIpos): $m/z = 344[M+H]^+$

[0615] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 2.02(\text{s}, 3\text{H}), 3.50\text{--}3.61(\text{m}, 4\text{H}), 3.80\text{--}3.95(\text{m}, 6\text{H}, \text{s 在 } 3.82), 7.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{s}, 1\text{H}), 7.50(\text{m}, 1\text{H}), 12.47(\text{s}, 1\text{H})$.

[0616] 实施例 42

[0617] 4-(4-乙基哌嗪-1-基)-6-氧代-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈
 [0618]



[0619] 将 50mg (0.17mmol) 6-氧代-4-(哌嗪-1-基)-2-(3-噻吩基甲基)-1,6-二氢嘧啶-5-腈与 34mg (0.33mmol) 三乙胺溶于 DMF 中, 加入 19.9mg (0.18mmol) 溴代甲烷, 并在室温搅拌过夜。然后该混合物用二氯甲烷稀释, 用水洗涤。分离有机相, 用硫酸钠干燥, 残余物用硅胶快速色谱法纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 100 : 1, 80 : 1, 60 : 1, 40 : 1)。得到 38mg (理论产率的 70%) 标题化合物。

[0620] HPLC (方法 12): $R_t = 3.3\text{min}$.

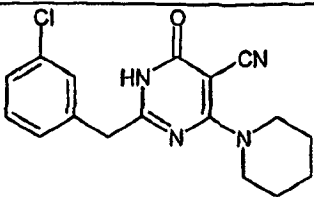
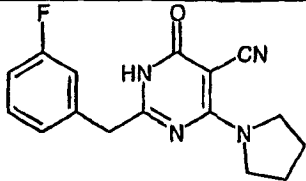
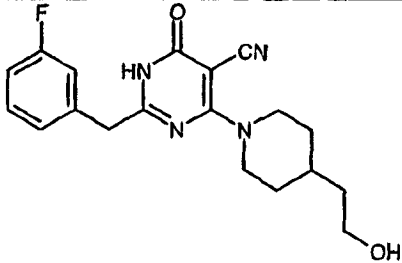
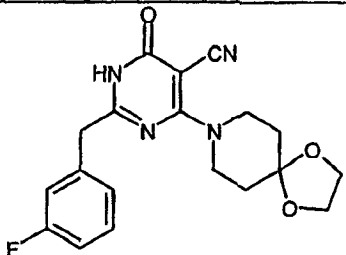
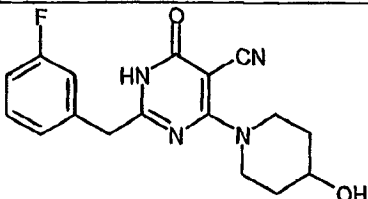
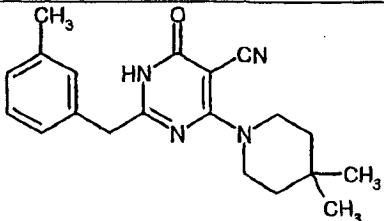
[0621] MS (ESIpos): $m/z = 330 [M+H]^+$

[0622] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz): $\delta = 1.00$ (t, 3H), 2.34 (q, 2H), 2.42 (t, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.86 (t, 4H), 7.06 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 12.39 (s, 1H).

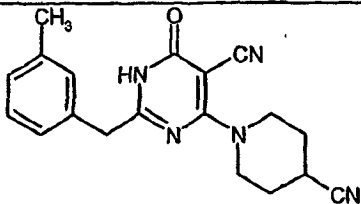
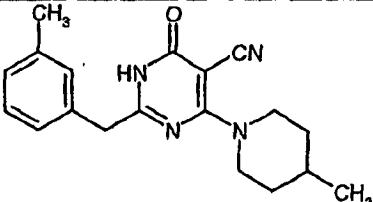
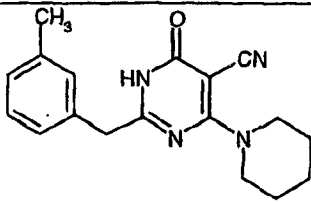
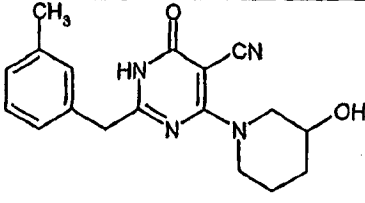
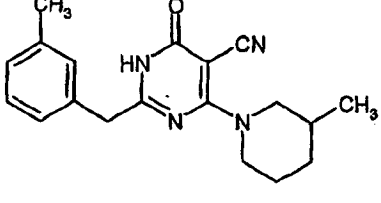
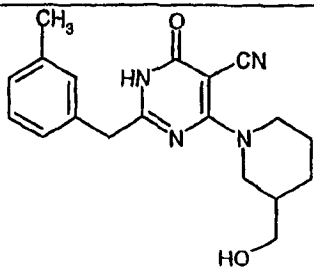
[0623] 在下列表中所示的示例性实施方案用类似于前述实施例中的方法进行制备:

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z $[M+H]^+$	R_t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
43		344	4.8	12
44		302	4.2	12
45		344	4.8	12

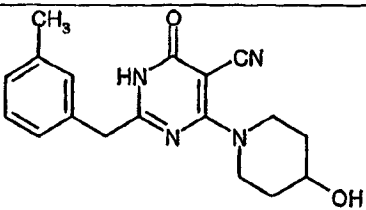
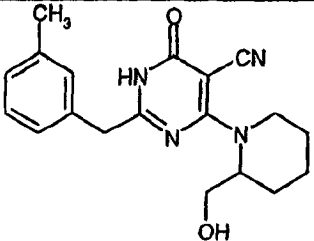
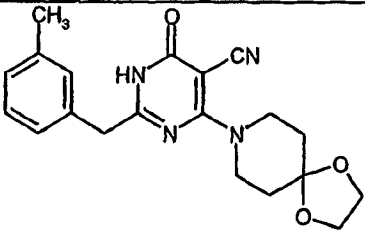
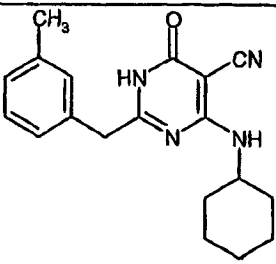
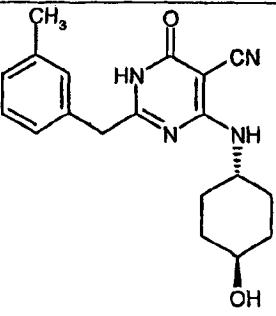
[0624]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
46		330	4.6	12
47		299	1.99	10
48		357	1.83	6
49		371	3.17	7
50		329	1.45	5
51		337	3.19	2

[0625]

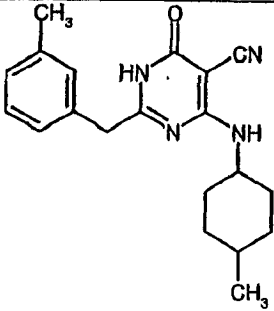
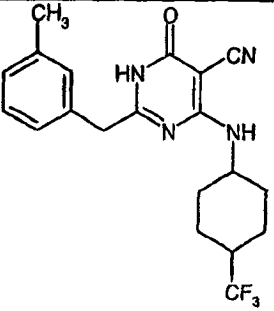
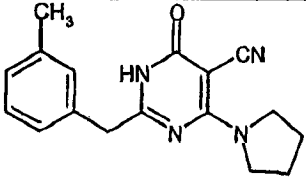
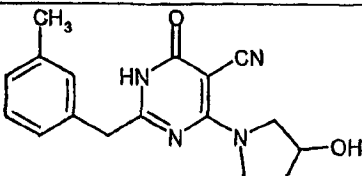
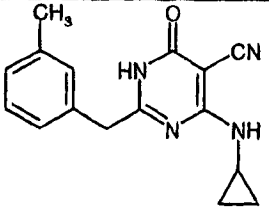
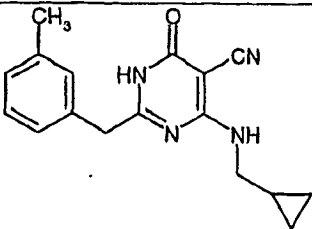
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
52		334	2.54	7
53		323	2.36	10
54		309	2.87	7
55		325	2.38	2
56		323	3.06	2
57		339	2.99	7

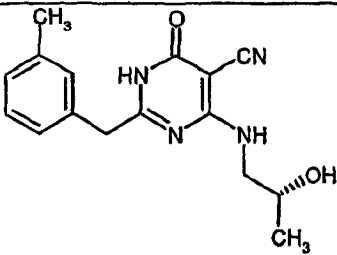
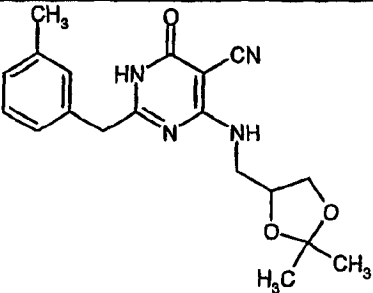
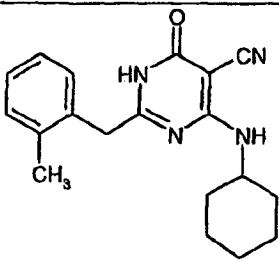
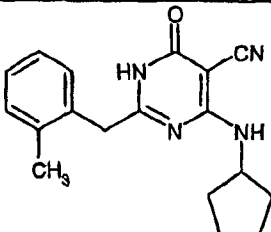
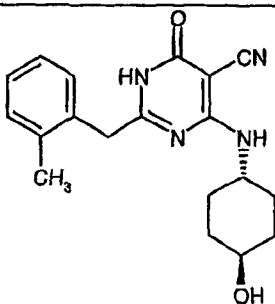
[0626]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
58		325	1.74	10
59		339	1.79	5
60		367	2.7	2
61		323	3.1	7
62		339	2.19	7

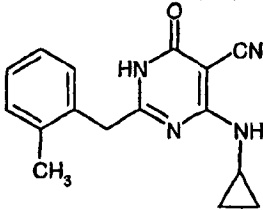
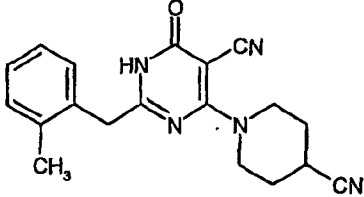
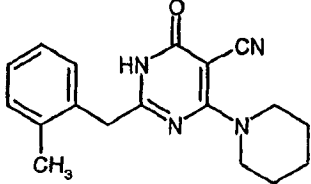
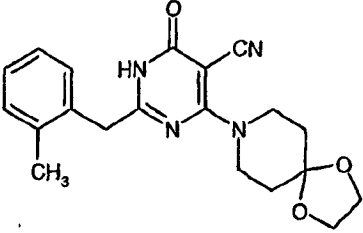
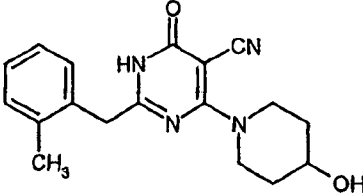
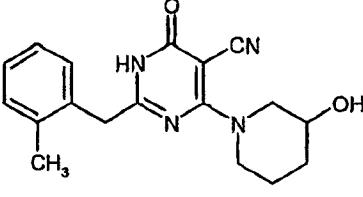
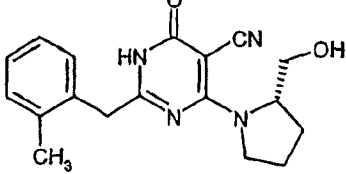
[0627]

[0628]

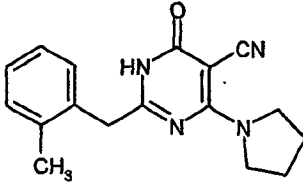
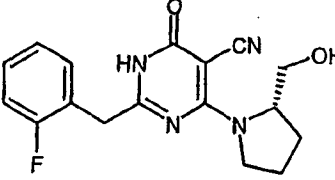
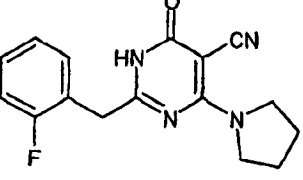
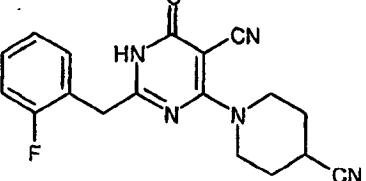
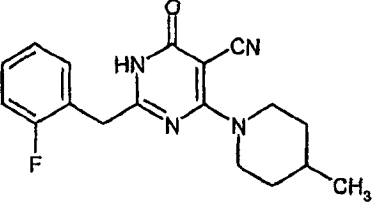
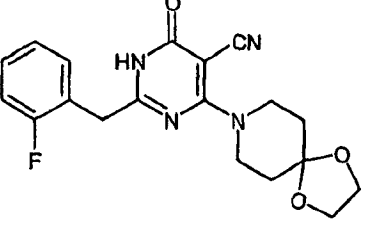
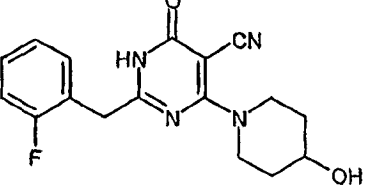
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
63		337	3.3	7
64		391	2.6	4
65		295	2.75	2
66		311	1.73	10
67		281	3.18	7
68		295	2.73	7

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
69		299	2.22	7
70		355	2.63	2
71		323	2.37	10
72		309	2.27	10
73		339	2.19	2

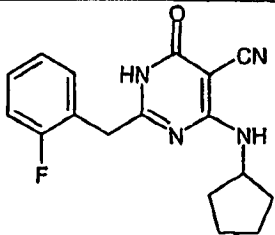
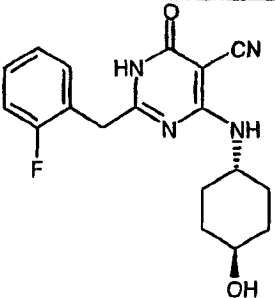
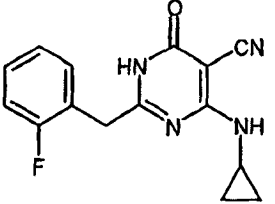
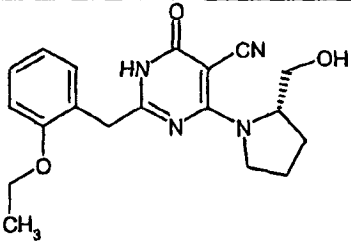
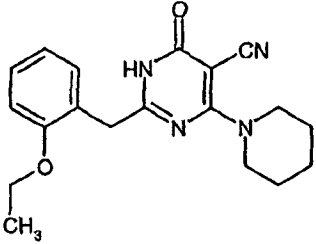
[0629]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
74		281	2.02	6
75		334	2.47	7
76		309	2.19	10
77		367	2.81	1
78		325	2.35	2
79		325	2.35	2
80		325	1.76	4

[0630]

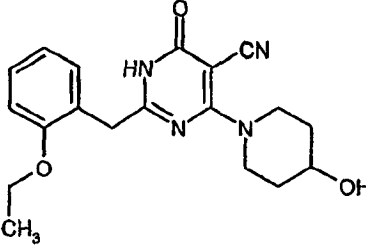
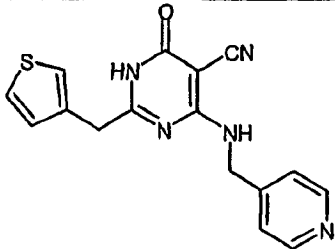
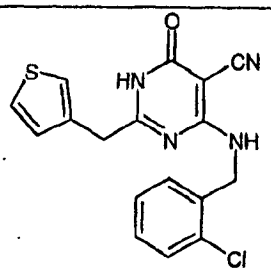
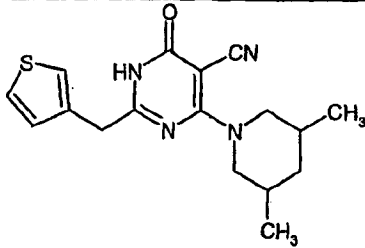
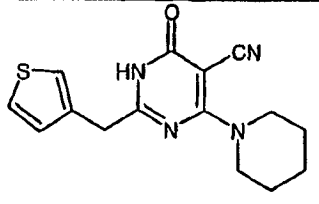
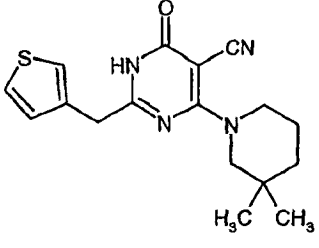
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
81		295	3.24	7
82		329	1.69	10
83		299	3.19	7
84		338	1.88	10
85		327	3.5	2
86		371	1.95	10
87		329	1.63	10

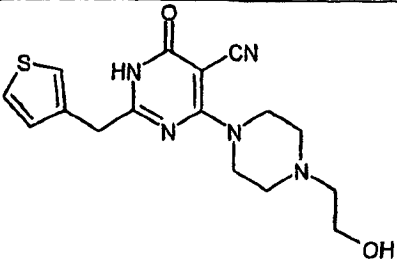
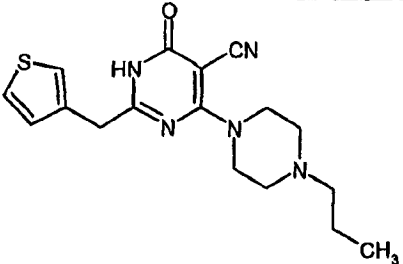
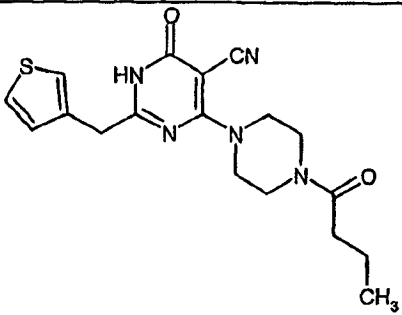
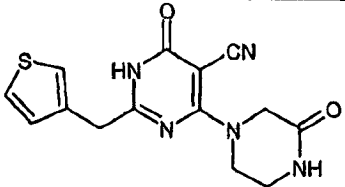
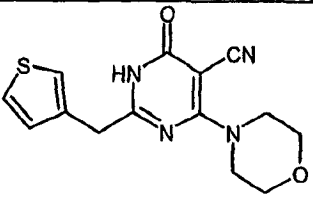
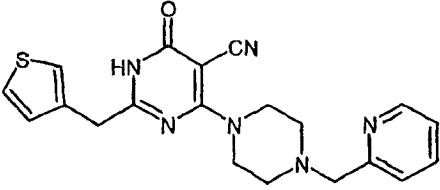
[0631]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
88		313	3.4	2
89		343	2.71	7
90		285	1.84	10
91		355	1.97	6
92		339	2.19	6

[0632]

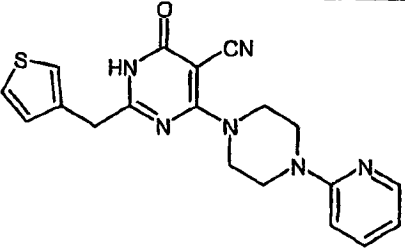
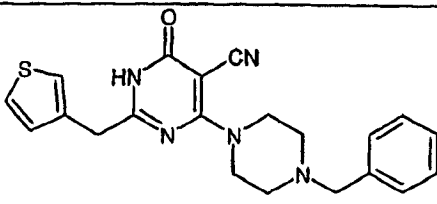
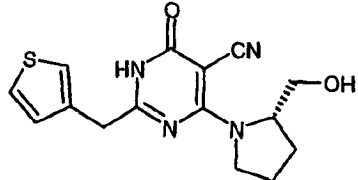
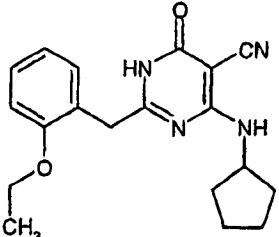
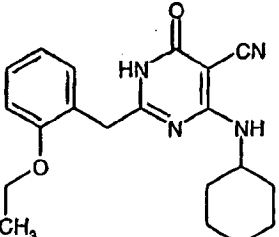
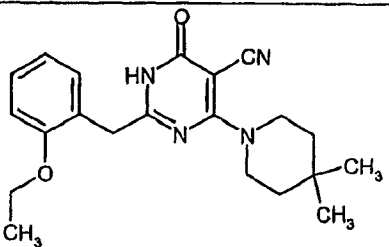
[0633]

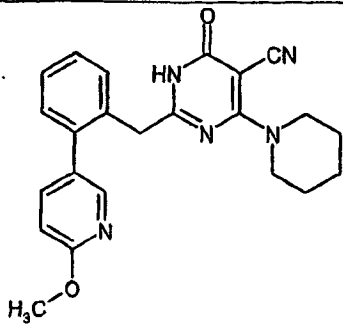
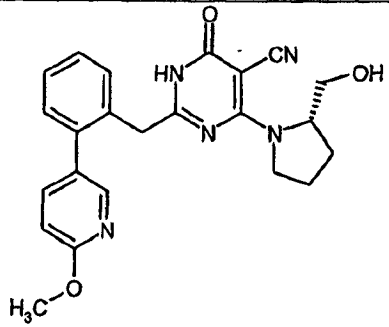
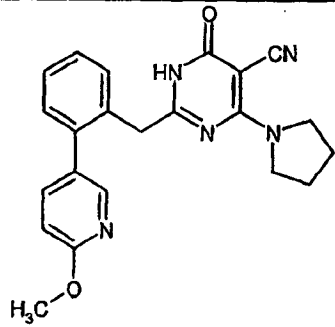
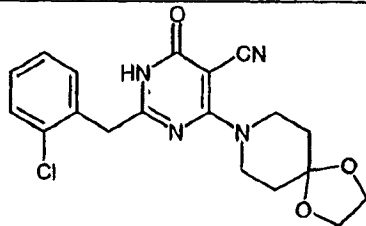
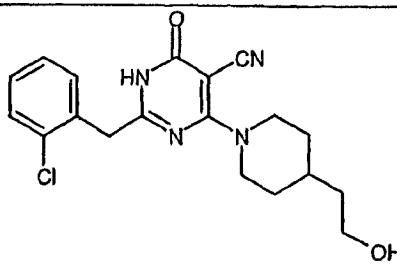
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
93		255	1.61	6
94		324	3.2	12
95		358	4.5	12
96		329	4.7	12
97		301	4.3	12
98		329	4.6	12

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
99		346	3.2	12
100		344	3.4	12
101		372	3.9	12
102		316	4.3	13
103		303	3.8	12
104		393	3.5	12

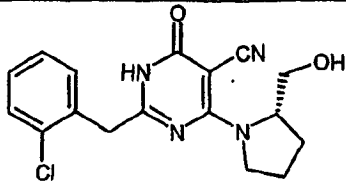
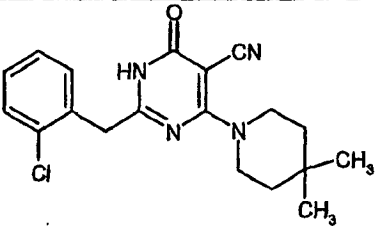
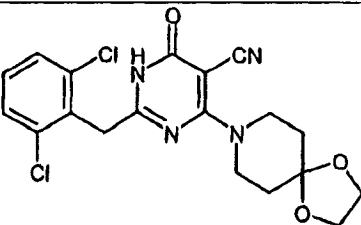
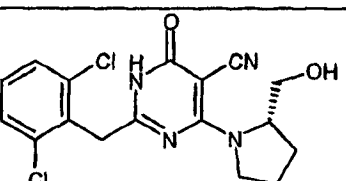
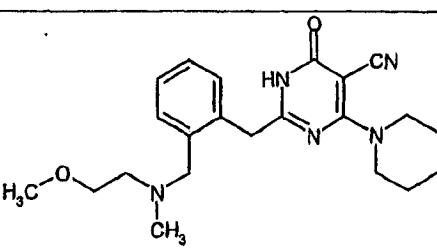
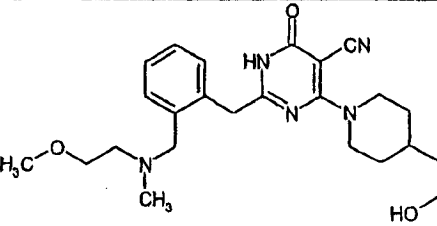
[0634]

[0635]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
105		379	3.5	12
106		392	3.8	12
107		317	1.46	5
108		339	2.42	6
109		353	2.54	6
110		367	2.63	6

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
111		402	2.15	5
112		418	1.92	6
113		388	2.02	5
114		387	1.9	5
115		373	1.94	6

[0636]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
116		345	1.84	6
117		357	2.61	6
118		421	1.99	5
119		379	1.89	6
120		396	1.18	5
121		440	1.03	5

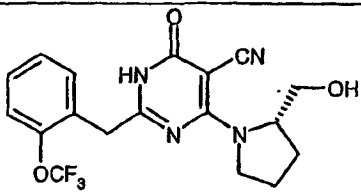
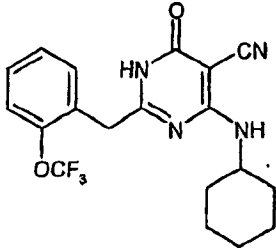
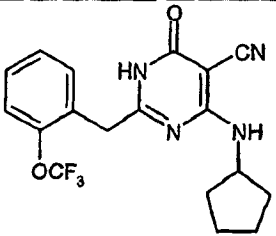
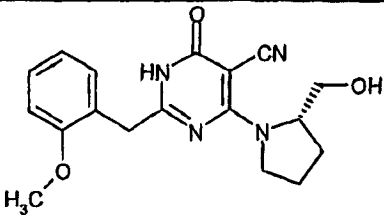
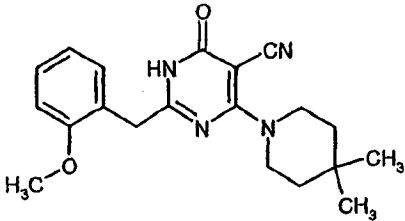
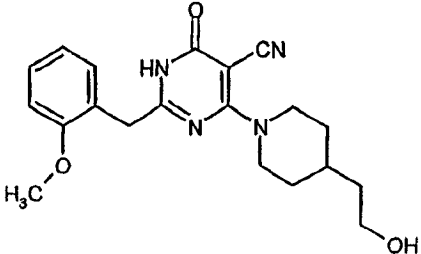
[0637]

[0638]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
122		412	0.92	5
123		424	1.46	5
124		365	2.31	5
125		395	1.85	5
126		353	1.54	5
127		323	1.89	5

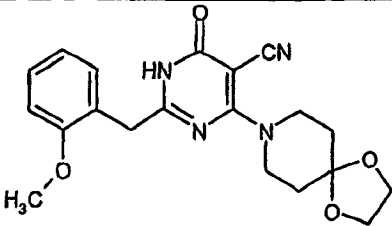
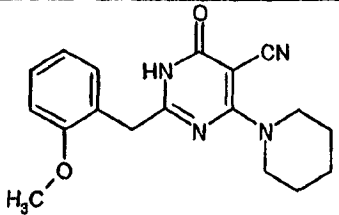
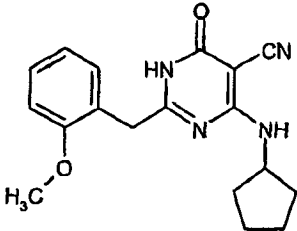
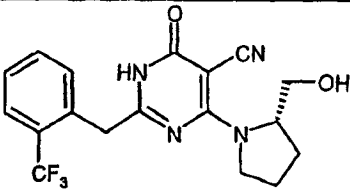
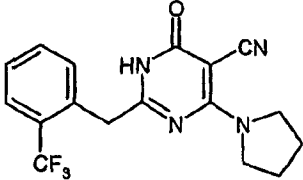
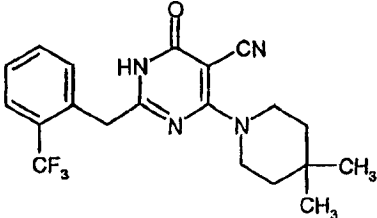
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
128		351	2.2	5
129		437	2.28	6
130		395	1.86	4
131		423	2.01	4
132		393	1.3	4
133		407	2.5	5

[0639]

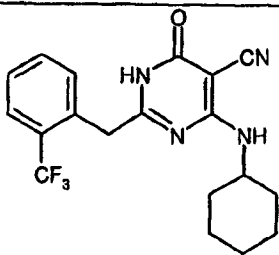
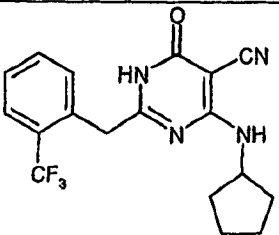
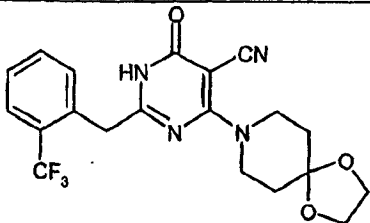
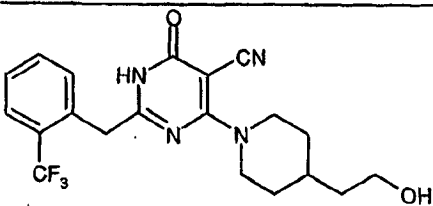
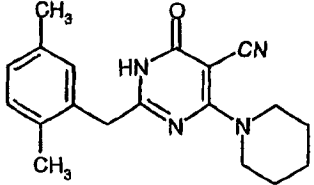
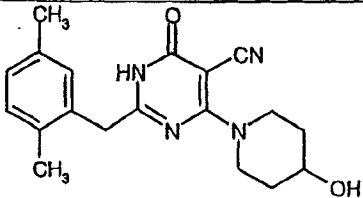
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC- / LC-MS- 方法
134		395	1.74	5
135		393	2.63	6
136		379	2.31	5
137		341	1.54	5
138		353	2.5	4
139		369	1.84	4

[0640]

[0641]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
140		383	2.1	6
141		325	2.04	5
142		325	2.28	4
143		379	1.85	4
144		349	2.07	5
145		391	2.44	5

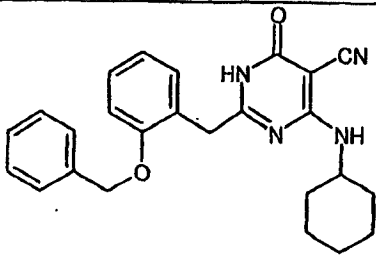
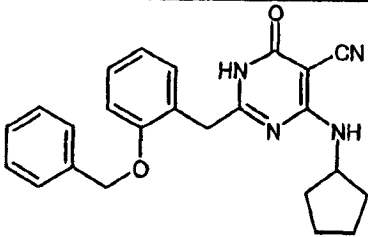
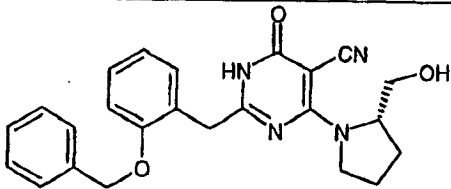
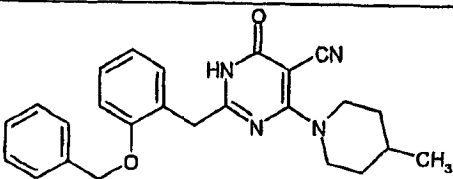
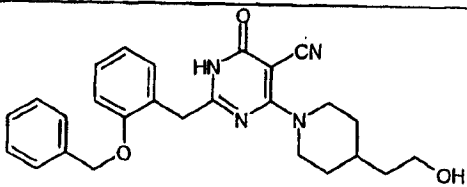
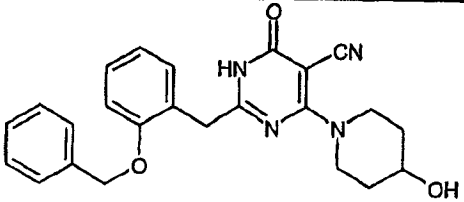
[0642]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
146		377	2.48	4
147		363	2.45	6
148		421	2.15	4
149		407	1.94	4
150		323	2.47	6
151		339	1.67	5

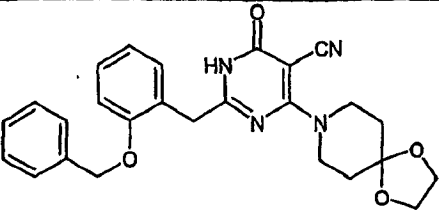
实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
152		381	2.07	5
153		367	1.99	4
154		229	1.98	6
155		323	2.53	6
156		337	2.65	6
157		401	2.59	6

[0643]

[0644]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
158		415	2.75	6
159		401	2.43	5
160		417	1.9	5
161		415	2.72	6
162		445	1.97	5
163		417	1.82	5

[0645]

实施例 编号	结构	LC-MS: m/z [M+H] ⁺	R _t [min]	HPLC-/ LC-MS- 方法
164		459	2.2	5