

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02828021.0

A61K 31/4418

C07D213/85

C07D417/12

C07D417/14

A61P 25/00

A61P 9/00

A61P 29/00

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617721A

[22] 申请日 2002.11.28 [21] 申请号 02828021.0

[30] 优先权

[32] 2001.12.11 [33] DE [31] 10160661.3

[32] 2002.8.21 [33] DE [31] 10238113.5

[86] 国际申请 PCT/EP2002/013432 2002.11.28

[87] 国际公布 WO2003/053441 德 2003.7.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.11

[71] 申请人 拜耳医药保健股份公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 U·罗森特雷特 T·克雷默

M·施马达 W·许布施

N·迪德里希斯 T·克拉恩

K·亨宁格尔 J·-P·施塔斯

R·维施纳特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 李连涛 王景朝

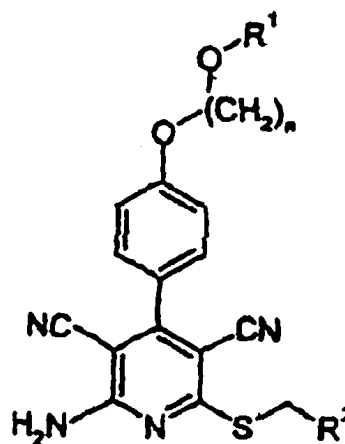
A61P 11/06

权利要求书 3 页 说明书 34 页

[54] 发明名称 取代的 2-硫代-3,5-二氰基-4-苯基-6-氨基吡啶及其用途

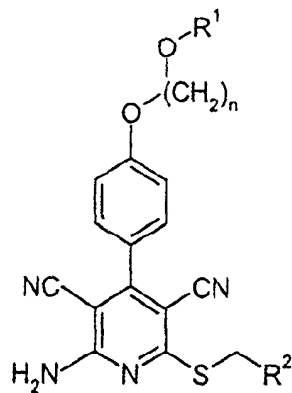
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的化合物、其制备方法,和其作为结合腺苷 A1 受体选择性配体的用途。



ISSN 1008-4274

## 1. 式(I)的化合物



(I),

5 其中

n 表示数字 2, 3 或 4,

R<sup>1</sup> 表示氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

和

10 R<sup>2</sup> 表示吡啶基或噻唑基, 其本身可以被下述基团取代: (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、  
 卤素、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、吡啶基氨基、噻吩  
 基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌  
 嗪基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基哌嗪基、吡咯烷基、噁唑基、异噁唑基、噻啶  
 基、吡嗪基、任选被(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-取代的噻唑基或任选被卤素、  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基至多三取代的苯基,

15 及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

2. 权利要求 1 的式(I)的化合物,

其中

n 表示数字 2,

R<sup>1</sup> 表示氢、甲基或乙基,

20 和

R<sup>2</sup> 表示吡啶基和噻唑基, 其本身可以被下述基团取代: 甲基、乙基、  
 氟、氯、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、2-吡啶基氨基、  
 4-吡啶基氨基、噻吩基、吡啶基、吗啉基、哌啶基、任选被甲基取  
 代的噻唑基或任选被氯或甲氧基至多三取代的苯基,

25 及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

3. 权利要求 1 的式(I)的化合物,

其中

n 表示数字 2,

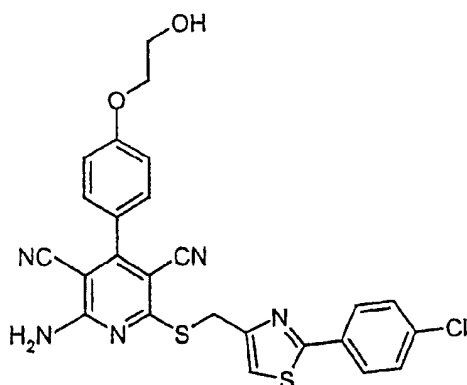
R<sup>1</sup> 表示氢和甲基,

5 和

R<sup>2</sup> 表示吡啶基和噻唑基, 其本身可以被下述基团取代: 甲基、氯、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、2-吡啶基氨基、4-吡啶基氨基、噻吩基、吡啶基、吗啉基、2-甲基噻唑-5-基、苯基、4-氯苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基,

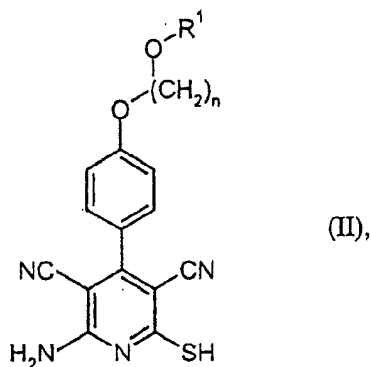
10 及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

4. 权利要求 1-3 任一项的化合物, 具有下面的结构式



及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

15 5. 制备权利要求 1 定义的式(I)的化合物的方法, 其特征在于, 式(II)的化合物



其中

n 和 R<sup>1</sup> 如权利要求 1 所定义，  
与式(III)的化合物反应



其中

- 5 R<sup>2</sup> 具有权利要求 1 中给出的含义且 X 表示离去基。
  6. 权利要求 1 定义的式(I)的化合物，用于疾病的预防和/或治疗。
  7. 药物，含有至少一种权利要求 1 定义的式(I)的化合物和至少一种辅剂。
  8. 药物，含有至少一种权利要求 1 定义的式(I)的化合物和至少一
- 10 种其他活性化合物。
  9. 权利要求 1 定义的式(I)的化合物在制备用于心血管系统疾病的预防和/或治疗的药物中的用途。
  10. 权利要求 1 定义的式(I)的化合物在制备用于泌尿生殖区疾病和癌症的预防和/或治疗的药物中的用途。
- 15 11. 权利要求 1 定义的式(I)的化合物在制备用于炎症和神经炎症疾病、神经变性疾病和疼痛的预防和/或治疗的药物中的用途。

## 取代的 2-硫代-3,5-二氟基-4-苯基-6-氨基吡啶及其用途

5 本发明涉及取代的 2-硫代-3,5-二氟基-4-苯基-6-氨基吡啶类化合物、其制备方法和作为药物的用途。

腺苷，一种由腺嘌呤和 D-核糖组成的核苷，是具有细胞保护活性的内源性因子，特别是在细胞损害条件下以及有限氧和底物供应下，例如在多种器官(如心脏和脑部)局部缺血的情况下。

10 腺苷是在细胞内腺苷-5'-一磷酸(AMP)和 S-腺苷基高半胱氨酸的降解过程中生成的中间体，但它可以释放自细胞，此时它通过结合特异性受体发挥激素样物质或神经递质的作用。

在含氧量正常的条件下，游离腺苷在细胞外空间中的浓度非常低。然而，在局部缺血或氧不足条件下，腺苷在受影响器官中的细胞外浓度急剧增高。因此，例如，已知腺苷抑制血小板凝集并提高对冠状动脉的血液供应。此外，它影响心率，影响神经递质的释放和淋巴细胞分化。

腺苷这些作用的目标在于增加受影响器官的氧供应和/或减弱这些器官的代谢从而调整器官在局部缺血或氧不足条件下对器官供血的代谢。

20 腺苷的功能通过特异性受体介导。迄今为止，已知 A1, A2a, A2b 和 A3 亚型。这些腺苷受体的作用在细胞内是由信使 cAMP 介导。在腺苷与 A2a 和 A2b 受体结合的情况下，细胞内 cAMP 经过膜结合的腺苷酸环化酶的活化而增多，而腺苷与 A1 或 A3 受体的结合通过腺苷酸环化酶的抑制导致细胞内 cAMP 浓度的减少。

25 根据本发明，“腺苷-受体-选择性配体”是选择性结合一种或多种腺苷受体亚型的物质，由此或者模拟腺苷的作用(腺苷激动剂)或者阻滞其作用(腺苷拮抗剂)。

30 在本发明的范围内，如果，一方面腺苷受体配体明确地激活一种或多种腺苷受体亚型并且另一方面可以观察到对一种或多种其他腺苷受体亚型无活性或活性明显较弱(因数 10 或更小)时，该腺苷受体配体被视为“选择性”，其中关于作用选择性的试验方法参考部分 A.II 所述的试验方法。

根据其受体选择性，腺苷-受体-选择性配体可以划分为不同类型，例如选择性结合腺苷的 A1 或 A2 受体的配体并且在后者情况中，例如那些选择性结合腺苷的 A2a 或 A2b 受体的配体。另外可以是选择性结合多种腺苷受体亚型的腺苷受体配体，例如选择性结合 A1 和 A2 5 但不结合腺苷的 A3 受体的配体。

上述受体选择性可以通过物质对细胞系的作用来测定，这些细胞系在用相应的 cDNA 稳定转染后表达所针对的受体亚型(参见文献 M.E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K.A. Jacobson, G.L. Stiles, *J. Biol. Chem.* 267(1992)10764-10770 页中的 “ Cloning, expression, and 10 characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by sited-directed mutagenesis”, 其内容在此全文引入作为参考)。

物质对于上述细胞系的作用可以通过细胞内信使 cAMP 的生物化学测定来监测(参见文献 K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, 15 B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse,在 *Naunyn Schmiede-bergs Arch. Pharmacol.*357(1998)1-9 页中的"Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes- characterization of stably transfected receptors in CHO cells", 其内容在此全文引入作为参考)

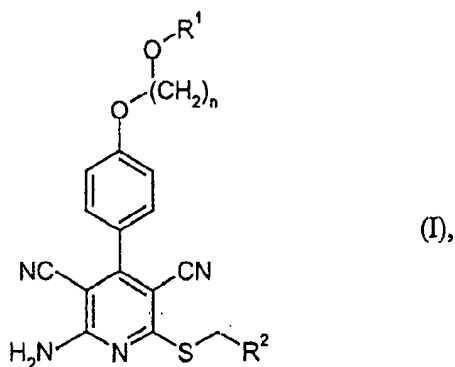
在 A1 激动剂(优先经 G<sub>i</sub> 蛋白偶联)的情况中，观察到细胞内 cAMP 20 浓度降低(优选毛喉菧在对腺苷酸环化酶直接预刺激后)，在 A1 拮抗剂的情况中观察到细胞内 cAMP 浓度增高(优选在腺苷或腺苷样物质预刺激加毛喉菧对腺苷酸环化酶的直接预刺激后)。相应地，A2a 和 A2b 激动剂(优选经 G<sub>s</sub> 蛋白偶联)导致增高而 A2a 和 A2b 拮抗剂导致细胞内 cAMP 浓度降低。在 A2 受体的情况中，毛喉菧对腺苷酸环化酶的直接预刺激没有益处。 25

现有技术中已知的“腺苷-受体-特异性”配体主要是基于天然腺苷的衍生物(S.-A. Poulsen and R.J. Quinn, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 6(1998)619-641 页中的 “ Adenosine receptors: new 30 opportunities for future drugs” )。然而，大多数现有技术中已知的腺苷配体存在其作用并不真正是受体特异性的缺点，其活性小于天然腺苷的活性或者它们在口服给药后只具有非常弱的活性。所以，它们主要只用于试验目的。

此外，WO00/125210 公开了结构类似于本发明的 2-硫代-3,5-二氰基-4-芳基-6-氨基吡啶化合物。然而，其中所述的化合物的药物动力学性质不好；特别是，它们在口服给药后具有低的生物利用度。

现在，本发明的目的是发现或提供没有现有技术的缺点和/或具有改进的生物利用度的化合物。

所以，本发明涉及式(I)的化合物



其中

n 表示数字 2, 3 或 4,

R<sup>1</sup> 表示氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

和

R<sup>2</sup> 表示吡啶基或噻唑基，其本身可以被下述基团取代：(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、卤素、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、吡啶基氨基、噻吩基、咪唑基、咪唑基、吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌啶基、哌嗪基、N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基哌嗪基、吡咯烷基、噁唑基、异噁唑基、嘧啶基、任选被(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-取代的噻唑基或任选被卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基至多三取代的苯基，

及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

依赖于取代方式，式(I)的化合物可以存在立体异构形式，其或者如同影像或镜像(对映体)或不是影像或镜像(非对映体)。本发明涉及对映体或非对映体两者及其各自的混合物。外消旋体，如非对映体，可以以已知方式分离为立体异构上纯的组分。另外，本发明还涉及式(I)的化合物及其盐的其他互变异构体。

式(I)的化合物的盐可以是本发明化合物与无机酸、羧酸或磺酸的生理可接受盐。具体优选，例如，与盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲

磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、三氟乙酸、乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、马来酸或苯甲酸的盐。

可以提及的盐包括与常规碱的盐，例如碱金属盐(如钠盐或钾盐)，碱土金属盐(如钙盐或镁盐)或铵盐，其衍生自氨或有机胺，如二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基-吗啉、二氢松香胺、1-Ephedrine 或甲基哌啶。

按照本发明，水合物或者溶剂化物是固体或液体状态的式(I)的化合物通过与水水合或者与溶剂分子配位形成分子化合物或配合物的那些形式。水合物的实例是倍半水合物，一水合物，二水合物或三水合物。另外，本发明的化合物的盐的水合物或溶剂化物也适合。

此外，本发明还涉及本发明化合物的前药。按照本发明，前药是其本身可以是有生物活性或无活性但可以在生理条件下转化(例如代谢或溶剂解)为相应生物活性形式的本发明化合物的形式。

在本发明的内容中，取代基具有下列含义，除非另外说明。

卤素一般表示氟、氯、溴或碘。优选是氟、氯或溴。特别优选是氟或氯。

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基一般表示具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的实例是：甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基和叔丁基。

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基一般表示具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基。可以提及的实例是：甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，仲丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。

优选这样的式(I)的化合物：

其中

n 表示数字 2，

R<sup>1</sup> 表示氢、甲基或乙基，

和

R<sup>2</sup> 表示吡啶基或噻唑基，其本身可以被下述基团取代：甲基、乙基、氟、氯、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、2-吡啶基氨基、4-吡啶基氨基、噻吩基、吡啶基、吗啉基、哌啶基、任选被甲基取代的噻唑基或任选被氟或甲氧基至多三取代的苯基，及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。



特别优选其中  $R^1$  表示氢或甲基的式 (I) 化合物。

同样特别优选这样的式 (I) 的化合物，其中

$n$  表示数字 2，

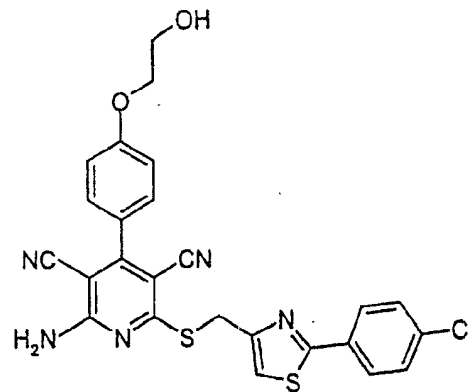
$R^1$  表示氢和甲基，

5 和

$R^2$  表示吡啶基和噻唑基，其本身可以被下述基团取代：甲基、氯、氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、胍基、2-吡啶基氨基、4-吡啶基氨基、噻吩基、吡啶基、吗啉基、2-甲基噻唑-5-基、苯基、4-氯苯基或 3,4,5-三甲氧基苯基，

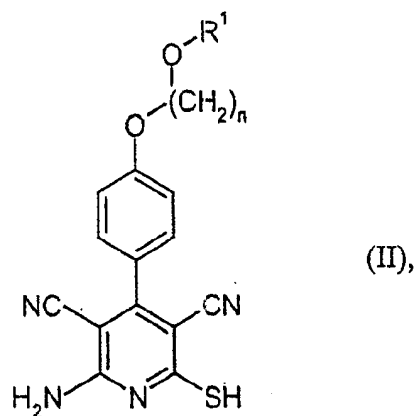
10 及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

非常优选的是下列结构的实施例 6 的化合物



及其盐、水合物、盐的水合物和溶剂化物。

15 本发明还提供一种制备式 (I) 的化合物的方法，特征在于式 (II) 的化合物



其中

$n$  和  $R^1$  定义如上,

与式(III)的化合物反应

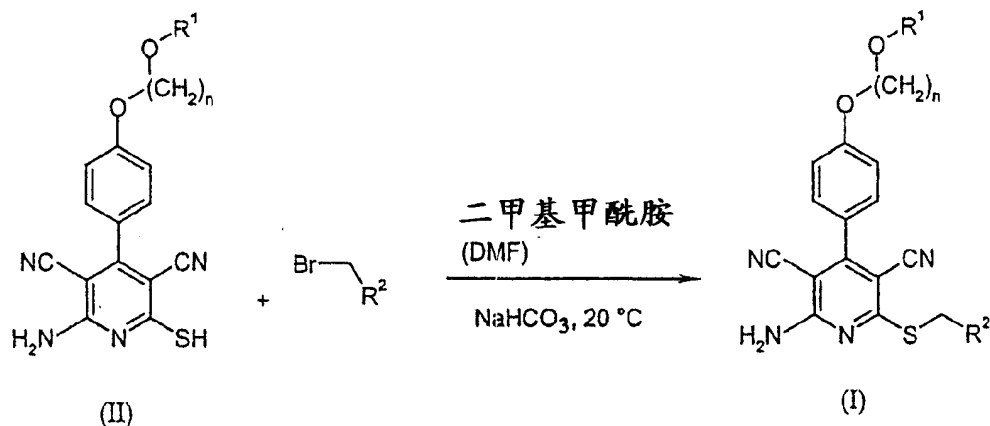


5 其中

$R^2$  定义如上且  $X$  表示适当的离去基团, 例如并且优选卤素, 特别是氯、溴或碘, 或者表示甲磺酸酯基(Mesyilat)、甲苯磺酸酯基、三氟甲基磺酸酯基或 1-咪唑基。

上述方法可以通过下面的反应路线举例说明:

10



15 适合本发明方法的溶剂是在反应条件下为惰性的所有有机溶剂。这些包括醇类, 例如甲醇、乙醇和异丙醇, 酮类, 例如丙酮和甲基乙基酮, 非环状和环状醚类, 例如乙醚和四氢呋喃, 酯类, 例如乙酸乙酯或乙酸丁酯, 烃类, 例如苯、二甲苯、甲苯、己烷或环己烷, 氯代烃类, 例如二氯甲烷、氯苯或二氯乙烷, 或者其他溶剂, 例如二甲基甲酰胺、乙腈、吡啶或二甲基亚砷(DMSO)。水也是适合的溶剂。优选二甲基甲酰胺。还可以使用上述溶剂的混合物。

20 适宜的碱是常规无机或有机碱。这些优选包括碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠或氢氧化钾, 或碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠或碳酸钾, 或碱金属碳酸氢盐, 例如碳酸氢钠或碳酸氢钾, 或碱金属醇化物, 例如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钾, 或氯化物, 例如氯化钠、二(三甲基甲硅烷基)氯化锂或二异丙基氯化锂, 或有机金属化合物, 例如丁基锂或苯基锂, 或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU) 25 或 1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN), 或其他胺, 例如三乙胺和吡

啖。优选碱金属碳酸盐和碱金属碳酸氢盐。

在此，碱的用量可以是 1-10 mol，优选 1-5 mol，特别是 1-4 mol，基于 1 mol 的式(II)的化合物计。

该反应一般是在 -78℃ 至 +140℃ 的温度范围内进行，优选在 -78℃ 至 +40℃ 的范围内，特别是在室温下进行。

该反应可以在常压、高压或减压(例如 0.5-5bar)下进行。通常，该反应在大气压下进行。

式(II)的化合物本身是所属领域技术人员已知的或者可以通过文献中的已知的常规方法制备，例如通过相应苯甲醛类与氰基硫代乙酰胺反应。特别可参考下列文献，其各自内容在此引入作为参考：

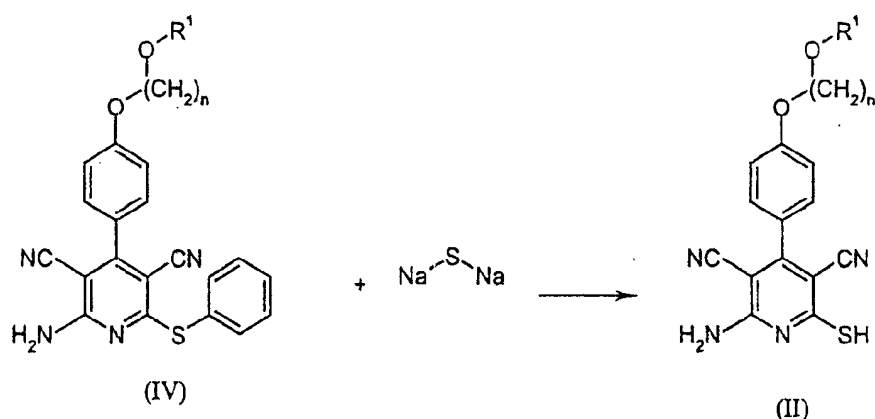
• Dyachenko 等, Russian Journal of Chemistry, Vol. 33, No. 7, 1997, 1014-1017 页和 Vol. 34, No. 4, 1998, 557-563 页 ;

• Dyachenko 等, Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 34, No. 2, 1998, 188-194 页 ;

• Qintela 等, European Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 33, 1998, 887-897 页 ;

• Kandeel 等, Zeitschrift für Naturforschung 42b, 107-111(1987)。

因此，例如，还可以由式(IV)的化合物通过与碱金属硫化物反应制备式(II)的化合物。该制备方法通过下面的反应路线举例说明：



使用的碱金属硫化物优选是 1-10 mol，优选 1-5 mol，特别是 1-4 mol 的量的硫化钠，基于 1 mol 的式(IV)的化合物计。

适当溶剂是在该反应条件下为惰性的有机溶剂。这些包括，例如，

N,N-二甲基甲酰胺, N-甲基吡咯烷酮、吡啶和乙腈。优选 N,N-二甲基甲酰胺。还可以使用上述溶剂的混合物。

该反应一般在 +20℃ 至 +140℃ 的℃ 范围内, 优选在 +20℃ 至 +120℃ 的范围内, 特别是 +60℃ 至 +100℃ 的范围进行。

5 该反应可以在常压、高压或减压(例如 0.5-5bar)下进行。通常, 该反应在常压下进行。

式(III)的化合物或者可商购或者所属领域技术人员已知或者可以通过常规方法制备。

10 式(IV)的化合物或者可商购或者所属领域技术人员已知或者可以通过常规方法制备。特别可以参考下列文献, 其各自的内容在此引入作为参考:

- Kambe 等, *Synthesis*, 531-533(1981);
- Elnagdi 等, *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578(1991)。

15 式(I)的化合物的药理学活性可以通过其作为腺苷 A1 受体的选择性配体的作用来解释。在此, 它们充当 A1 激动剂。

令人惊奇的是, 式(I)化合物具有不可预期的、很有价值的药理学活性, 因此特别适合用于预防和/或治疗疾病。

20 与现有技术相比, 本发明式(I)的化合物具有改进的药代动力学性质, 特别是在口服给药后更好的生物利用度。

式(I)的化合物单用或与一种或多种其他活性化合物合用适合用来预防和/或治疗多种疾病, 特别是, 例如, 心血管系统的疾病(心血管疾病)。适合合用的活性化合物特别是用于治疗冠心病的活性化合物, 例如特别是硝酸酯类、β阻滞剂、钙拮抗剂或利尿剂。

25 在本发明的内容中, 心血管系统疾病或心血管疾病应理解为是指, 特别是, 例如下列疾病: 冠状再狭窄, 例如外周血管的球扩张后的再狭窄, 心动过速, 心律失常; 外周和心血管疾病, 稳定和不稳定的心绞痛, 动脉和心室纤维性颤动。

30 此外, 式(I)的化合物还特别适合于例如减轻造成梗塞的心肌面积的大小。

此外, 式(I)的化合物还特别适合, 例如, 预防和/或治疗血栓栓塞性疾病和局部缺血, 例如心肌梗塞、中风和暂时性局部缺血发作。

另外，式(I)的化合物适合的其他适应症特别是，例如，预防和/或治疗泌尿生殖区域的疾病，例如，膀胱过敏、勃起功能障碍和女性性功能障碍，和预防和/或治疗炎性疾病，例如哮喘和炎性皮肤病，中枢神经系统的神经炎性疾病，例如，脑梗塞后的病症、阿耳茨海默氏病，其他神经变性疾病，以及疼痛，和癌症。

其他领域的适应症特别是，例如，预防和/或治疗呼吸道疾病，例如哮喘，慢性支气管炎，肺气肿，支气管扩张、胆囊纤维变性(胰纤维性囊肿病)和肺部高血压。

最后，式(I)的化合物还特别适合于，例如，预防和/或治疗糖尿病和多尿症，特别是糖尿病。

本发明还涉及式(I)的化合物在制备预防和/或治疗上述病症的药物中的用途。

本发明进一步涉及利用式(I)的化合物预防和/或治疗上述病症的方法。

本发明的主题进一步包括含有至少一种式(I)的化合物的药物，优选与一种或多种药学可接受辅剂或载体联合，及其用于上述目的的用途。

适合式(I)的化合物给药的是所有常规给药形式，即口服、非肠道、吸入、鼻内、舌下、直肠、局部给药，例如，在植入物或移植片固定模的情况下，以及外用，如透皮。在非肠道应用中特别提及静脉内、肌肉内和皮下给药，例如作为皮下储库剂。优选口服或非肠道给药。特别优选口服给药。

对此，活性化合物可以本身给药或者是制剂的形式给药。适合口服给药的制剂特别是片剂、胶囊、小丸剂、糖衣片剂、丸剂、颗粒剂、固体和液体气雾剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂和溶液剂。在此，活性化合物以能够获得治疗效果的量存在。通常，所述的活性化合物可以以0.1-100重量%存在，特别是0.5-90重量%，优选5-80重量%。特别是，活性化合物的浓度应当是0.5-90重量%，即活性化合物应当以足够获得上述剂量范围

的量存在。因此，所述的活性化合物可以以本身已知的方式转化为常规制剂。利用惰性无毒药学适宜的载体、辅剂、溶剂、赋形剂、乳化剂和/或分散剂来获得。

可以提及的辅剂例如是：水，无毒有机溶剂，如链烷烃，植物油(如芝麻油)，醇(例如乙醇、甘油)，二醇(例如聚乙二醇)，固体载体，例如天然或合成的细粉矿物质(例如滑石粉或硅酸盐类)，糖(例如乳糖)，乳化剂，分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)和润滑剂(例如硫酸镁)。

5 在口服给药的情况中，显然，片剂还可以含有添加剂，例如柠檬酸钠，以及辅剂例如淀粉、明胶等。口服给药的含水制剂可以进一步与矫味剂或着色剂混和。

通常，已经发现对于给药有利的是，在非肠道给药的情况中，给药约 0.1-约 10000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，优选约 1-约 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，特别是约 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ -约 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重的量得到有效结果。在口服给药的情况中，给药约 0.05-约 5 $\text{mg}/\text{kg}$ ，优选约 0.1-约 5 $\text{mg}/\text{kg}$ ，特别是约 0.1-约 1 $\text{mg}/\text{kg}$  体重的量。

尽管如此，仍然可以根据体重、给药途径、对活性化合物的个体反应、制剂的类型和给药的间隔时间来改变上述的量。

15 本发明通过下列非限定性优选实施例举例说明，但这些实施例不以任何方式限定本发明。

在下面实施例中，除非另外说明，各种情况中的百分比均基于重量计；份数是重量份。

#### A. 生理活性的评估

##### I. 心血管作用的检测

20 打开胸腔后，迅速取出麻醉大鼠的心脏并放入到常规 Langendorff 设备中。以恒定体积(10ml/min)灌注冠状动脉，并且利用适当的压力传感器记录所得灌注压。在这个试验中，灌注压的降低与冠状动脉的松弛相对应。同时，利用引入到左心室的球囊和第二压力传感器测定每次收缩时心脏产生的压力。由每单位时间的收缩次数计算出分离后 25 搏动的心脏的频率。

在该方案中，由心率减少得到下列值(所述的百分比是指在所述浓度下心率减少的百分率)：

实施例的化合物	在一定浓度下心率减少的百分率	
	10 <sup>-7</sup> g/ml	10 <sup>-6</sup> g/ml
1	15.0%	17.5%
6	15.5%	20.0%

## II. 腺苷 A1, A2a, A2b 和 A3 激动的测定

### a). 通过基因表达间接测定腺苷激动作用

CHO(中国仓鼠卵巢)永久细胞系的细胞用腺苷受体亚型 A1、A2a 和 A2b 的 cDNA 稳定转染。腺苷 A1 受体通过 Gi 蛋白偶联于腺苷酸环化酶，而腺苷 A2a 和 A2b 受体通过 Gs 蛋白偶联于腺苷酸环化酶。由此，细胞中 cAMP 的形成分别被抑制或者刺激。此后，荧光素酶的表达受到依赖 cAMP 的启动子调节。通过改变若干试验参数，例如细胞密度、生长期的持续时间和试验温育时间、毛喉菝浓度和培养基组成，优化荧光素酶试验，目的在于高敏感性和重现性，低变异性和使用自动系统的良好适应性。下列试验方案用于药理学表征细胞和自动辅助的物质试验筛选：

储备培养物在 37℃ 和 5% CO<sub>2</sub> 下、在含 10% FCS(胎牛血清)的 DMEM/F12 培养基中生长并且在各情况中在 2-3 天后按 1:10 分离。将试验培养物以 1000-3000 细胞/孔的比率接种在 384 孔平板中且在 37℃ 下生长约 48 小时。随后该培养基用生理氯化钠溶液(130mM 氯化钠，5mM 氯化钾，2mM 氯化钙，20mM HEPES，1mM 氯化镁 6H<sub>2</sub>O，5mM NaHCO<sub>3</sub>，pH 7.4)替换。将溶于 DMSO 的物质用这种生理氯化钠溶液 1:10 稀释 3 次且吸入到试验培养物(该试验混合物中 DMSO 的最大终浓度为：0.5%)。由此，得到例如 5μM-5nM 的最终物质浓度。10 分钟后，将毛喉菝加入到 A1 细胞中并将全部培养物随后在 37℃ 下培养 4 小时。此后，将 35μl 的由 50% 细胞溶解试剂(30mM 磷酸氢二钠，10% 甘油，3% TritonX100，25mM TrisHCl，2mM 二硫苏糖醇(DTT)，pH 7.8)和 50% 荧光素酶底物溶液(2.5mM ATP，0.5mM 荧光素，0.1mM 辅酶 A，10mM 麦黄酮，1.35mM 硫酸镁，15mM DTT，pH 7.8)组成的溶液加入到该试验培养物中，振摇平板约 1 分钟且用照相系统测定荧光素酶活性。腺苷类似性化合物 NECA(5-N-乙基甲酰胺基-腺苷)以高亲和力结合所有腺苷受体亚型并具有激动作用，在这些试验中用它作为参比化合物(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes-characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 357(1998), 1-9)。

下表 1 给出用不同浓度的实施例 1-6 的化合物刺激不同腺苷受体亚型得到的值。

表 1.不同浓度的实施例 1-6 的化合物对腺苷受体的刺激

受体亚型	实施例 1			实施例 6		
	10nmol	1nmol	0.3nmol	10nmol	1nmol	0.3nmol
A1	4%	11%	56%	7%	25%	45%
A2a	-2%	2%	-1%	2%	4%	0%
A2b	8%	6%	2%	29%	3%	0

5

该表给出相应参比刺激的 % 值。A2a 和 A2b 受体的测定值为由 NECA 得到的最大刺激的百分率；A1 受体的测定值是在用 1 微摩尔毛喉菝直接预刺激腺苷酸环化酶后(相当于 100% 值)的百分率。所以 A1 激动剂表现为减小荧光素酶的活性(测量值小于 100%)。

10 b)通过检测 cAMP 直接测定腺苷的激动作用

将 CHO(中国仓鼠卵巢)永久细胞系的细胞用腺苷受体亚型 A1、A2a 和 A2b 的 cDNA 稳定转染。物质与 A2a 或 A2b 受体亚型的结合是利用常规放射免疫试验(cAMP-RIA, IBL GmbH, Hamburg, Germany)通过测量这些细胞中的细胞内 cAMP 含量来测定。

15 当物质作为激动剂起作用时, 物质的结合表现为细胞内 cAMP 含量增高。腺苷类似性化合物 NECA(5-N-乙基甲酰胺基-腺苷)以高亲和力结合所有腺苷受体亚型并具有激动作用, 在这些试验中用它作为参比化合物(Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., Comparative pharmacology of human  
20 adenosine receptor subtypes-characterization of stably transfected receptors in CHO cells, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 357(1998), 1-9).

腺苷受体 A1 和 A3 偶联 Gi 蛋白, 即这些受体的刺激导致腺苷酸环化酶的抑制并由此降低细胞内 cAMP 水平。为了鉴定 A1/A3 受体  
25 激动剂, 用毛喉菝刺激腺苷酸环化酶。然而, 附加的 A1/A3 受体刺激抑制腺苷酸环化酶, 这意味着 A1/A3 受体激动剂可以通过相对低含量的细胞内 cAMP 检测到。



为了检测对腺苷受体的拮抗作用，将用相应受体转染的重组细胞用 NECA 预刺激且通过这种预刺激研究物质减少细胞内 cAMP 含量的作用。以高亲和力结合所有腺苷受体亚型并具有拮抗作用的 XAC(黄嘌呤胺同类物)在这些试验中用作参比化合物(Müller, C.E., Stein, B., Adenosine receptor antagonists: structures and potential therapeutic applications, Current Pharmaceutical Design, 2 (1996), 501-530)。

### III. 药代动力学研究

在静脉内或口服(p.o.)施用不同物质的溶液给小鼠、大鼠和狗后测定药代动力学数据。由此，给药后 24 小时内收集血样。通过生物分析方法(HPLC 或 HPLC-MS)测定由此得到的血浆样本中未改变物质的浓度。随后由以这种方式获得的血浆浓度-时间过程确定药代动力学参数。下表 2 给出不同物质的生物利用度。

表 2: 口服给药后的生物利用度

	小鼠	大鼠	狗
WO 00/125210 中实施例 22	无法测定* (3 mg/kg p.o.)	无法测定* (10 mg/kg p.o.)	1.47% (1 mg/kg p.o.)
实施例 1 的化合物	31.5% (1 mg/kg p.o.)	5.0% (3 mg/kg p.o.)	32.6% (3 mg/kg p.o.)
实施例 6 的化合物	41.3% (3 mg/kg p.o.)	42.3% (3 mg/kg p.o.)	28.5% (1 mg/kg p.o.)

\*所有测量时间点的血浆水平小于检测限(<1µg/l)

### B. 实施例

#### 使用的缩写:

DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DMF	二甲基甲酰胺
ESI	电子喷射电离(用于 MS)
HEPES	2-[4-(2-羟乙基)哌嗪子基]乙磺酸
HPLC	高压, 高效液体色谱
b.p.	沸点
MS	质谱

NMR	核磁共振光谱
p.a.	分析纯
RT	室温
Tris	2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇

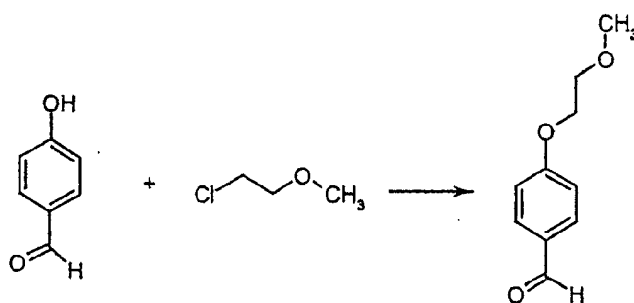
### 制备实施例

#### 实施例 1

5 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(3-吡啶基甲基)硫基]吡啶-3,5-二甲腈

第 1 步:

4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛



10 将 146.5 g (1.2 Mol) 4-羟基苯甲醛溶解在 DMF 中，并且加入 20 g (0.12 Mol) 碘化钾，134.6 g (1.2 Mol) 叔丁醇钾和 170.2 g (1.8 Mol) 2-氯乙基甲基醚。将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时。为了进行后处理，减压下浓缩该反应混合物。将残余物溶于 1 升乙酸乙酯并用 0.5 升 1 N 氢氧化钠水溶液萃取。乙酸乙酯相用硫酸镁干燥且减压下浓

15 缩。浓缩后得到的残余物在高真空下蒸馏(在 0.45 mbar 下 b.p.=100 ℃)。得到 184.2 g(理论量的 85 %)产物。

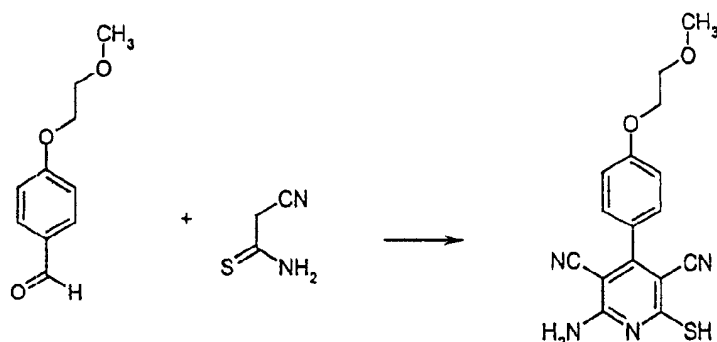
MS(ESIpos):  $m/z = 181(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ :  $\delta = 3.5(\text{s}, 3\text{H})$ ;  $3.8(\text{tr}, 2\text{H})$ ;  $4.2(\text{tr}, 2\text{H})$ ;  $7.0(\text{d}, 2\text{H})$ ;  $7.8(\text{d}, 1\text{H})$ ;  $9.9(\text{s}, 1\text{H})$ 。

20

第 2 步:

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈



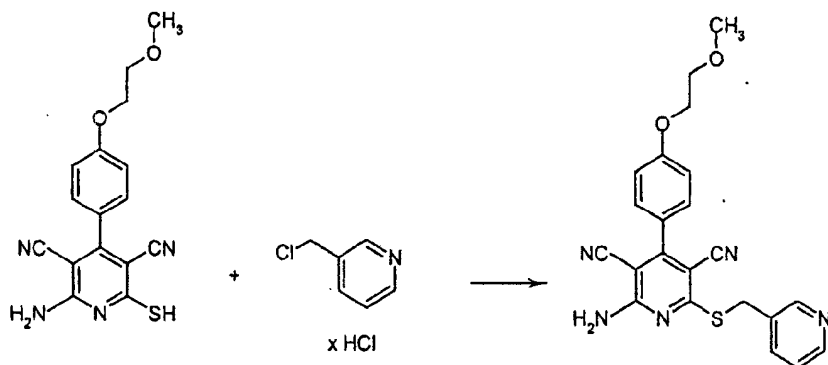
5 将在 100 ml 乙醇中的 18 g (100 mmol) 4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛, 10 g (200 mmol) 氰基硫代乙酰胺和 20.2 g (200 mmol) N-甲基吗啉在回流下加热 3 小时。冷却后, 将沉淀的结晶抽吸过滤, 用少量乙醇洗涤并减压下干燥。得到 12 g (理论量的 31%) 产物, 其含有 0.5 摩尔量的 N-甲基吗啉。

MS(ESIpos):  $m/z = 327 (M+H)^+$

10  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 2.8(\text{tr}, 4\text{H}, \text{N-甲基吗啉信号}); 3.3(\text{s}, 3\text{H}); 3.7(\text{m}, 2\text{H}, + 4\text{H N-甲基吗啉信号}); 4.2(\text{tr}, 2\text{H}); 7.1(\text{d}, 2\text{H}); 7.4(\text{d}, 2\text{H}); 7.6(\text{s}, \text{宽}, 2\text{H})$ 。

第 3 步:

15 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(3-吡啶基甲基)硫基]吡啶-3,5-二甲腈



20 将 4.28 g (11.36 mmol; 该原料含有 0.5 当量的 N-甲基吗啉, 所以纯度为 86.6 %) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 40 ml DMF p.a. 中。随后加入 3.34 g (39.75 mmol) 碳酸氢

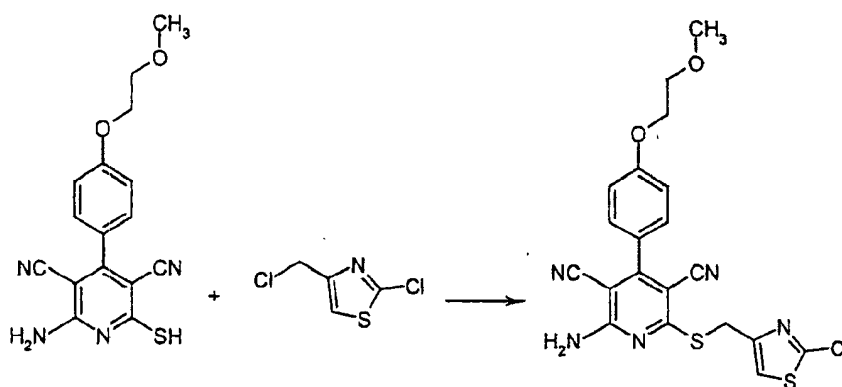
钠和 2.48 g (15.1 mmol) 3-吡啶基甲基氯盐酸盐。将该混悬液在 RT 下搅拌过夜，加入 40 ml 乙醇且将该混合物随后加热至约 40℃。随后滴加 19 ml 水。抽吸过滤沉淀且减压下干燥。得到 3.70g (理论量的 78%) 产物。

5 MS(ESIpos):  $m/z = 418(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)$ :  $\delta = 3.3(\text{s, 3H})$ ;  $3.7(\text{tr, 2H})$ ;  $4.2(\text{tr, 2H})$ ;  $4.5(\text{s, 2H})$ ;  $7.1(\text{d, 2H})$ ;  $7.35(\text{dd, 1H})$ ;  $7.45(\text{d, 2H})$ ;  $7.9(\text{d tr, 1H})$ ;  $8.1(\text{s, 宽, 2H})$ ;  $8.45(\text{dd, 1H})$ ;  $8.75(\text{d, 1H})$ 。

### 10 实施例 2

2-氨基-6-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈



15 将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol) 碳酸氢钠和 77.2 mg (0.46 mmol) 4-氯甲基-2-氯-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀，用乙醇和乙醚洗涤且在 40℃ 减压下干燥。得到 123 mg (理论量的 88%) 产物。

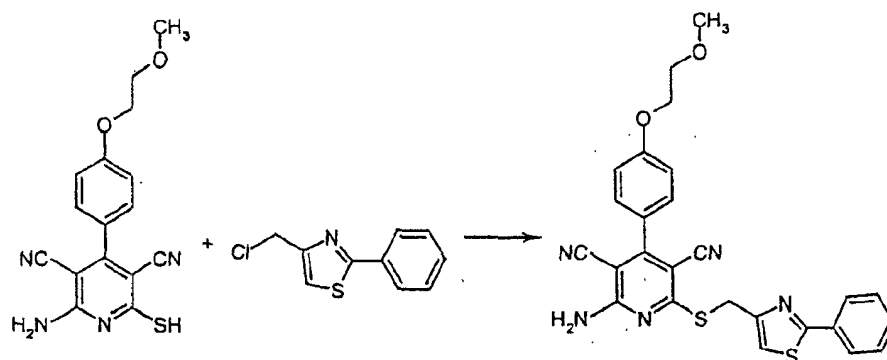
20 MS (ESIpos):  $m/z = 458 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300\text{ MHz, DMSO-}d_6)$ :  $\delta = 3.3(\text{s, 3H})$ ;  $3.7(\text{tr, 2H})$ ;  $4.2(\text{tr, 2H})$ ;  $4.5(\text{s, 2H})$ ;  $7.1(\text{d, 2H})$ ;  $7.45(\text{d, 2H})$ ;  $7.8(\text{s, 1H})$ ;  $8.05(\text{s, 宽, 2H})$ 。

### 25 实施例 3

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[2-(苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基

### 硫基]吡啶-3,5-二甲腈



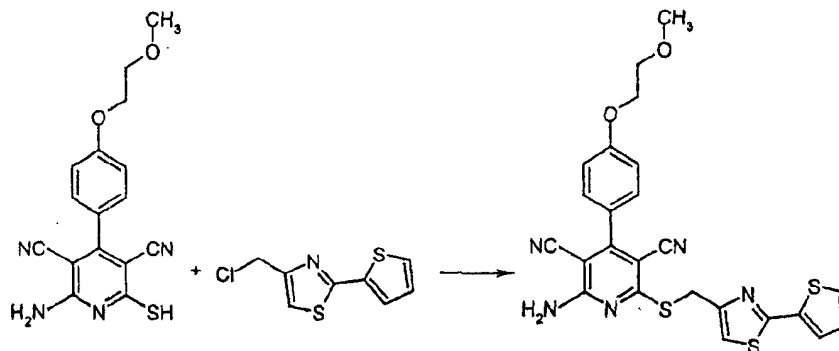
5 将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol) 碳酸氢钠和 96.4 mg (0.46 mmol) 4-氯甲基-2-苯基-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀，用乙醇和乙醚洗涤并且在 40℃ 减压下干燥。由此得到 149 mg(理论量的 97%)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 500(M+H)^+$

10  $^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz}, \text{DMSO-}d_6)$ :  $\delta = 3.3(\text{s}, 3\text{H})$ ;  $3.7(\text{tr}, 2\text{H})$ ;  $4.2(\text{tr}, 2\text{H})$ ;  $4.5(\text{s}, 2\text{H})$ ;  $7.1(\text{d}, 2\text{H})$ ;  $7.5(\text{m}, 5\text{H})$ ;  $7.8(\text{s}, 1\text{H})$ ;  $7.9(\text{m}, 2\text{H})$ ;  $8.05(\text{s}, \text{宽}, 2\text{H})$ 。

### 实施例 4

15 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑-4-基)-甲基巯基]吡啶-3,5-二甲腈



将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基

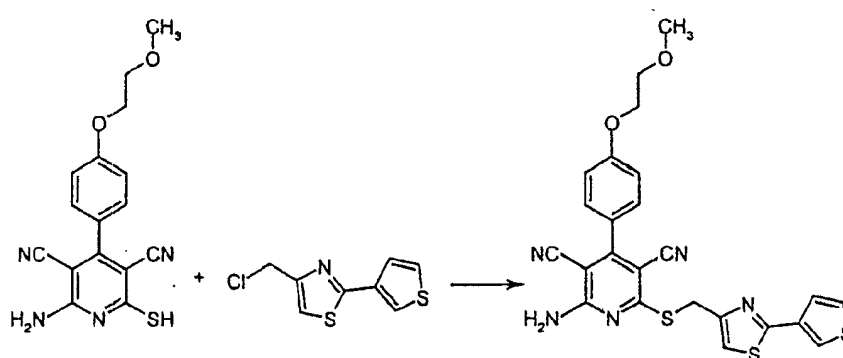
吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg(1.23 mmol)碳酸氢钠和 96.4 mg (0.46 mmol) 4-氯甲基-2-(噻吩-2-基)-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜并且加入水。抽吸过滤沉淀,用乙醇和乙醚洗涤和在 40℃减压下干燥。由此得到 146 mg(理论量的 84 %)产物。

5 MS(ESIpos):  $m/z = 506(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.3(\text{s}, 3\text{H}); 3.7(\text{tr}, 2\text{H}); 4.2(\text{tr}, 2\text{H}); 4.6(\text{s}, 2\text{H}); 7.15(\text{m}, 3\text{H}); 7.5(\text{d}, 2\text{H}); 7.65(\text{d}, 1\text{H}); 7.75(\text{d}, 1\text{H}); 7.8(\text{s}, 1\text{H}); 8.1(\text{s}, \text{宽}, 2\text{H})$ 。

### 10 实施例 5

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑-4-基)-甲基硫基]吡啶-3,5-二甲腈



15 将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol) 碳酸氢钠和 96.4 mg (0.46 mmol) 4-氯甲基-2-(噻吩-3-基)-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜,并且加入水。抽吸过滤沉淀,用乙醇和乙醚洗涤和在 40℃减压下干燥。由此得到 141 mg(理论量的 82 %)产物。

20 MS(ESIpos):  $m/z = 506(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.3(\text{s}, 3\text{H}); 3.7(\text{tr}, 2\text{H}); 4.2(\text{tr}, 2\text{H}); 4.6(\text{s}, 2\text{H}); 7.15(\text{d}, 2\text{H}); 7.5(\text{d}, 2\text{H}); 7.55(\text{d}, 1\text{H}); 7.7(\text{dd}, 1\text{H}); 7.8(\text{s}, 1\text{H}); 8.1(\text{s}, \text{宽}, 2\text{H}); 8.15(\text{d}, 1\text{H})$ 。

25

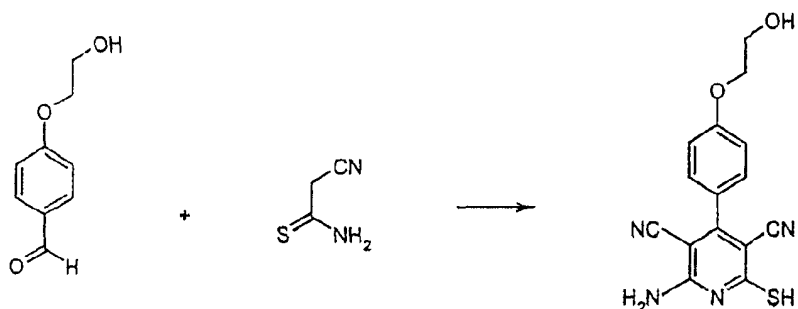
### 实施例 6

2-氨基-6-([2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基硫基)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二甲腈

路线 1:

第 1 步:

5 2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈



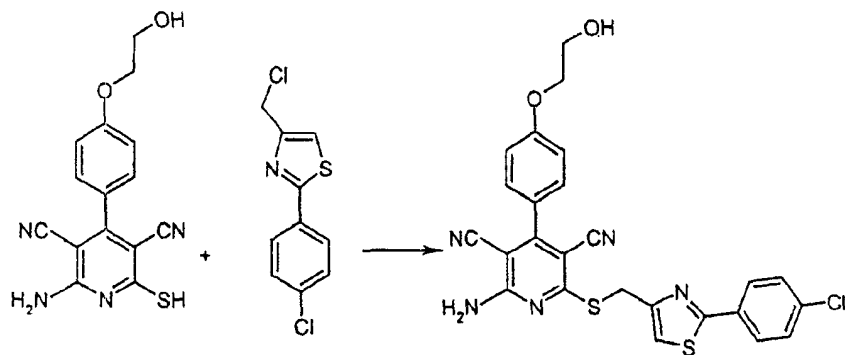
将 12.46 g (75 mmol) 4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛, 15.02 g (150 mmol) 氰基硫代乙酰胺和 15.15 g (150 mmol) N-甲基吗啉首先加入 75 ml 乙醇中并且在回流下加热 3 小时。冷却后, 减压下浓缩该反应溶液。将  
10 残余物溶于 1N 氢氧化钠水溶液且用乙酸乙酯洗涤 2 次。将氢氧化钠溶液相用 1N 盐酸酸化且抽吸过滤出沉淀的晶体并在减压、45℃下干燥。由此得到 12.05 g (理论量的 51%) 产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 313(M+H)^+$ ,  $330(M+NH_4)^+$

15 <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 3.7(t, 2H)$ ;  $4.1(t, 2H)$ ;  $7.1(d, 2H)$ ;  $7.4(d, 2H)$ ;  $8.0(br s, 2H)$ .

第 2 步:

20 2-氨基-6-([2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基)硫基)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二甲腈



将 6.91 g (22.12 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 150 ml DMF 中。随后加入 7.44 g (66.35 mmol) 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯和 10.8 g (44.24 mmol) 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下搅拌过夜，加入 50 g 硅胶且在减压下浓缩该混合物。将该物质混合物在硅胶上通过硅胶色谱纯化(流动相：甲苯至甲苯/乙酸乙酯 1:1-混合物)。由此得到 5.5 g (理论量的 47 %) 产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 521(M+H)^+$

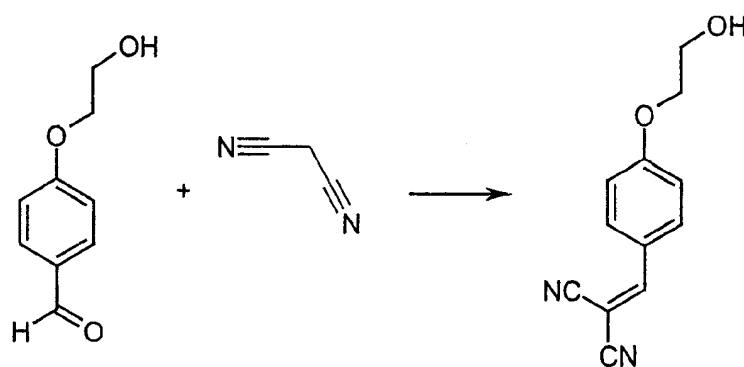
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 3.7(\text{dt}, 2\text{H})$ ;  $4.1(\text{t}, 2\text{H})$ ;  $4.6(\text{s}, 2\text{H})$ ;  $4.9(\text{t}, 1\text{H})$ ;  $7.1(\text{d}, 2\text{H})$ ;  $7.4(\text{d}, 2\text{H})$ ;  $7.5(\text{d}, 2\text{H})$ ;  $7.9(\text{m}, 3\text{H})$ ;  $8.1(\text{br s}, 2\text{H})$ 。

### 路线 2:

或者，该产物还可以无需分离 2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈通过 2-[4-(2-羟基乙氧基)-苄亚基]丙二腈与 2-氨基硫代乙酰胺和 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑来制备：

#### 第 1 步:

#### 2-[4-(2-羟基乙氧基)-苄亚基]丙二腈



20

将 1000 g (5.85 mol) 4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛和 425 g (6.43 mol) 丙二腈溶解在 5000 ml 异丙醇中且加入 5 g (0.059 mol) 吡啶。将该混合物在 80℃ 下搅拌 16 小时，随后冷却至 3℃ 以分离产物。过滤出产物且用 400 ml 冰冷的异丙醇洗涤。随后在 50℃ 下真空干燥(40mbar)45 小时。

25

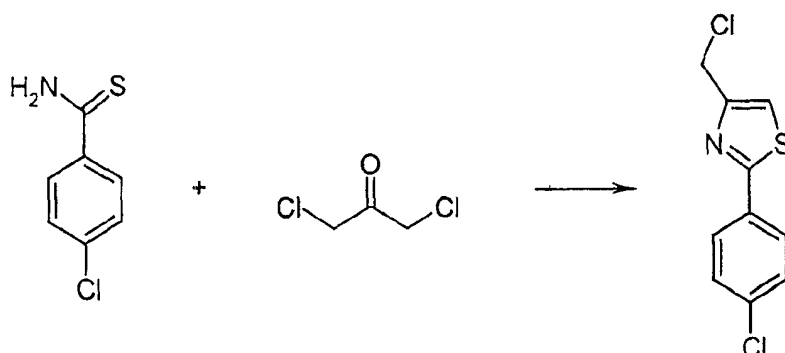
收率: 1206 g(理论量的 94.6 %), 为浅黄色晶体



$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.95-4.32 m(4 H), 6.95-7.15(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.85- 7.95(m, 1H).

第 2 步:

5 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑



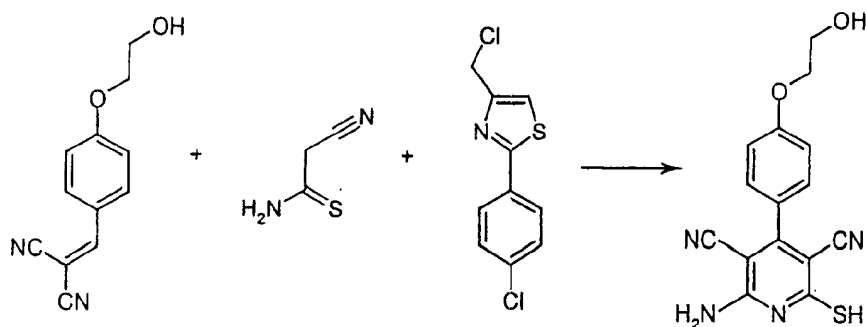
10 将 171.65 g (1.0 mol) 4-氯硫代苯甲酰胺溶解在 550 ml 异丙醇中且在最高 30℃ 下在 3 小时内加入 133.3 g (1.05 mol) 1,3-二氯丙酮。将该混合物随后在 40℃ 下搅拌 5.5 小时并在 20℃ 下搅拌 10 小时。为了完成该反应随后将该混合物加热至 55℃ 维持 7.5 小时。为分离产物，将其冷却至 10℃ 并加入 950 ml 水。用氢氧化钠溶液调 pH 至 4-5 且抽吸过滤产物。

收率: 220.9 g (理论量的 91 %) 白色至浅黄色晶体

15  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.5-7.55(m, 2H), 7.85(s, 1H, 噻唑), 7.9-7.95(m, 2H).

第 3 步:

20 2-氨基-6-({[2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑-4-基]甲基}硫基)-4-[4-(2-羟基-乙氧基)苯基]吡啶-3,5-二甲腈



5 将 428.4 g (2.0 mol) 2-[4-(2-羟基乙氧基)-苄亚基]丙二腈, 108.4 g (1.05 mol) 2-氨基硫代乙酰胺和 244.1 g (1.0 mol) 4-氯甲基-2-(4-氯苯基)-1,3-噻唑溶解在 3.4 升甲醇中并在 60 分钟内加入 556.1 g (3.0 mol) 三丁基胺。将该混合物随后在室温下搅拌 20 小时且过滤出产物。真空干燥后, 粗产物(360.8g, 粗收率为理论量的 70 %)悬浮在 3 L 二氯甲烷中并在 35℃下搅拌 2 小时。过滤产物并在高真空中干燥。此时的白色的晶体可以进一步通过由四氢呋喃/水(1:1)重结晶来纯化。

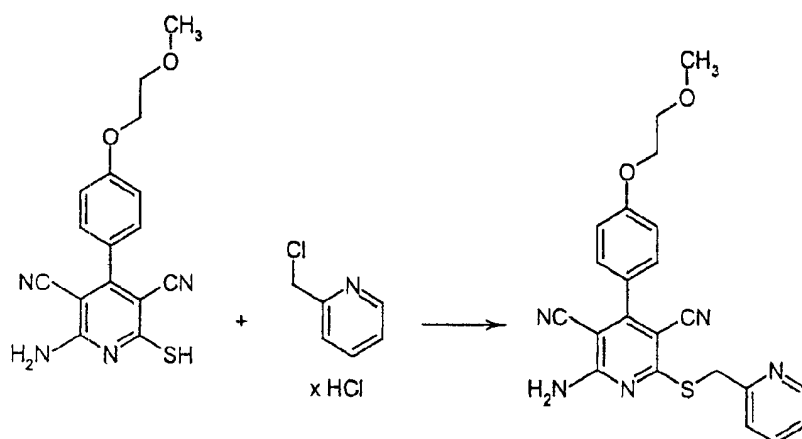
收率: 353.5 g(理论量的 68 %)白色晶体

10 MS(EI):  $m/z = 520.00$

### 实施例 7

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-吡啶基甲基)硫基]吡啶-3,5-二甲腈

15



将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol) 碳酸氢钠和 75.4 mg (0.46 mmol) 2-吡啶基甲基氯-盐酸盐。将该混悬

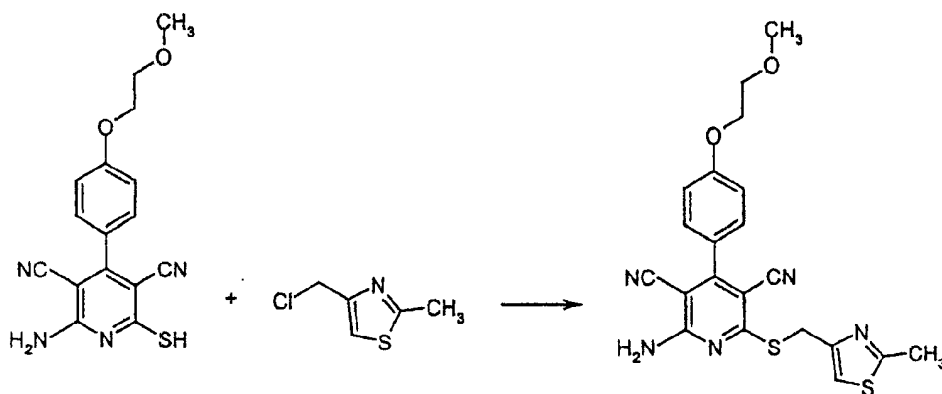
液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀，用乙醇和乙醚洗涤并在 40℃ 减压下干燥。由此得到 104 mg(理论量的 81%)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 418(M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}(300 \text{ MHz, DMSO-}d_6)$ :  $\delta = 3.3(\text{s, 3H})$ ;  $3.7(\text{tr, 2H})$ ;  $4.2(\text{tr, 2H})$ ;  $4.6(\text{s, 2H})$ ;  $7.1(\text{d, 2H})$ ;  $7.4(\text{dd, 1H})$ ;  $7.45(\text{d, 2H})$ ;  $7.65(\text{d, 1H})$ ;  $7.75(\text{tr, 1H})$ ;  $8.0(\text{s, 宽, 2H})$ ;  $8.5(\text{d, 1H})$ 。

### 实施例 8

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基  
10 硫基]吡啶-3,5-二甲腈

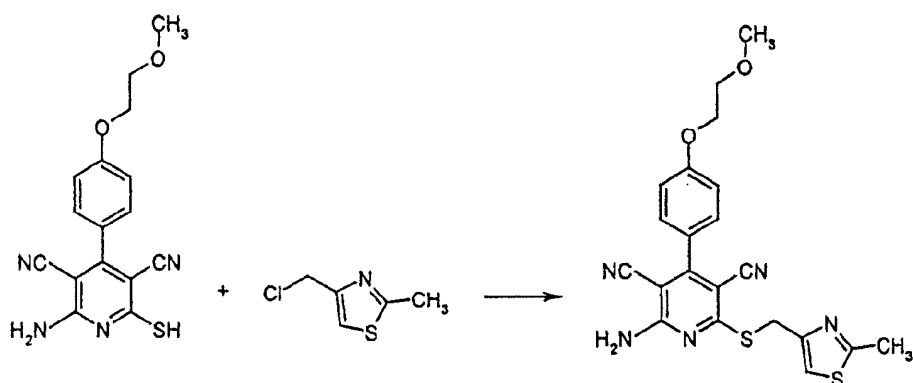


将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-硫基  
吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol)  
15 碳酸氢钠和 90.5 mg (0.61 mmol) 4-氯甲基-2-甲基-1,3-噻唑。将该混悬  
液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀并在 40℃ 减压下干  
燥。由此得到 88.8 mg(理论量的 66.2%)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 438(M+H)^+$

### 20 实施例 9

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基  
硫基]吡啶-3,5-二甲腈

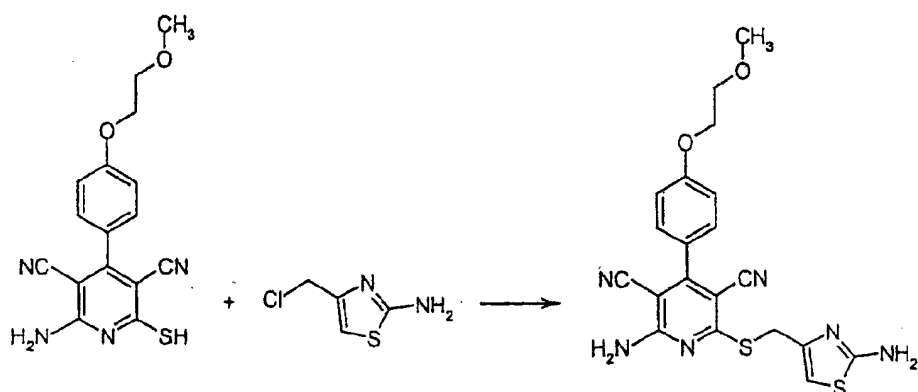


将 100 mg (0.31 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 103 mg (1.23 mmol) 碳酸氢钠和 68.3 mg (0.46 mmol) 4-氯甲基-2-氨基-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀，用乙醇和乙醚洗涤并在 40℃ 减压下干燥。由此得到 115.9 mg(理论量的 86.2%)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 439(M+H)^+$

### 实施例 10

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-[(2-(2-吡啶基)-1,3-噻唑-4-基)甲基-巯基]吡啶-3,5-二甲腈



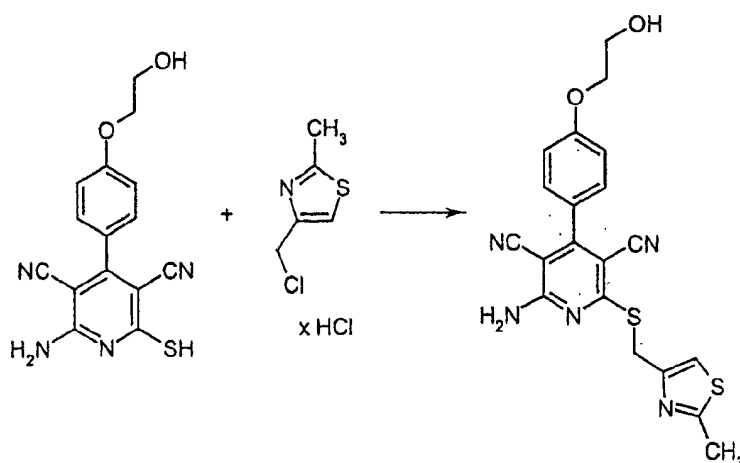
将 50 mg (0.15 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 1 ml DMF 中。随后加入 51.5 mg (0.61 mmol) 碳酸氢钠和 58.6 mg (0.23 mmol) 4-氯甲基-2-(2-吡啶基)-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，并且加入水。抽吸过滤沉淀，用乙醇和乙醚洗涤并在 40℃ 减压下干燥。由此得到 67.4 mg(理论量的 87.9%)

产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 501(M+H)^+$

### 实施例 11

- 5      2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-[[2-(甲基-1,3-噻唑-4-基)甲基-硫基]吡啶-3,5-二甲腈

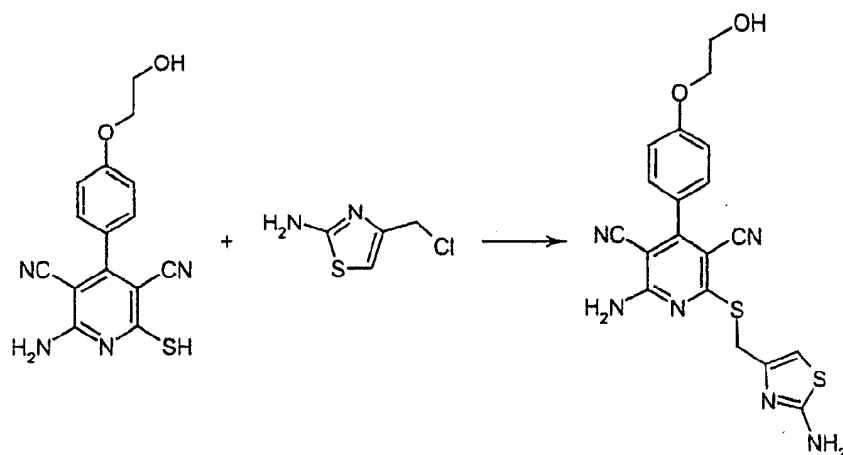


- 10      将 31.2 mg (0.1 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 0.3 ml DMF 中。随后加入 33.6 mg (0.4 mmol) 碳酸氢钠和 27.6 mg (0.15 mmol) 4-甲基-2-氯-1,3-噻唑盐酸盐。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，过滤，并通过制备 HPLC 纯化[柱: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm ; 流速 : 25 ml/min ; 梯度(A = 乙腈, B = 水+ 0.3 % 三氟乙酸): 0 分钟 10 % A ; 2.0 分钟 10 % A ; 6.0 分钟 90 % A ; 7.0 分钟 90 % A ; 7.1 分钟 10 % A ; 8.0 分钟 10 % A ; 检测: 220nm]。浓缩适当级分得到 20.2 mg (理论量的 47.7 % )产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 424(M+H)^+$

- 20      实施例 12

2-氨基-6-[[2-(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]硫基]-4-[4-(2-羟基乙氧基)-苯基]吡啶-3,5-二甲腈



将 31.2 mg (0.1 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-6-巯基吡啶-3,5-二甲腈溶解在 0.3 ml DMF 中。随后加入 33.6 mg (0.4 mmol) 碳酸氢钠和 22.3 mg (0.15 mmol) 4-氨基-2-氯-1,3-噻唑。将该混悬液在 RT 下振摇过夜，过滤且通过制备 HPLC 纯化[柱: Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5 C18 Nautilus, 20 x 50 mm ; 流速 : 25 ml/min ; 梯度(A = 乙腈, B = 水+ 0.3 % 三氟乙酸): 0 分钟 10 % A ; 2.0 分钟 10 % A ; 6.0 分钟 90 % A ; 7.0 分钟 90 % A ; 7.1 分钟 10 % A ; 8.0 分钟 10 % A ; 检测 : 220 nm]。浓缩适当级分得到 35.7 mg (理论量的 84.1 % )产物。

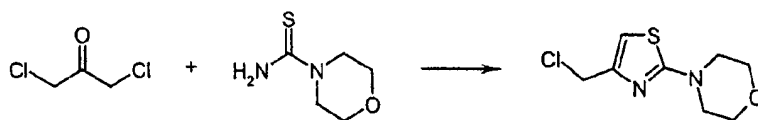
MS(ESIpos):  $m/z = 425(M+H)^+$

### 实施例 13

2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-([2-(4-吗啉基)-1,3-噻唑-4-基]甲基)巯基吡啶-3,5-二甲腈

第 1 步:

4-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]吗啉



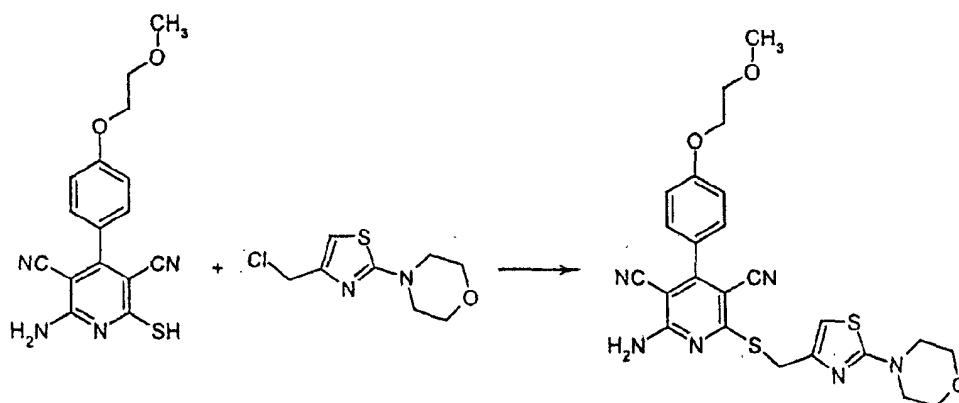
将在 100 ml 乙醇中的 11.51 g (78.76 mmol) 4-吗啉硫代甲酰胺和 10.00g (78.76 mmol) 二氯丙酮在回流下加热 1 小时。将由粉色溶液沉淀的无色固体在冷却后抽吸过滤并用乙醇洗涤 2 次。由此得到 12.96 g

(理论量的 75 %)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 219(M+H)^+$

第 2 步:

5 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-([2-(4-吗啉基)-1,3-噻唑-4-基]甲基) 硫基)吡啶-3,5-二甲腈



10 将 2 g (6.13 mmol) 2-氨基-4-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-6-硫基吡啶-3,5-二甲腈和 2.68 g (12.26 mmol) 4-[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基]吗啉溶解在干燥 DMF (50 ml) 中, 并且加入 1.83 ml (12.26 mmol) DBU. 在 RT 下搅拌 3 小时后, 利用旋转蒸发器除去溶剂并将残余物通过制备 HPLC 纯化(柱: Kromasil 100 C18 250 x 20 mm, 10 $\mu$ m; 乙腈-水-梯度: 3 分钟

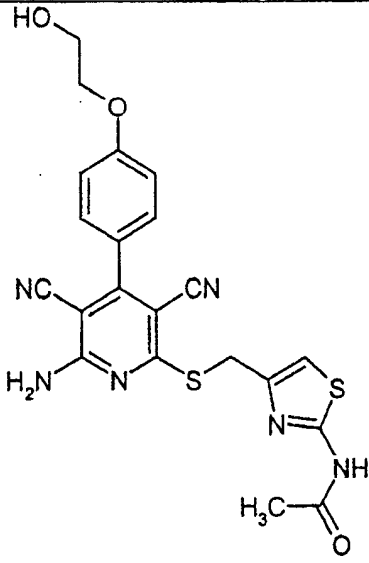
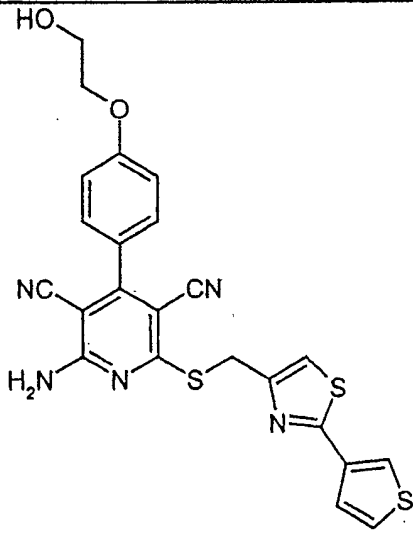
15 ml/min)。由此得到 1.70 g (理论量的 55 %)产物。

MS(ESIpos):  $m/z = 509 (M+H)^+$

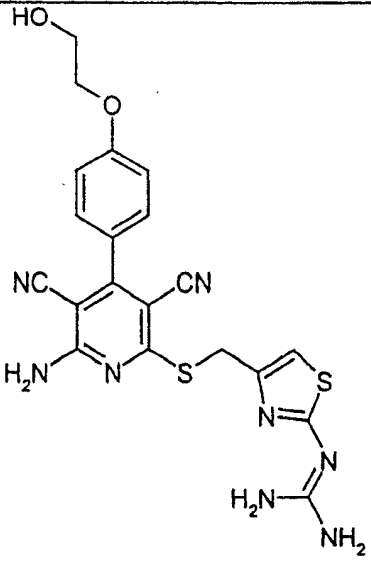
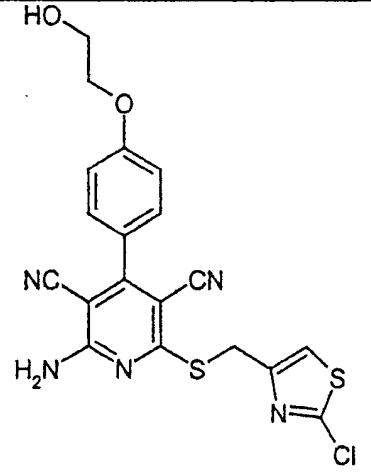
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.3(\text{m}, 7\text{H}); 3.7(\text{m}, 6\text{H}); 4.2(\text{tr}, 2\text{H}); 4.4(\text{s}, 2\text{H}); 6.95(\text{s}, 1\text{H}); 7.15(\text{d}, 2\text{H}); 7.45(\text{d}, 2\text{H}); 8.0(\text{s}, \text{宽}, 2\text{H})$ 。

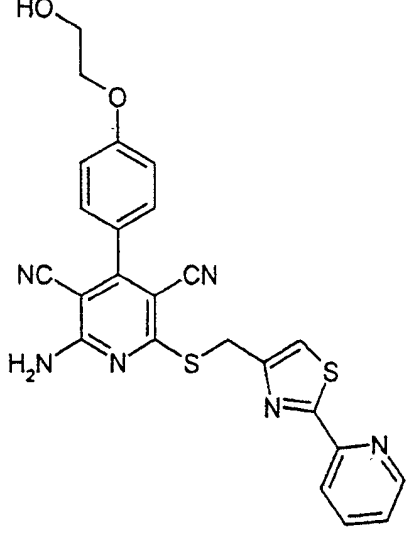
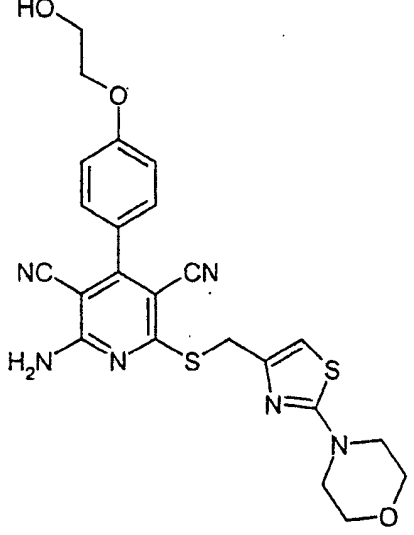
20 表 3 列出的实施例按照类似于实施例 13 的方法制备。用作起始原料的氯甲基噻唑类化合物或者可商购或者可以按照类似于实施例 13 的步骤 1 制备。

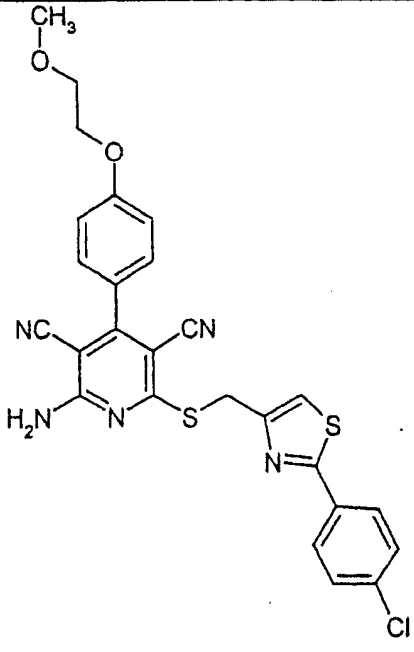
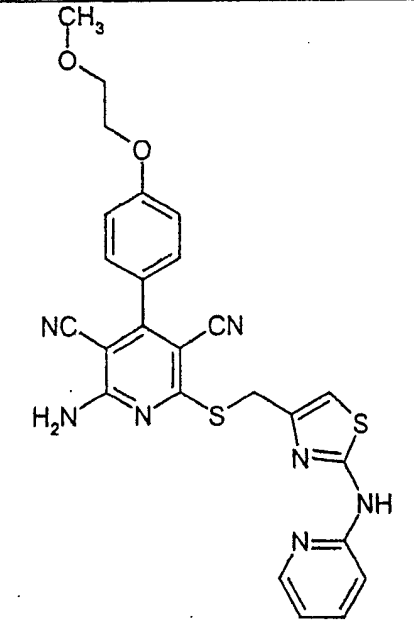
表 3

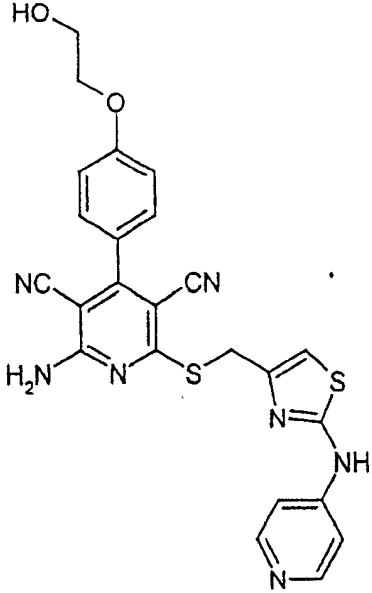
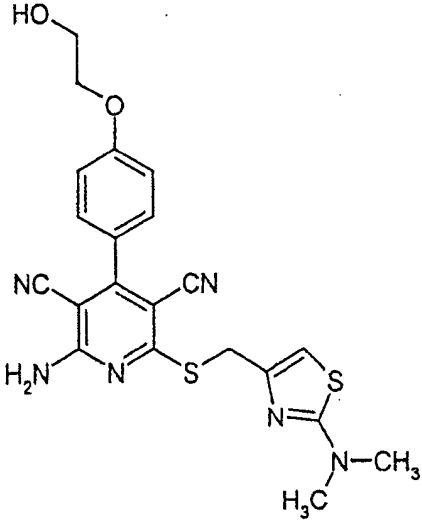
实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
14	 <chem>CC(=O)Nc1sc(CS2=C(N2)CSC3=C(N)N(C#N)C(C#N)=C3OC4=CC=CC=C4O)nc1</chem>	467	468
15	 <chem>C1=CC=C(S1)C2=CN(CS3=C(N)N(C#N)C(C#N)=C3OC4=CC=CC=C4O)C2</chem>	492	493



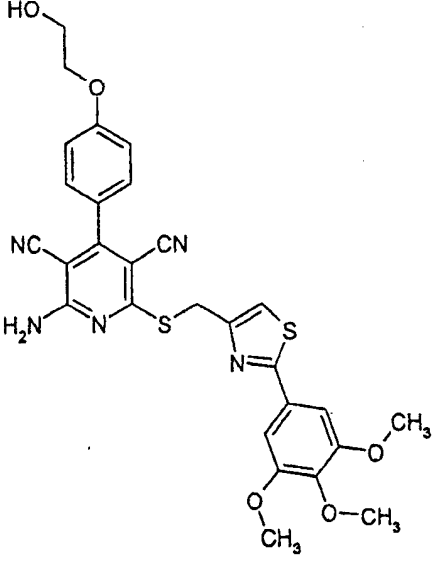
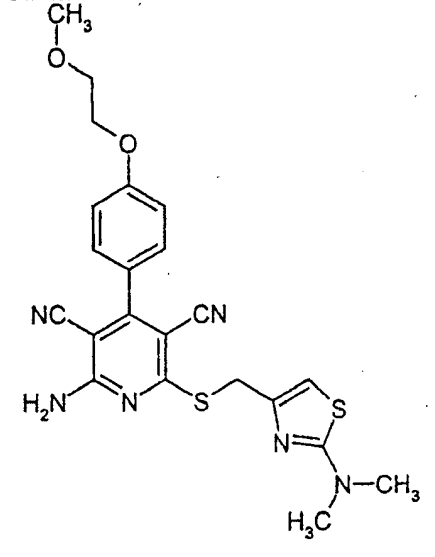
实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
16	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)N(C#N)C(N)=C2SC3=CN(C(=N3)N)N</chem>	467	468
17	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)N(C#N)C(N)=C2SC3=CN(C(=N3)Cl)N</chem>	444	445

实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
18	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(nc2)SCC3=CN=C(C3)c4cncn4</chem>	487	488
19	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)c2c(C#N)c(N)c(nc2)SCC3=CN=C(C3)N4CCOCC4</chem>	495	496

实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
20	 <chem>COCCOC1=CC=C(O1)c2c(C#N)c(C#N)c(N)n2SCC3=CN=C(S3)c4ccc(Cl)cc4</chem>	534	535
21	 <chem>COCCOC1=CC=C(O1)c2c(C#N)c(C#N)c(N)n2SCC3=CN=C(S3)Nc4cccnc4</chem>	516	517

实施例 No.	结构	预测 分子量	$[M+H]^+$ 实测
22	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)C(N)=NC(C#N)=C2SCC3=CNC(=N3)C4=CC=CN4</chem>	502	503
23	 <chem>CCOC(O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)C(N)=NC(C#N)=C2SCC3=CNC(=N3)N(C)C</chem>	453	454

实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
24		521	522
25		590	591

实施例 No.	结构	预测 分子量	[M+H] <sup>+</sup> 实测
26	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)OCCSC3=NC=C(N3)C(=O)N=C4C(=O)N(C)C=C4C5=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C5</chem>	576	577
27	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)OCCSC2=NC=C(N2)C(=O)N=C3C(=O)N(C)C=C3N(C)C</chem>	467	468