



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102250019 B

(45) 授权公告日 2013.06.26

(21) 申请号 201010179569.0

A61P 3/10(2006.01)

(22) 申请日 2010.05.21

A61P 9/12(2006.01)

(73) 专利权人 四川大学

A61P 3/06(2006.01)

地址 610065 四川省成都市一环路南一段
24号

A61P 1/16(2006.01)

(72) 发明人 陈俐娟 魏于全 罗有福 蒋维

(56) 对比文件

WO 2006105237 A2, 2006.10.05,

WO 03074497 A1, 2003.09.12,

(74) 专利代理机构 成都虹桥专利事务所(普通
合伙) 51124

审查员 陈炜梁

代理人 武森涛

(51) Int. Cl.

C07D 239/62(2006.01)

C07D 239/66(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/515(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A61P 3/04(2006.01)

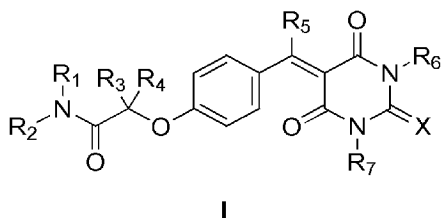
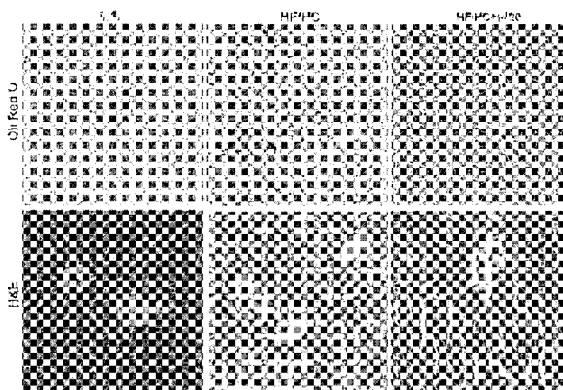
权利要求书4页 说明书27页 附图1页

(54) 发明名称

(硫代)巴比妥酸类化合物及其用途

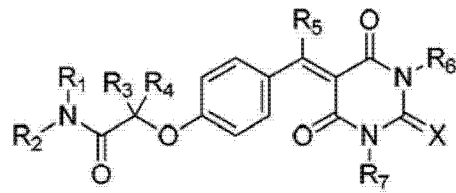
(57) 摘要

本发明涉及一类(硫代)巴比妥酸类化合物及其用途,属于化学医药领域。具体地说,涉及如式I所示的化合物及其用途,其中,R₁为氢或甲基;R₂为含有不同取代基的苯环,含有不同取代基的吡啶环,环己基,噻啶基,苜基或萘环基团;R₃,R₄,R₅,R₆和R₇为氢或甲基;X为氧或硫原子。试验表明式I所示的化合物对治疗糖尿病、肥胖等代谢性疾病具有很好的效果,为制备代谢性疾病的药物提供了一种新的选择。



I

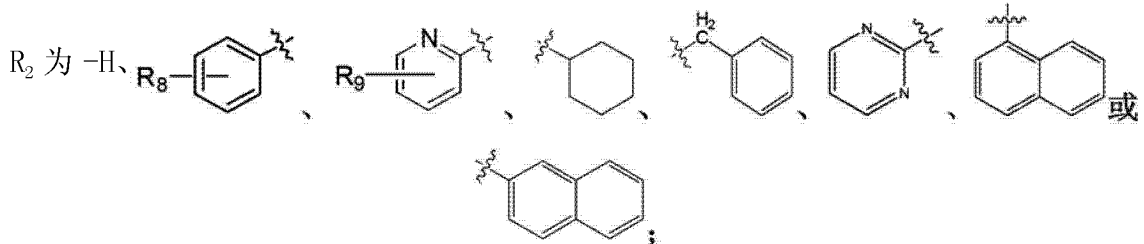
1. 式 I 所示的化合物在制备预防与治疗代谢类疾病药物中的用途,



I

其中,

R_1 为 -H 或 $-CH_3$;



R_3 为 -H 或 $-CH_3$;

R_4 为 -H 或 $-CH_3$;

R_5 为 -H 或 $-CH_3$;

R_6 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃;

R_7 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃;

R_8 为氢、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基;


R_9 为氢、3-羧基、4-羧基、5-羧基、3-硝基、4-硝基、5-硝基、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、4-甲基、3-甲氧基、4-甲氧基、5-甲氧基、3,4,5-三甲氧基或甲基;

X 为 O 或 S;

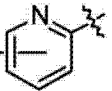
所述代谢类疾病为肥胖、糖尿病、高血压、高血脂、高血糖或非酒精性脂肪肝。

2. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在於:

R_1 为氢, R_2 为取代或不取代的苯基、取代或不取代的吡啶基、环己基、嘧啶基、苄基或萘环基; R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 分别为氢或甲基;

所述取代苯基为: $R_2 = R_8$  其中, R_8 为 2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、

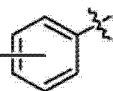
3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基;

所述取代的吡啶基为: $R_2 = R_9$  其中, R_9 为 3-羧基、4-羧基、5-羧基、3-硝基、

4-硝基、5-硝基、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、4-甲基、3-甲氧基、4-甲氧基、5-甲氧基、3,4,5-三甲氧基或甲基。

3. 根据权利要求 1 所述的用途,其特征在于:

R_1 为甲基,

$R_2 = R_8$  R_8 为氢、4-甲基、4-甲氧基或 3,4-二甲氧基;

R_3 为 -H 或 $-CH_3$;

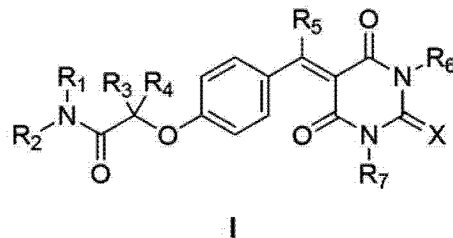
R_4 为 -H 或 $-CH_3$;

R_5 为 -H 或 $-CH_3$;

R_6 为 -H 或 $-CH_3$;

R_7 为 -H 或 $-CH_3$ 。

4. 式 I 所示的化合物,



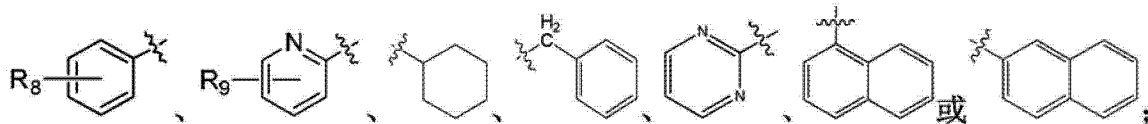
其中,

R_1 为 -H 或 $-CH_3$;

R_2

2

为



R_3 为 -H 或 $-CH_3$;

R_4 为 -H 或 $-CH_3$;

R_5 为 -H 或 $-CH_3$;

R_6 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃;

R_7 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃;

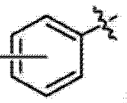
R_8 为氢、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基;

R_9 为氢、3-羧基、4-羧基、5-羧基、3-硝基、4-硝基、5-硝基、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、4-甲基、3-甲氧基、4-甲氧基、5-甲氧基、3,4,5-三甲氧基或甲基;

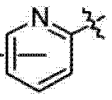
X 为 O 或 S。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物,其特征在于:

R_1 为氢或甲基, R_2 为取代或不取代的苯基、取代或不取代的吡啶基、环己基、嘧啶基、苄基或萘环基团; R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 分别为氢或甲基;

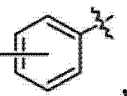
所述取代苯基为： $R_2 = R_8$  其中， R_8 为 2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、

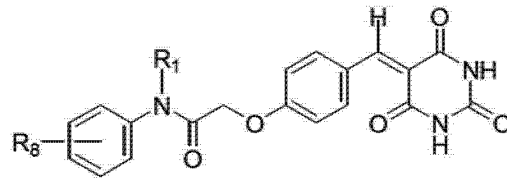
3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基；

所述取代的吡啶基为： $R_2 = R_9$  其中， R_9 为 3-羧基、4-羧基、5-羧基、3-硝基、

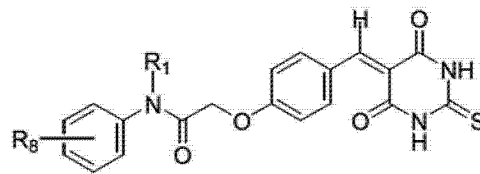
4-硝基、5-硝基、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、4-甲基、3-甲氧基、4-甲氧基、5-甲氧基、3,4,5-三甲氧基或甲基。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其特征在于：

$R_2 = R_8$  化合物结构式如式 II 或 IV 式所述：



II



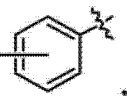
IV

其中，

R_8 为氢、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基；

7. 根据权利要求 5 所述的化合物，其特征在于：

R_1 为氢，

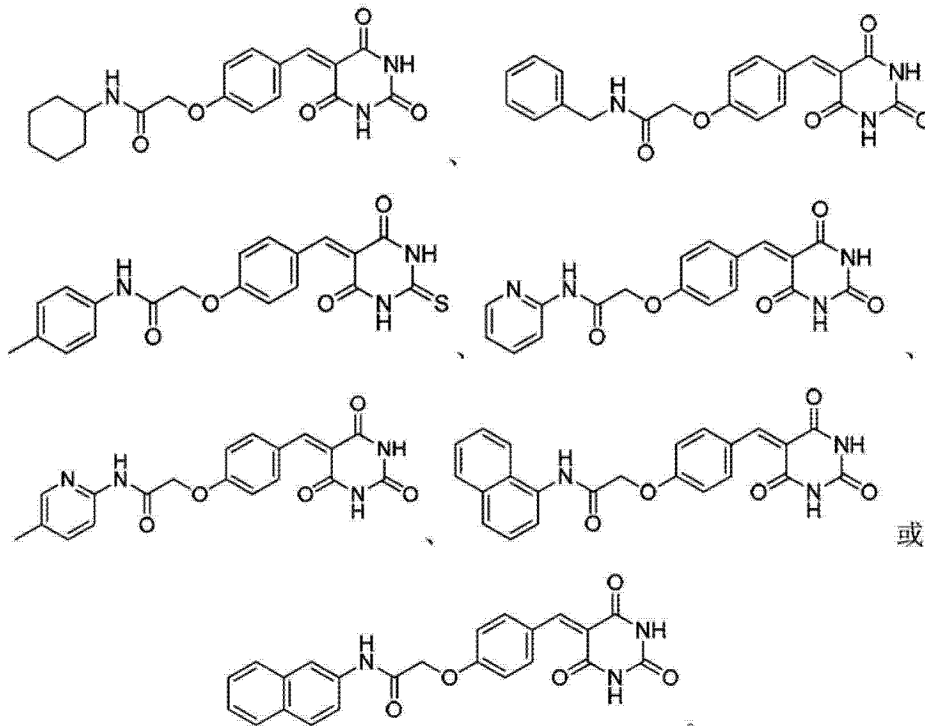
$R_2 = R_8$  R_8 为氢、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、

3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基；。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物，其特征在于：

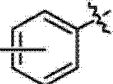
R_1 为氢,

R_2 为:取代或不取代的吡啶基、环己基、嘧啶基、苄基或萘环,其结构式为:



9. 根据权利要求 6 所述的化合物,其特征在于:

R_1 为甲基,

$R_2 = R_8$  R_8 为氢、4-甲基、4-甲氧基或 3,4-二甲氧基;

R_3 为 -H 或 $-CH_3$;

R_4 为 -H 或 $-CH_3$;

R_5 为 -H 或 $-CH_3$;

R_6 为 -H 或 $-CH_3$;

R_7 为 -H 或 $-CH_3$ 。

10. 根据权利要求 10 所述的化合物,其特征在于: R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 分别为氢。

11. 权利要求 4-11 所述的化合物的可药用盐。

(硫代)巴比妥酸类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新的(硫代)巴比妥酸类化合物及其用途,具体涉及2-(4-(((硫代)巴比妥酸-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺衍生物,及其在制备预防与治疗肥胖等代谢疾病药物中的用途,属于化学医药领域。

技术背景

[0002] 世界卫生组织已将肥胖定为疾病,是目前继心脑血管病和癌症之后对人类健康威胁的第三大敌人。肥胖者易发生高血压、冠心病、脂肪肝、糖尿病、高血脂、痛风等疾病。单纯性肥胖患者通过临床化验,绝大多数患者出现内分泌紊乱,尤其是高胰岛素血症、糖耐量实验异常、性激素水平紊乱、肾上腺皮质激素偏高、瘦素增高等等;

[0003] 肥胖一般分为两大类,一类是因病而引起的肥胖,它是因为疾病(脑炎、脑瘤、关节炎或需服用激素的慢性疾病或因生病服用激素)而引起内分泌紊乱造成的肥胖,这种肥胖称为症状性肥胖。这类肥胖病人占整个肥胖人数的5%左右。

[0004] 另一类肥胖则是由于在饮食过程中所摄入的热量,大大超过其本身所消耗的热量,而使多余的脂肪及其他养料在体内积蓄起来形成脂肪细胞,而导致肥胖,属这类肥胖的人称单纯性肥胖,这类肥胖人数占肥胖人总数的90%以上。

[0005] 一般肥胖者需经过饮食控制、运动、减肥甚至药物治疗,如已经出现经饮食控制加运动疗法无效者,可考虑药物治疗。有报道经饮食控制+运动+药物干预约75%的患者可回复糖耐量正常。治疗肥胖的药物很多,按其作用机制可分为抑制食欲药、增加能量消耗药、抑制肠道吸收药物。理想的减肥药物应能减少能量摄取,增加能量消耗,并改善肥胖相关的心血管疾病危险因子。常用的减肥药有:一、抑制食欲的药物:1. 作用于去甲肾上腺素的药物,此类药物的不良反应包括失眠、口干、便秘、欣快感、心悸和高血压。缺乏良好的长期疗效。2. 5羟色胺(5-HT)受体激动剂,通过促进5-HT的释放和(或)抑制其再摄取而达到减肥目的。研究显示,此类药物有部分减轻体重的作用,疗效与作用去甲肾上腺素的药物类似,但同样缺乏良好的长期疗效。3. 神经递质再摄取抑制剂,通过抑制NE和5-HT的再摄取,减少摄食,降低体重。此类药物不诱导5-HT的释放,因而被认为与心血管疾病的发生无关。二、增加能量消耗的药物。三、抑制肠道吸收的药物。这些药物都或多或少具有腹痛、胃肠胀气、水样便、软便、直肠痛、牙龈不适等,偶有头痛、皮疹等不良反应。

[0006] 由于肥胖症治疗药的开发一直受到各种问题的困扰,大多数与效果有限和明显的副作用有关。本领域急需开发更多的药物,为肥胖等疾病提供更多更好的选择。

发明内容

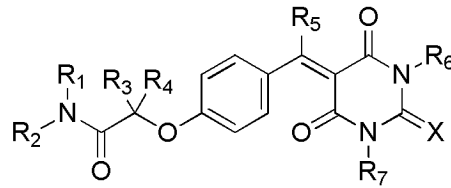
[0007] 本发明所要解决的技术问题是为肥胖、糖尿病、高血压、高血脂、高血糖或非酒精性脂肪肝等代谢类疾病的治疗提供一种新的选择。

[0008] 本发明提供了一种新的(硫代)巴比妥酸类化合物,该化合物用于治疗肥胖、糖尿病、高血压、高血脂、高血糖或非酒精性脂肪肝等代谢类疾病具有显著疗效,特别是在控制

体重,甘油三酯,胆固醇等指标方面效果显著。

[0009] 本发明所述的化合物机构如式 I 所示:

[0010]

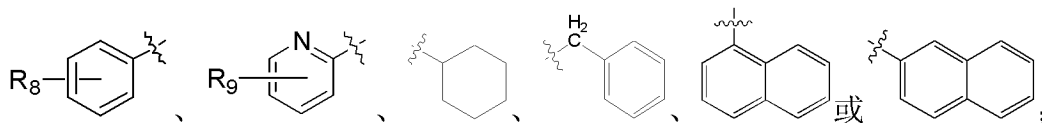


I

[0011] 其中,

[0012] R_1 为 -H 或 $-CH_3$;

[0013] R_2 为 $-$ H、

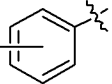


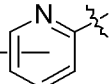
[0014] R_3 为 -H 或 $-CH_3$; R_4 为 -H 或 $-CH_3$; R_5 为 -H 或 $-CH_3$; R_6 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃; R_7 为 -H 或任意 C_{1-7} 的烷烃; X 为 O 或 S。

[0015] 进一步地, R_1 为氢时,

[0016] R_2 为取代或不去代的苯基、取代或不取代的吡啶基、环己基、苄基或萘环基团; R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 分别为氢或甲基。

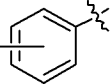
[0017] 更进一步地,

[0018] $R_2 = R_8$  其中, 氢、2-甲基、3-甲基、4-甲基、2-甲氧基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基、3,4,5-三甲氧基、4-三氟甲基、3-甲酰基、4-甲酰基、2-乙酰基、3-乙酰基、4-乙酰基、2-氟基、3-氟基、4-氟基、2-氯基、3-氯基、4-氯基、3-溴基、4-溴基、2,4-二氯基、3,5-二氯基、3-氯-4-氟基、3,4-二氟基、2-硝基、3-硝基、4-硝基;

[0019] $R_2 = R_9$  其中, R_9 为氢、3-羧基、4-羧基、5-羧基、3-硝基、4-硝基、5-硝基、3-氯、4-氯、5-氯、3-氟、4-氟、5-氟、3-甲基、4-甲基、3-甲氧基、4-甲氧基、5-甲氧基、3,4,5-三甲氧基或 5-甲基。

[0020] R_2 为环己基、嘧啶基、苄基或萘环。

[0021] 进一步地, 当 R_1 为甲基时,

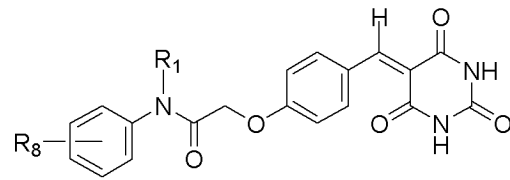
[0022] $R_2 = R_8$  R_8 为氢、4-甲基、4-甲氧基或 3,4-二甲氧基; R_3 为 -H 或 $-CH_3$;

[0023] R_4 为 -H 或 $-CH_3$; R_5 为 -H 或 $-CH_3$; R_6 为 -H 或 $-CH_3$; R_7 为 -H 或 $-CH_3$ 。

[0024] 更进一步地, R_8 为氢。

[0025] 本发明所述化合物可以是式 II 所示的化合物:

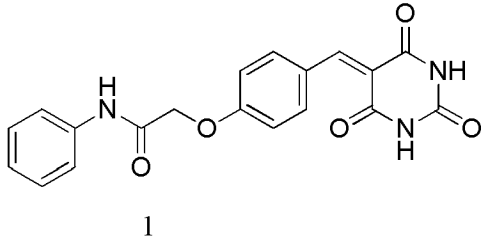
[0026]



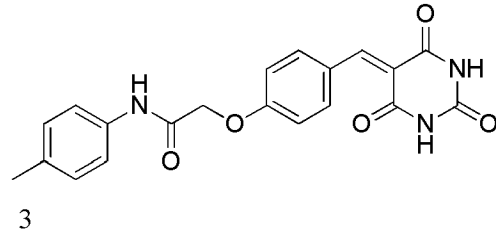
II

[0027] 具体地可以是如下化合物：

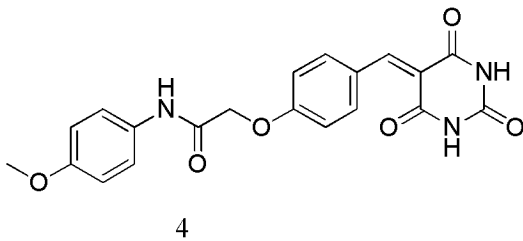
[0028]



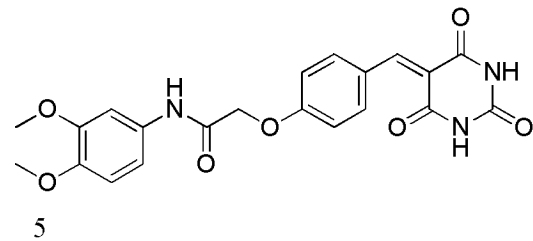
1



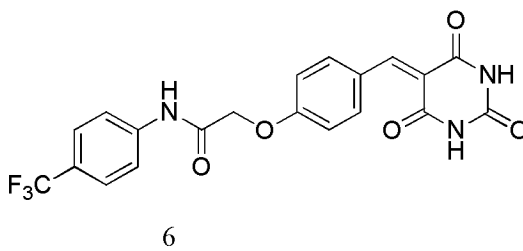
3



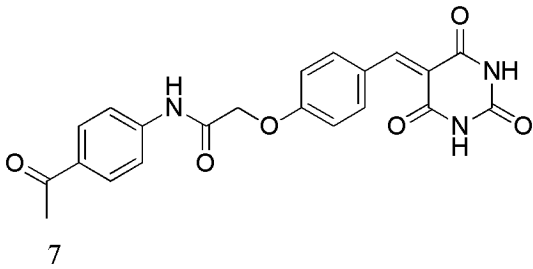
4



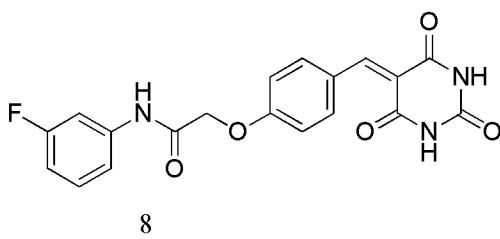
5



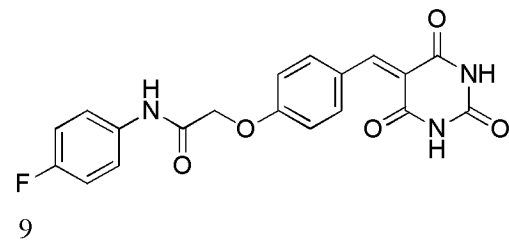
6



7

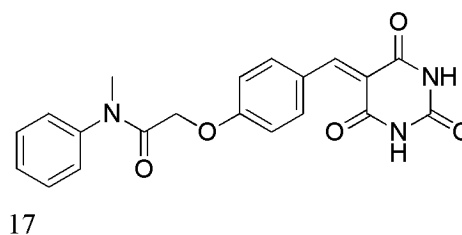
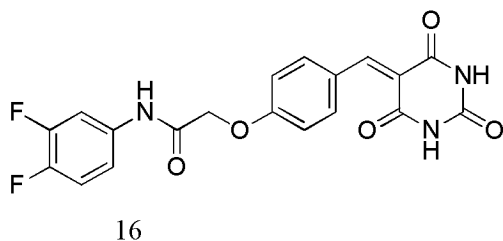
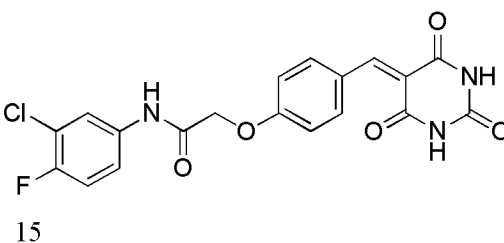
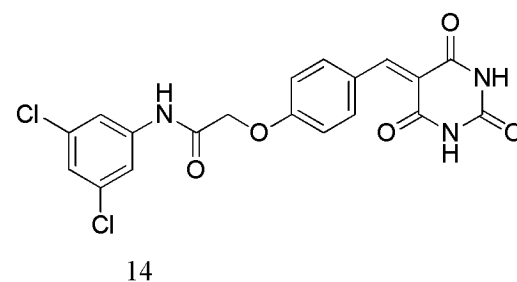
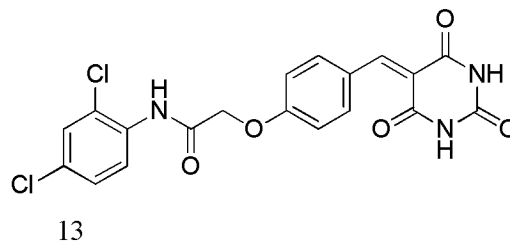
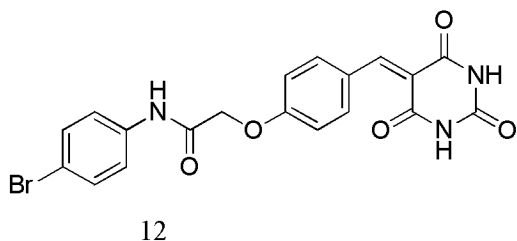
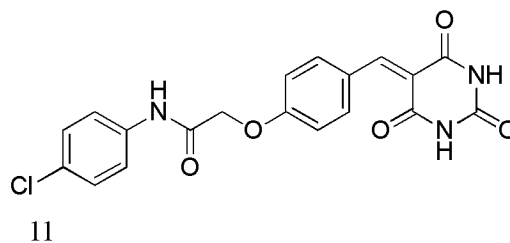
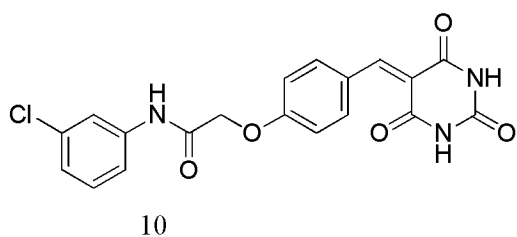


8



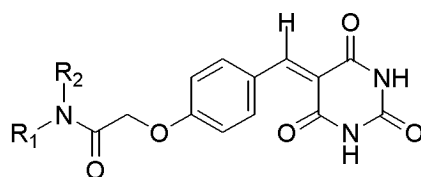
9

[0029]



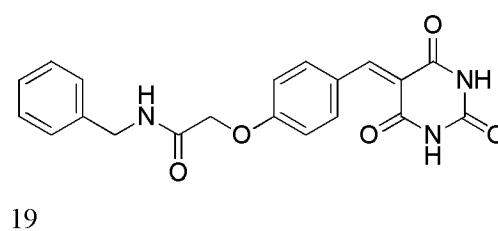
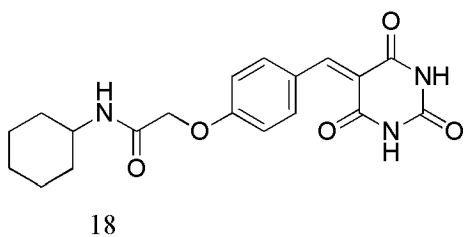
[0030] 本发明所述化合物可以是式 III 所示的化合物：

[0031]

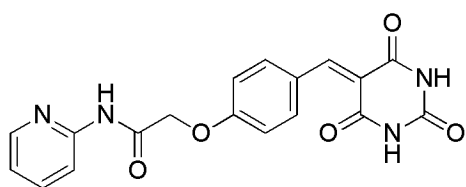


[0032] 具体地可以是如下化合物：

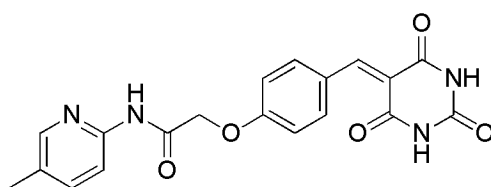
[0033]



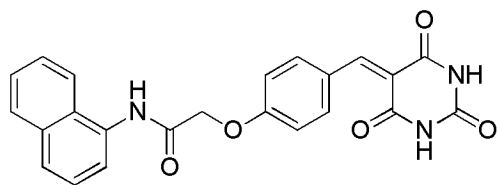
[0034]



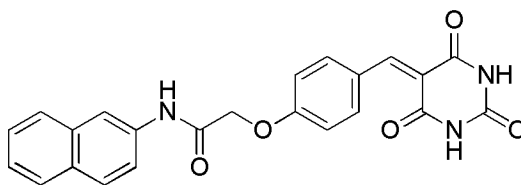
20



21



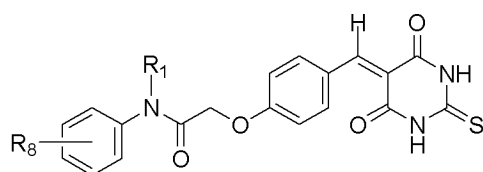
22



23

[0035] 本发明所述化合物可以是式 IV 所示的化合物：

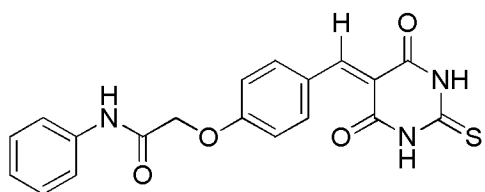
[0036]



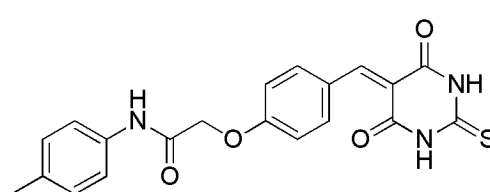
IV

[0037] 具体地可以是如下化合物：

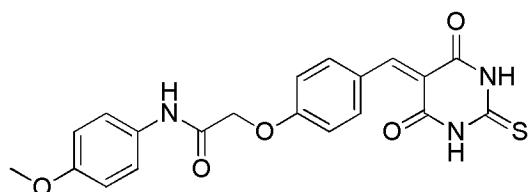
[0038]



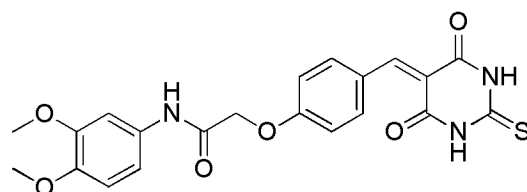
2



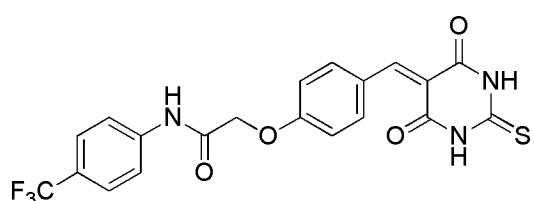
24



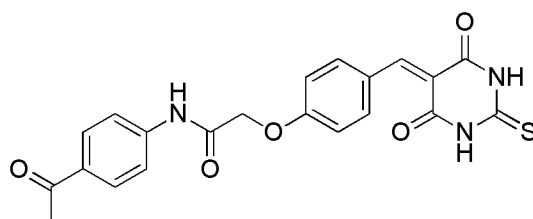
25



26

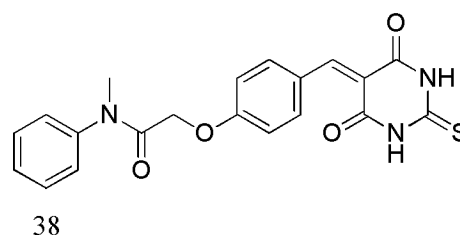
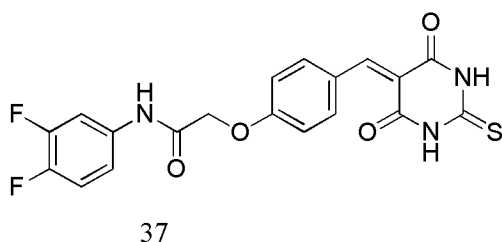
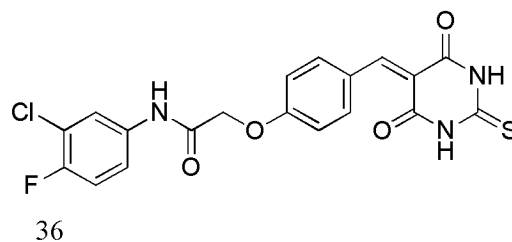
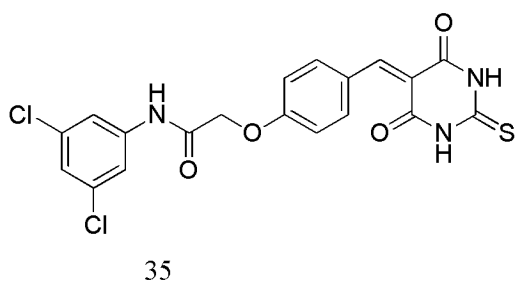
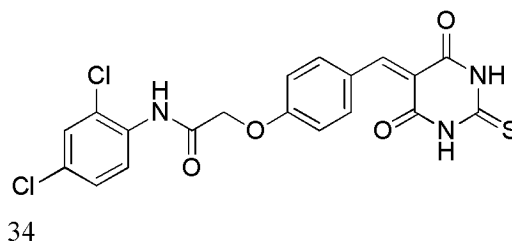
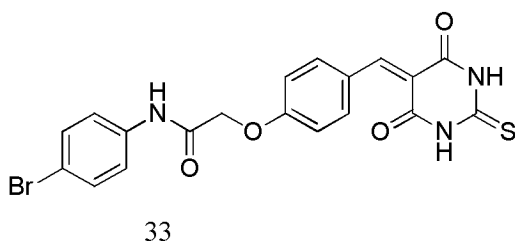
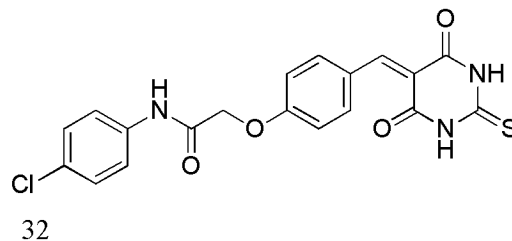
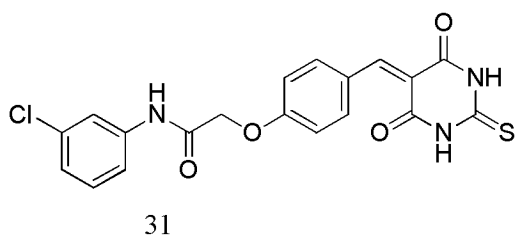
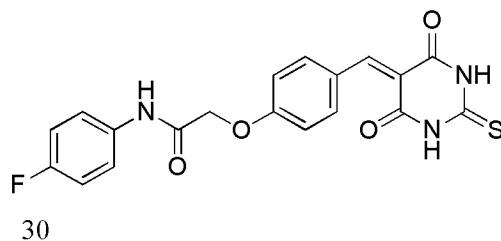
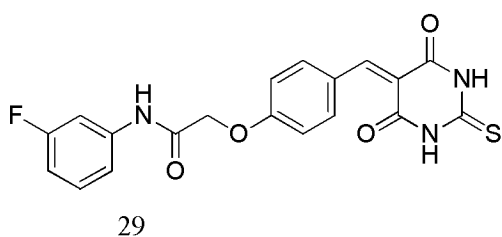


27



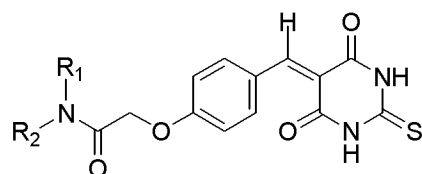
28

[0039]



[0040] 本发明所述化合物可以是式 V 所示的化合物

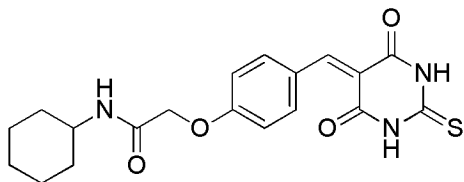
[0041]



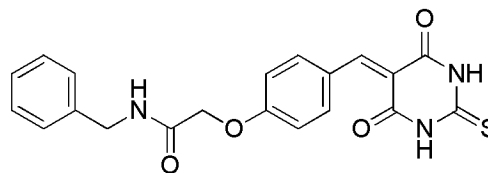
V

[0042] 具体地可以是如下化合物：

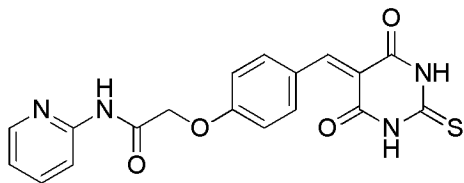
[0043]



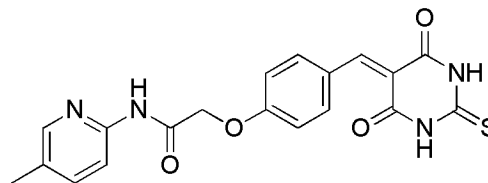
39



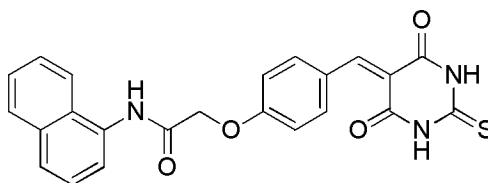
40



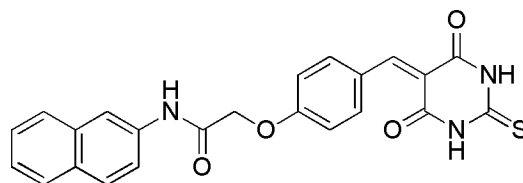
41



42



43



44

[0044] 其中,上述化合物可以以其可药用盐、溶剂化物、酰胺化物、酯化物、N-氧化物、化学保护形式、前药或药物组合物等等的形式用于制备预防与治疗代谢类疾病。

[0045] 上述化合物的制备方法如下:

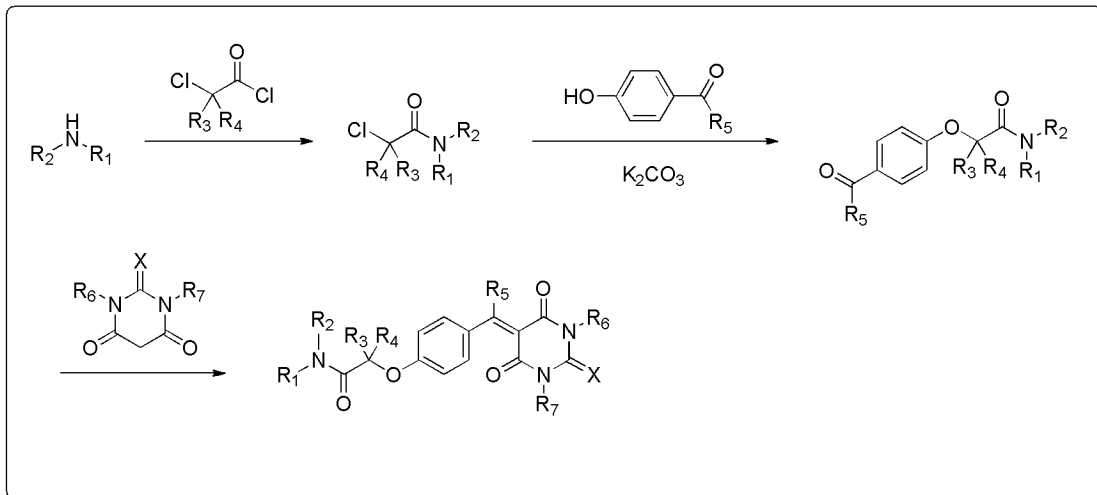
[0046] 第一步,以各种胺为原料,在三乙胺做碱,二氯甲烷作溶剂的条件下,与氯乙酰氯室温在反应 5 到 6 小时得到 2-氯-N-取代基乙酰胺。

[0047] 其中碱可以为有机碱和无机碱,优选三乙胺、N,N-二乙基异丙胺,碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾;溶剂优选二氯甲烷,丙酮,乙酸乙酯;

[0048] 第二步,在碳酸钾做碱,碘化钾作催化剂和丙酮作溶剂的条件下,第一步的 2-氯-N-取代基乙酰胺与对羟基苯甲醛反应,回流 12 小时得到 2-(4-醛基苯氧)-N-取代基乙酰胺。其中碱优选碳酸钾,碳酸氢钾,碳酸钠,碳酸氢钠;催化剂优选碘化钾,四叔丁基溴化铵;溶剂优选丙酮,乙酸乙酯;

[0049] 第三步,在水和乙醇的混合溶剂中,中间体的醛与巴比妥酸或硫代巴比妥酸在 60 度条件下,反应 3-4 小时得到最终产物。溶剂优选水和乙醇的等体积混合溶剂。

[0050]



[0051] 本发明的有益效果是：创造性通过实验证明了式 I 所示的 2-(4-(((硫代)巴比妥酸-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺衍生物具有很好的预防与治疗糖尿病、肥胖等代谢疾病的作用，为该类药物的制备提供了一种新的选择。

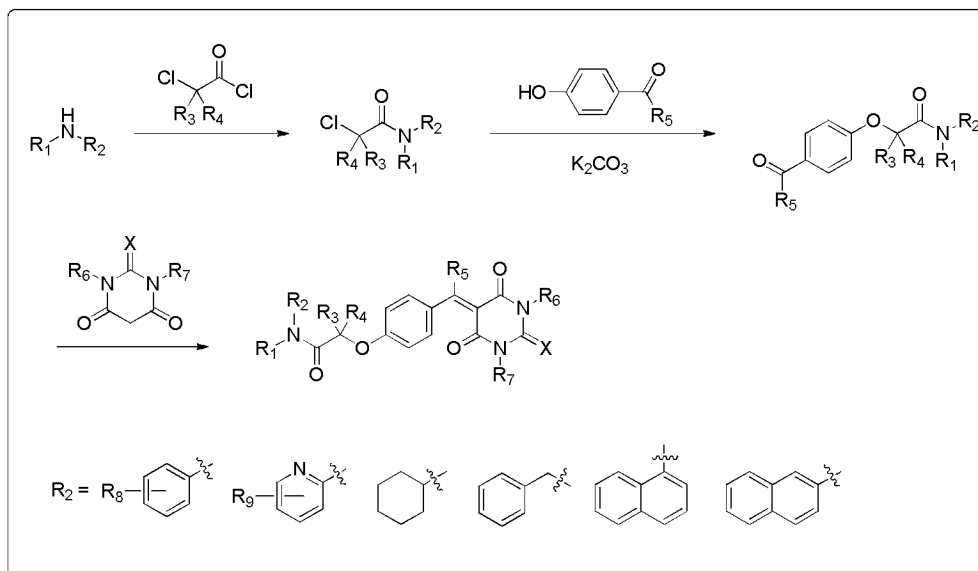
附图说明

[0052] 图 1 化合物 N-(吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺 H&E 和油红染色图。

具体实施方式

[0053] 制备方法如下：

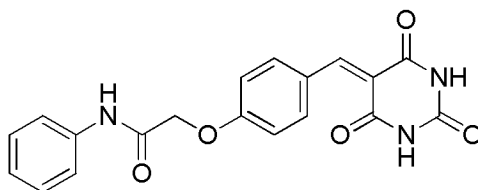
[0054]



[0055] 以下通过具体实施例的方式对本发明做进一步详述，但不应理解为是对本发明的限制。

[0056] 实施例 1 “N-苯基-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺”的制备。

[0057]



[0058] 步骤一：2-氯-N-苯乙酰胺的合成。

[0059] 在冰浴搅拌下，苯胺 (1.86g, 20mmol) 和三乙胺 (24mmol, 3.3ml) 溶于无水二氯甲烷 (20ml) 中，然后把氯乙酰氯 (2.71g, 24mmol) 缓慢地滴加到上述溶液中。混合物在室温条件下搅拌 12 小时。然后减压除掉溶剂，得到的固体用冰水 (100ml) 洗涤，过滤，最后粗产品用乙醚 / 石油醚混合溶剂重结晶，得到白色固体 3.1g (产率 92%)。

[0060] 核磁：(400MHz, CDCl_3) δ 8.232(s, 1H), 7.562-7.540(m, 2H), 7.385-7.341(m, 2H), 7.199-7.156(m, 1H), 4.195(s, 2H)；

[0061] 质谱：170.01[M+H]⁺。

[0062] 步骤二：2-(4-醛基苯氧)-N-苯乙酰胺的合成。

[0063] 在无水丙酮溶剂中，分别加入 2-氯-N-苯乙酰胺 (1.69g, 10mmol) 和对羟基苯甲醛 (1.34g, 11mmol)，搅拌溶解后再分别加入无水碳酸钾 (2.76g, 20mmol) 和碘化钾 (166mg, 1mmol)。反应混合物搅拌回流 24 小时然后冷却到室温。过滤除去不容固体，减压出去溶剂丙酮得到粗产物。最后用乙醇重结晶得到淡黄色固体 2.3g (产率 88.6%)。

[0064] 核磁：(400MHz, CDCl_3) δ 9.943(s, 1H), 8.173(s, 1H), 7.937-7.902(m, 2H), 7.587(d, 2H, J = 7.6Hz), 7.393-7.349(m, 2H), 7.199-7.7.162(m, 1H), 7.150-7.116(m, 2H), 4.708(s, 2H)；

[0065] 质谱：254.09[M+H]⁻。

[0066] 步骤三：N-苯基-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺的合成。

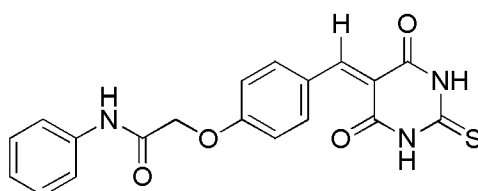
[0067] 在 4ml 乙醇和 4ml 水的混合溶剂中，分别加入 2-(4-醛基苯氧)-N-苯乙酰胺 (56.2mg, 0.22mmol)，巴比妥酸 (33.8mg, 0.264mmol, 1.2equiv)，搅拌并升温至 60°C，反应 4 小时。此时有固体析出，冷却至室温，过滤并用水，乙醇，乙醚洗涤固体，然后干燥得到淡黄色固体 71.85mg (产率 89.4%)。

[0068] 核磁：(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.316(s, 1H), 11.191(s, 1H), 10.172(s, 1H), 8.360(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.253(s, 1H), 7.630(d, 2H, J = 7.6Hz), 7.331(t, 2H, J = 8.0Hz), 7.125-7.069(m, 2H), 4.864(s, 2H)；

[0069] 质谱：364.18[M+H]⁻。

[0070] 实施例 2 “2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-苯乙酰胺”的制备

[0071]



[0072] 步骤一:2-氯-N-苯乙酰胺的合成。

[0073] 在冰浴搅拌下,苯胺(1.86g,20mmol)和三乙胺(24mmol,3.3ml)溶于无水二氯甲烷(20ml)中,然后把氯乙酰氯(2.71g,24mmol)缓慢地滴加到上述溶液中。混合物在室温条件下搅拌12小时。然后减压除掉溶剂,得到的固体用冰水(100ml)洗涤,过滤,最后粗产品用乙醚/石油醚混合溶剂重结晶,得到白色固体3.1g(产率92%)。

[0074] 核磁:(400MHz, CDCl_3) δ 8.232(s,1H),7.562-7.540(m,2H),7.385-7.341(m,2H),7.199-7.156(m,1H),4.195(s,2H);

[0075] 质谱:170.01[M+H]⁺。

[0076] 步骤二:2-(4-醛基苯氧)-N-苯乙酰胺的合成。

[0077] 在无水丙酮溶剂中,分别加入2-氯-N-苯乙酰胺(1.69g,10mmol)和对羟基苯甲醛(1.34g,11mmol),搅拌溶解后再分别加入无水碳酸钾(2.76g,20mmol)和碘化钾(166mg,1mmol)。反应混合物搅拌回流24小时然后冷却到室温。过滤除去不容固体,减压出去溶剂丙酮得到粗产物。最后用乙醇重结晶得到淡黄色固体2.3g(产率88.6%)。

[0078] 核磁:(400MHz, CDCl_3) δ 9.943(s,1H),8.173(s,1H),7.937-7.902(m,2H),7.587(d,2H, $J = 7.6\text{Hz}$),7.393-7.349(m,2H),7.199-7.162(m,1H),7.150-7.116(m,2H),4.708(s,2H);

[0079] 质谱:254.09[M+H]⁻。

[0080] 步骤三:2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-苯乙酰胺的合成。

[0081] 在4ml乙醇和4ml水的混合溶剂中,分别加入2-(4-醛基苯氧)-N-苯乙酰胺(56.2mg,0.22mmol),硫代巴比妥酸(38.01mg,0.264mmol,1.2equiv),搅拌并升温至60℃,反应3小时。此时有固体析出,冷却至室温,过滤并用水,乙醇,乙醚洗涤固体,然后干燥得到淡黄色固体72.4mg(产率86.3%)。

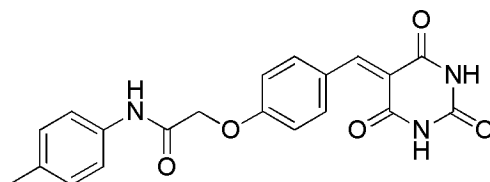
[0082] 核磁:(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.316(s,1H),11.191(s,1H),10.172(s,1H),8.360(d,2H, $J = 8.8\text{Hz}$),8.253(s,1H),7.630(d,2H, $J = 7.6\text{Hz}$),7.331(t,2H, $J = 8.0\text{Hz}$),7.125-7.069(m,2H),4.864(s,2H);

[0083] 质谱:364.18[M+H]⁻。

[0084] 以下实施例的制备方法与实施例1或实施例2类似。

[0085] 实施例3“N-对甲苯-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺”的制备

[0086]

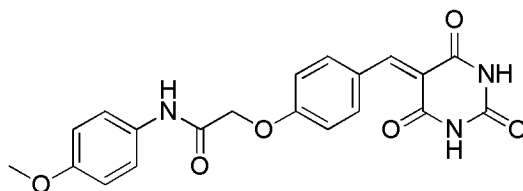


[0087] 产率:78.0%;纯度:98.39%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d_6): δ 11.319(s,1H),11.194(s,1H),10.084(s,1H),8.358(d,2H, $J = 9.2\text{Hz}$),8.251(s,1H),7.510(d,2H, $J = 8.4\text{Hz}$),7.120(t,4H, $J = 8.0\text{Hz}$),4.838(s,2H),2.257(s,3H);

[0088] 质谱:378.15[M+H]⁻。

[0089] 实施例 4N-(4-甲氧基苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

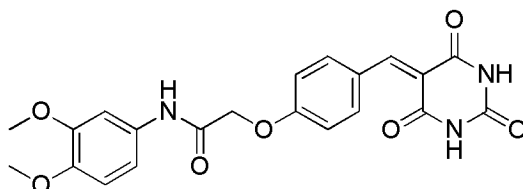
[0090]



[0091] 产率:89.4%;纯度:98.54%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.319(s, 1H), 11.194(s, 1H), 10.033(s, 1H), 8.361(d, 2H, J = 10.2Hz), 8.253(s, 1H), 7.536(d, 2H, J = 10.2Hz), 7.113(d, 2H, J = 8.4Hz), 6.903(d, 2H, J = 7.2Hz), 4.824(s, 2H), 3.725(s, 3H); 质谱:394.20[M+H]⁻。

[0092] 实施例 5N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

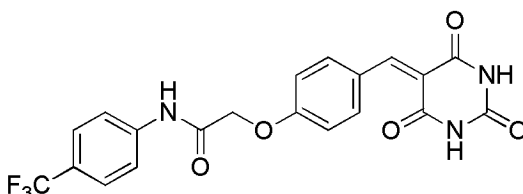
[0093]



[0094] 产率:76.0%;纯度:99.80%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.319(s, 1H), 11.194(s, 1H), 10.024(s, 1H), 8.366(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.255(s, 1H), 7.325(d, 1H, J = 2.0Hz), 7.173-7.104(m, 3H), 6.906(d, 1H, J = 8.8Hz), 4.826(s, 2H), 3.722(s, 6H); 质谱:424.07[M+H]⁻。

[0095] 实施例 6N-(4-三氟甲基苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺。

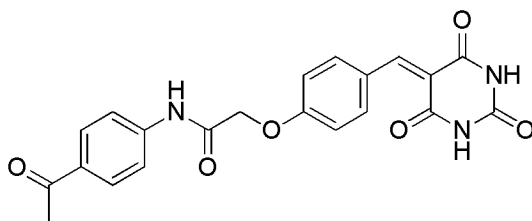
[0096]



[0097] 产率:83.1%;纯度:99.52%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.316(s, 1H), 11.189(s, 1H), 10.541(s, 1H), 8.351(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.246(s, 1H), 7.849(d, 2H, J = 8.0Hz), 7.700(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.111(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.911(s, 2H); 质谱:464.08[M+MeOH]⁻。

[0098] 实施例 7N-(4-乙酰基苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

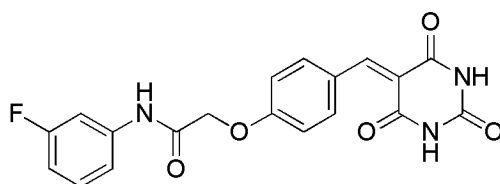
[0099]



[0100] 产率:97.5%;纯度:99.39%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.319(s, 1H), 11.192(s, 1H), 10.520(s, 1H), 8.354(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.249(s, 1H), 7.951(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.773(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.114(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.914(s, 2H), 2.531(s, 3H); 质谱:438.26[M+MeOH]⁻.

[0101] 实施例 8N-(3-氟苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

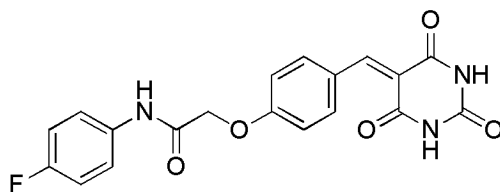
[0102]



[0103] 产率:88.7%;纯度:97.33%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.313(s, 1H), 11.187(s, 1H), 10.379(s, 1H), 8.349(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.245(s, 1H), 7.603(d, 1H, J = 11.6Hz), 7.369-7.353(m, 2H), 7.104(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.916-6.897(m, 1H), 4.874(s, 2H); 质谱:414.11[M+MeOH]⁻.

[0104] 实施例 9N-(4-氟苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

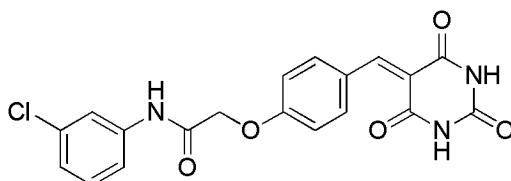
[0105]



[0106] 产率:86.1%;纯度:99.41%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.319(s, 1H), 11.193(s, 1H), 10.231(s, 1H), 8.358(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.253(s, 1H), 7.670-7.634(m, 2H), 7.175(t, 2H, J = 8.8Hz), 7.113(d, 2H, J = 8.0Hz), 4.856(s, 2H); 质谱:414.19[M+MeOH]⁻.

[0107] 实施例 10N-(3-氯苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

[0108]

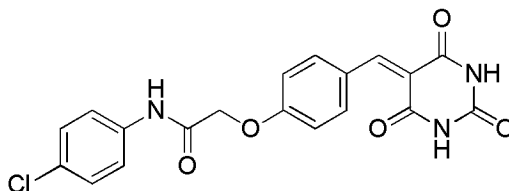


[0109] 产率:95.0%;纯度:99.87%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.314(s,

1H), 11.188 (s, 1H), 10.351 (s, 1H), 8.349 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.246 (s, 1H), 7.826 (s, 1H), 7.521 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.357 (t, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.154-7.096 (m, 3H), 4.874 (s, 2H); 质谱: 430.13 [M+MeOH]⁻.

[0110] 实施例 11N-(4-氯苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

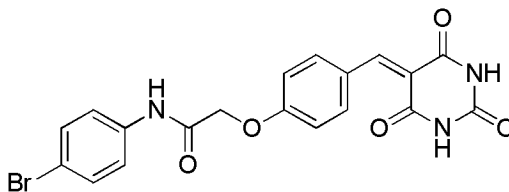
[0111]



[0112] 产率: 45.0%; 纯度: 99.91%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.321 (s, 1H), 11.194 (s, 1H), 10.316 (s, 1H), 8.356 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.251 (s, 1H), 7.670 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.392 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.111 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.870 (s, 2H); 质谱: 398.11 [M+H]⁻.

[0113] 实施例 12N-(4-溴苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

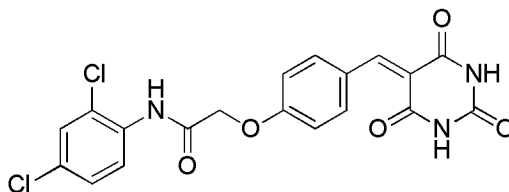
[0114]



[0115] 产率: 95.6%; 纯度: 98.47%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.316 (s, 1H), 11.189 (s, 1H), 10.306 (s, 1H), 8.348 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.244 (s, 1H), 7.610 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.510 (s, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.103 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.860 (s, 2H); 质谱: 442.02 [M+H]⁻.

[0116] 实施例 13N-(2,4-二氯苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

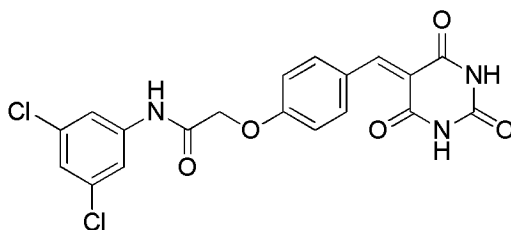
[0117]



[0118] 产率: 87.3%; 纯度: 99.60%; 浅黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.328 (s, 1H), 11.202 (s, 1H), 9.840 (s, 1H), 8.363 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.259 (s, 1H), 7.813 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.467-7.440 (m, 1H), 7.167-7.698 (m, 1H), 7.133 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.950 (s, 2H); 质谱: 464.19 [M+MeOH]⁻.

[0119] 实施例 14N-(3,5-二氯苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

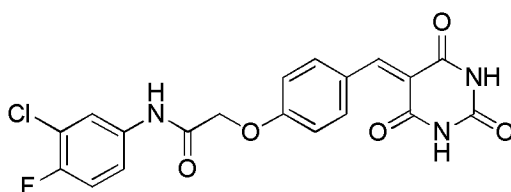
[0120]



[0121] 产率:92.1%;纯度:99.78%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.329(s, 1H), 11.203(s, 1H), 10.492(s, 1H), 8.358(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.257(s, 1H), 7.737(d, 2H, $J = 1.6$ Hz), 7.328(s, 1H), 7.122(d, 2H, $J = 9.2$ Hz), 4.897(s, 2H);质谱:465.94[M+MeOH] $^-$.

[0122] 实施例 15N-(3-氯,4-氟苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

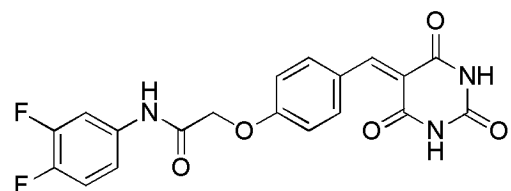
[0123]



[0124] 产率:98.7%;纯度:99.96%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.319(s, 1H), 11.192(s, 1H), 10.375(s, 1H), 8.351(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.249(s, 1H), 7.953-7.931(m, 1H), 7.575-7.537(m, 1H), 7.399(d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.114(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 4.869(s, 2H);质谱:416.09[M+H] $^-$.

[0125] 实施例 16N-甲基-N-(3,4-二氟苯基)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

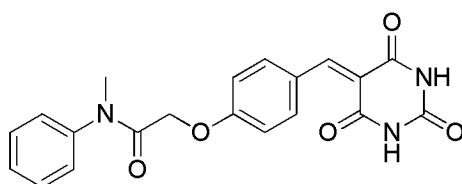
[0126]



[0127] 产率:94.4%;纯度:99.80%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.315(s, 1H), 11.188(s, 1H), 10.393(s, 1H), 8.347(d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.245(s, 1H), 7.818-7.769(m, 1H), 7.466-7.380(m, 2H), 7.106(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.865(s, 2H);质谱:432.27[M+MeOH] $^-$.

[0128] 实施例 17N-甲基-N-苯基-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

[0129]

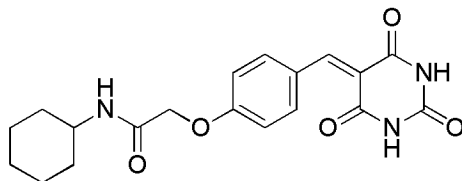


[0130] 产率:83.8%;纯度:99.80%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO- d_6): δ 11.297(s, 1H), 11.172(s, 1H), 8.298(d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.222(s, 1H), 7.500-7.408(m, 5H), 6.892(s,

2H), 4.587 (s, 2H), 3.200 (s, 3H); 质谱: 410.28 [M+MeOH]⁻.

[0131] 实施例 18N-环己基-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

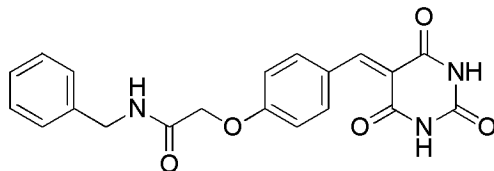
[0132]



[0133] 产率: 87.8%; 纯度: 99.90%; 浅黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.312 (s, 1H), 11.186 (s, 1H), 8.343 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.245 (s, 1H), 7.980 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.047 (d, 2H, J = 9.2Hz), 4.602 (s, 2H), 3.613 (t, 1H, J = 4.4Hz), 1.741-1.676 (m, 4H), 1.579-1.547 (m, 1H), 1.315-1.186 (m, 4H), 1.150-1.057 (m, 1H); 质谱: 402.14 [M+MeOH]⁻.

[0134] 实施例 19N-苄基-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

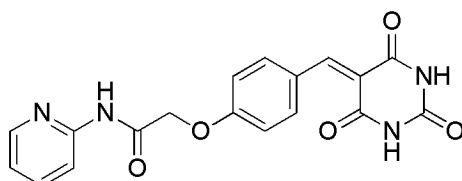
[0135]



[0136] 产率: 85.9%; 纯度: 99.59%; 浅黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.314 (s, 1H), 11.188 (s, 1H), 8.725 (t, 1H, J = 6.0Hz), 8.343 (d, 2H, J = 8.4Hz), 8.245 (s, 1H), 7.327-7.211 (m, 5H), 7.075 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.710 (s, 2H), 4.348 (d, 2H, J = 6.0Hz); 质谱: 410.22 [M+MeOH]⁻.

[0137] 实施例 20N-(吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

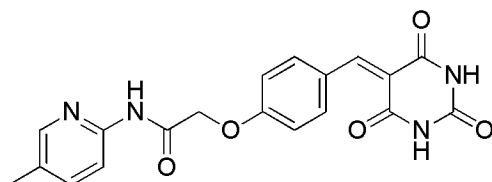
[0138]



[0139] 产率: 84.9%; 纯度: 99.10%; 浅黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.315 (s, 1H), 11.192 (s, 1H), 10.659 (s, 1H), 8.348 (d, 3H, J = 8.8Hz), 8.247 (s, 1H), 8.043 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.826-7.782 (m, 1H), 7.158-7.128 (m, 1H), 7.085 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.961 (s, 2H); 质谱: 397.11 [M+MeOH]⁻.

[0140] 实施例 21N-(5-甲基吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

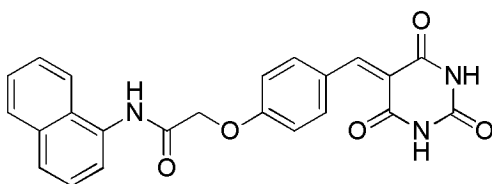
[0141]



[0142] 产率:89.4%;纯度:98.70%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.316(s, 1H), 11.1932(s, 1H), 10.561(s, 1H), 8.347(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.247(s, 1H), 8.182(s, 1H), 7.947(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.625(dd, 1H, J = 8.4Hz), 7.083(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.935(s, 2H), 2.256(s, 3H);MS(ESI), m/z :411.13[M+MeOH]⁻.

[0143] 实施例 22N-(萘-1)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

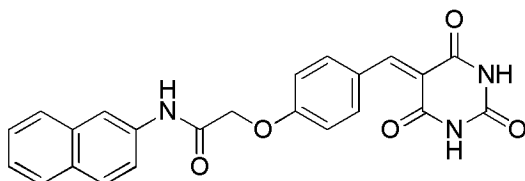
[0144]



[0145] 产率:89.2%;纯度:99.15%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.320(s, 1H), 11.197(s, 1H), 10.226(s, 1H), 8.386(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.269(s, 1H), 8.008-7.945(m, 2H), 7.808(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.667-7.651(m, 1H), 7.547-7.491(m, 3H), 7.184(d, 2H, J = 8.0Hz), 5.034(s, 2H);质谱:4446.16[M+MeOH]⁻.

[0146] 实施例 23N-(萘-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

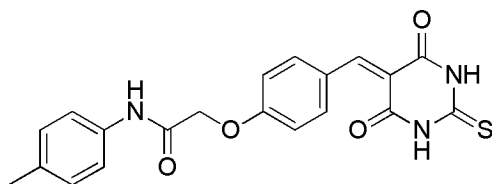
[0147]



[0148] 产率:96.3%;纯度:99.54%;浅黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.325(s, 1H), 11.201(s, 1H), 10.402(s, 1H), 8.374(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.317(s, 1H), 8.264(s, 1H), 7.906-7.820(m, 3H), 7.673-7.646(m, 1H), 7.501-7.403(m, 2H), 7.151(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.937(s, 2H);MS(ESI), m/z :[M+MeOH]⁻.

[0149] 实施例 242-(4-((4,6-二氧化-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-对甲苯乙酰胺

[0150]

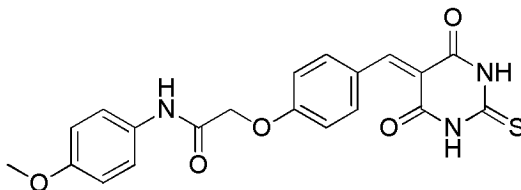


[0151] 产率:80.9%;纯度:98.20%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.401(s, 1H), 12.307(s, 1H), 10.091(s, 1H), 8.411(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.269(s, 1H), 7.510(d, 2H, J

= 8.4Hz), 7.138-7.115(m, 4H), 4.856(s, 2H), 2.258(s, 3H); 质谱: 426.17 [M+MeOH]⁻.

[0152] 实施例 252-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺

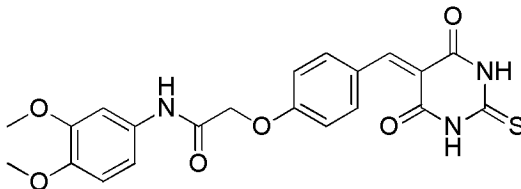
[0153]



[0154] 产率: 85.0%; 纯度: 98.70%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.401(s, 1H), 12.308(s, 1H), 10.041(s, 1H), 8.413(d, 2H, J = 10.2Hz), 8.271(s, 1H), 7.546-7.515(m, 2H), 7.130(d, 2H, J = 10.2Hz), 6.923-6.883(m, 2H), 4.841(s, 2H), 3.724(s, 3H); 质谱: 442.10 [M+MeOH]⁻.

[0155] 实施例 26N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

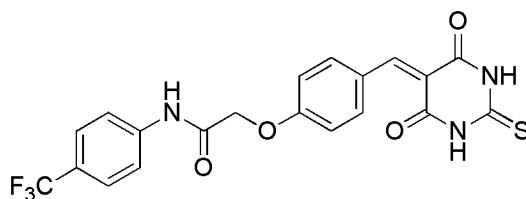
[0156]



[0157] 产率: 77.5%; 纯度: 97.90%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.400(s, 1H), 12.308(s, 1H), 10.032(s, 1H), 8.414(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.273(s, 1H), 7.324(d, 1H, J = 2.4Hz), 7.172-7.121(m, 3H), 6.907(d, 1H, J = 8.8Hz), 4.843(s, 2H), 3.725(s, 3H), 3.721(s, 3H); 质谱: 440.11 [M+H]⁻.

[0158] 实施例 272-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(4-三氟甲基苯基)乙酰胺

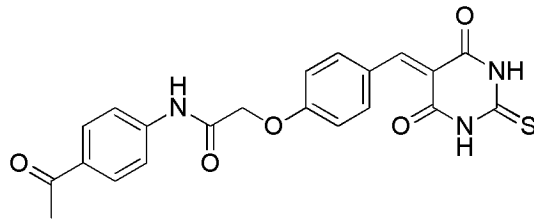
[0159]



[0160] 产率: 80.2%; 纯度: 99.30%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.396(s, 1H), 12.300(s, 1H), 10.548(s, 1H), 8.401(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.263(s, 1H), 7.848(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.701(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.128(d, 2H, J = 8.4Hz), 4.927(s, 2H); 质谱: 480.06 [M+MeOH]⁻.

[0161] 实施例 28N-(4-乙酰基苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

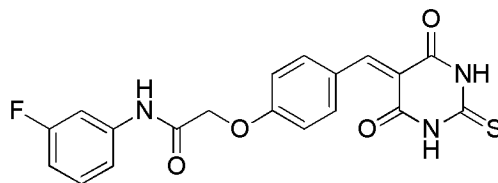
[0162]



[0163] 产率:100%;纯度:98.70%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.399(s, 1H), 12.304(s, 1H), 10.525(s, 1H), 8.406(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.266(s, 1H), 7.950(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.772(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.130(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.909(s, 2H), 2.531(s, 3H); 质谱:454.32[M+MeOH]⁻.

[0164] 实施例 292-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(3-氟苯基)乙酰胺

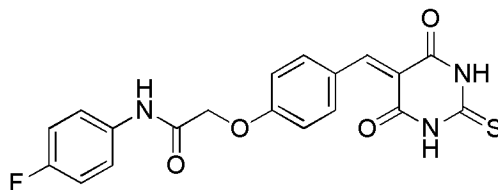
[0165]



[0166] 产率:86.9%;纯度:97.99%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.395(s, 1H), 12.300(s, 1H), 10.388(s, 1H), 8.401(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.263(s, 1H), 7.602(d, 1H, J = 10.4Hz), 7.369-7.353(m, 2H), 7.121(d, 2H, J = 8.8Hz), 6.914-6.897(m, 1H), 4.891(s, 2H); 质谱:430.09[M+MeOH]⁻.

[0167] 实施例 302-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(4-氟苯基)乙酰胺

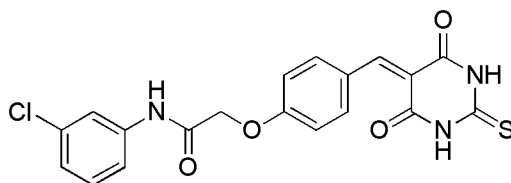
[0168]



[0169] 产率:82.6%;纯度:99.60%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.403(s, 1H), 12.309(s, 1H), 10.241(s, 1H), 8.411(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.271(s, 1H), 7.668-7.633(m, 2H), 7.198-7.176(m, 2H), 7.131(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.874(s, 2H); 质谱:430.19[M+MeOH]⁻.

[0170] 实施例 31N-(3-氯苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

[0171]

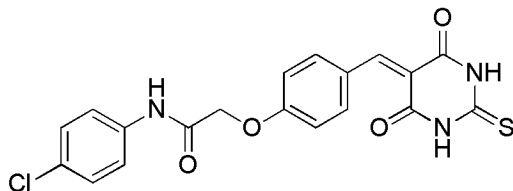


[0172] 产率:84.1%;纯度:99.80%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.394(s, 1H), 12.300(s, 1H), 10.359(s, 1H), 8.401(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.263(s, 1H), 7.824(s, 1H),

7.514(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.258(t, 1H, J = 8.0Hz), 7.156-7.112(m, 3H), 4.856(s, 2H); 质谱: 446.09 [M+MeOH]⁻.

[0173] 实施例 32N-(4-氯苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

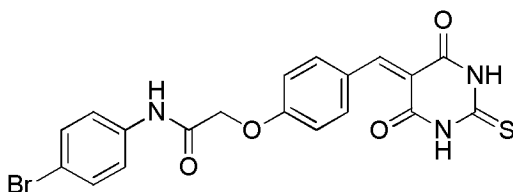
[0174]



[0175] 产率: 45.7%; 纯度: 99.73%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.400(s, 1H), 12.305(s, 1H), 10.320(s, 1H), 8.408(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.269(s, 1H), 7.663(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.392(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.128(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.863(s, 2H); 质谱: 446.09 [M+MeOH]⁻.

[0176] 实施例 33N-(4-溴苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

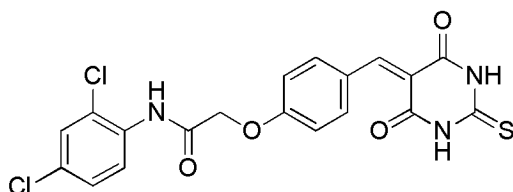
[0177]



[0178] 产率: 98.9%; 纯度: 98.86%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.397(s, 1H), 12.302(s, 1H), 10.314(s, 1H), 8.401(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.263(s, 1H), 7.610(d, 2H, J = 8.8Hz), 7.513(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.120(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.855(s, 2H); 质谱: 458.22 [M+H]⁻.

[0179] 实施例 34N-(2,4-二氯苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

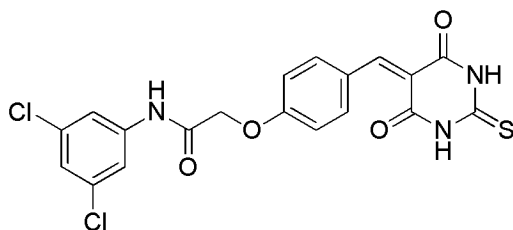
[0180]



[0181] 产率: 91.3%; 纯度: 99.60%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.410(s, 1H), 12.315(s, 1H), 9.855(s, 1H), 8.415(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.276(s, 1H), 7.812(d, 1H, J = 8.8Hz), 7.714(d, 1H, J = 2.6Hz), 7.467-7.440(m, 1H), 7.147(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.944(s, 2H); 质谱: 480.16 [M+MeOH]⁻.

[0182] 实施例 35N-(3,5-二氯苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺。

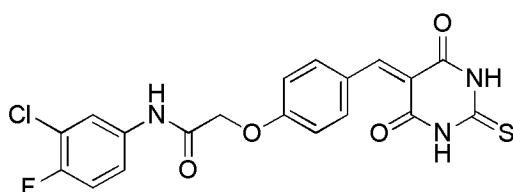
[0183]



[0184] 产率:100%;纯度:97.60%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.406(s, 1H), 12.312(s, 1H), 10.500(s, 1H), 8.408(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.272(s, 1H), 7.734(d, 2H, J = 2.0Hz), 7.332(t, 1H, J = 2.0Hz), 7.135(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.911(s, 2H); 质谱: 480.12[M+MeOH]⁻.

[0185] 实施例 36N-(3-氯,4-氟苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

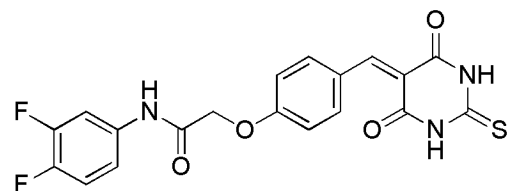
[0186]



[0187] 产率:86.4%;纯度:98.70%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.401(s, 1H), 12.306(s, 1H), 10.384(s, 1H), 8.403(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.266(s, 1H), 7.952-7.930(m, 1H), 7.573-7.535(m, 1H), 7.399(t, 1H, J = 8.8Hz), 7.128(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.885(s, 2H); 质谱:464.20[M+MeOH]⁻.

[0188] 实施例 37N-(3,4-二氟苯基)-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

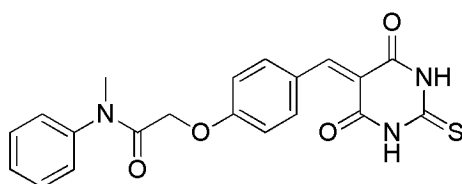
[0189]



[0190] 产率:72.4%;纯度:98.90%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.395(s, 1H), 12.300(s, 1H), 10.400(s, 1H), 8.399(d, 2H, J = 8.8Hz), 8.263(s, 1H), 7.816-7.767(m, 1H), 7.466-7.379(m, 2H), 7.122(d, 2H, J = 8.8Hz), 4.882(s, 2H); 质谱:448.24[M+MeOH]⁻.

[0191] 实施例 382-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-甲基-N-苯基乙酰胺

[0192]

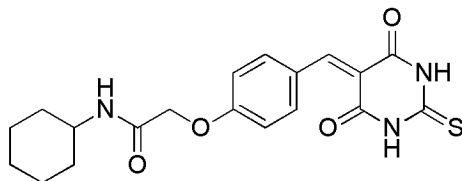


[0193] 产率:79.4%;纯度:97.98%;黄色固体;核磁(400MHz, DMSO-d₆): δ 12.379(s, 1H), 12.285(s, 1H), 8.348(d, 2H, J = 8.0Hz), 8.240(s, 1H), 7.501-7.408(m, 5H), 6.908(s,

2H), 4.603(s, 2H), 3.200(s, 3H); 质谱: 426.23[M+MeOH]⁻.

[0194] 实施例 39-N-环己基-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

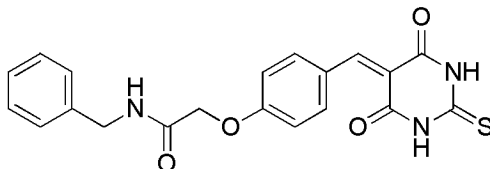
[0195]



[0196] 产率: 87.8%; 纯度: 99.19%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.395(s, 1H), 12.299(s, 1H), 8.395(d, 1H, J = 9.2Hz), 8.262(s, 1H), 7.992(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.064(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.618(s, 2H), 3.622-3.604(m, 1H), 1.741-1.642(m, 4H), 1.577-1.546(m, 1H), 1.314-1.185(m, 4H), 1.149-1.057(m, 1H); 质谱: 418.11[M+MeOH]⁻.

[0197] 实施例 40-N-苄基-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺

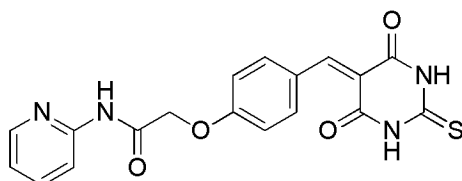
[0198]



[0199] 产率: 77.4%; 纯度: 99.32%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.395(s, 1H), 12.301(s, 1H), 8.733(t, 1H, J = 5.6Hz), 8.395(d, 2H, J = 8.4Hz), 8.263(s, 1H), 7.327-7.211(m, 5H), 7.091(d, 2H, J = 8.4Hz), 4.727(s, 2H), 4.349(d, 2H, J = 5.6Hz); 质谱: 426.17[M+MeOH]⁻.

[0200] 实施例 41-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(吡啶-2-)乙酰胺

[0201]



[0202] 产率: 88.9%; 纯度: 98.56%; 黄色固体; 核磁 (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.399(s, 1H), 12.306(s, 1H), 10.730(s, 1H), 8.401(d, 2H, J = 9.2Hz), 8.363-8.355(m, 1H), 8.270(s, 1H), 8.030(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.853-7.810(m, 1H), 7.180-7.150(m, 1H), 7.106(d, 2H, J = 9.2Hz), 4.986(s, 2H); 质谱: 413.06[M+MeOH]⁻.

[0203] 实施例 42-2-(4-((4,6-二氧代-2-硫代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)-N-(5-甲基吡啶-2-)乙酰胺

[0204]

例 3	≥ 150	例 18	126.21	例 32	≥ 150
例 4	142.60	例 19	≥ 150	例 33	126.31
例 5	≥ 150	例 20	≥ 150	例 34	≥ 150
例 6	143.34	例 21	≥ 150	例 35	≥ 150
例 7	≥ 150	例 22	≥ 150	例 36	≥ 150
例 8	≥ 150	例 23	135.19	例 37	142.32
例 9	≥ 150	例 2	≥ 150	例 38	≥ 150
例 10	90.36	例 24	≥ 150	例 39	≥ 150
例 11	≥ 150	例 25	≥ 150	例 40	113.01
例 12	67.05	例 26	94.82	例 41	≥ 150
例 13	≥ 150	例 27	≥ 150	例 42	≥ 150
例 14	128.20	例 28	149.05	例 43	≥ 150
例 15	≥ 150.	例 29	≥ 150	例 44	≥ 150
例 16	85.22	例 30	114.21		

[0217] ≥ 150 表示化合物在 150 μ M 浓度下未检测初细胞毒性。

[0218] 系列化合物的细胞毒性筛选表明, (硫代) 巴比妥类化合物细胞毒性均很小。

[0219] 试验例 2、2-(4-(((硫代) 巴比妥酸 -5(2H)-亚甲基) 甲基) 苯氧基) 乙酰胺衍生物在 HepG2 细胞上的降糖实验 (表 2, 3, 4 和 5)

[0220] 实验方法 :HepG2 细胞由四川大学生物治疗国家重点实验室提供。细胞在含有 10% 牛血清的糖 (5.5mM 葡萄糖) 的培养基下生长。实验前, 将细胞转移到 96 空板中, 并更换含不同浓度葡萄糖的培养基, 然后加入 2-(4-(((硫代) 巴比妥酸 -5(2H)-亚甲基) 甲基) 苯氧基) 乙酰胺衍生物 (100 μ M) DMEM 溶液, 最后用葡萄糖氧化酶方法检测葡萄糖消耗量。

[0221] 试验例 3、2-(4-(((硫代) 巴比妥酸 -5(2H)-亚甲基) 甲基) 苯氧基) 乙酰胺衍生物在 3T3-L1 细胞上的脂联素和瘦素筛选实验 (表 2, 3, 4 和 5)

[0222] 实验方法 : 鼠的 3T3-L1 前脂肪细胞在含有 10% 牛血清的 DMEM 培养基中生长, 并每隔两天更新一次培养基, 直到 90% 的前脂肪细胞被诱导成脂肪细胞。然后加入 2-(4-(((硫代) 巴比妥酸 -5(2H)-亚甲基) 甲基) 苯氧基) 乙酰胺衍生物 (100 μ M) 的 DMEM 溶液, 24 小时后, 通过 Elisa 试剂盒检测脂联素和瘦素。

[0223] 表 2、表 3、表 4 和表 5 的结果如下 : 其中代表化合物的结构式为 :

[0224] 表 2

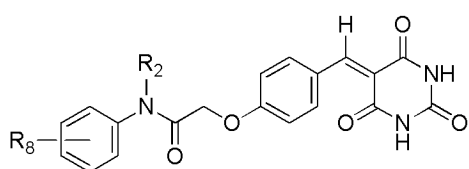
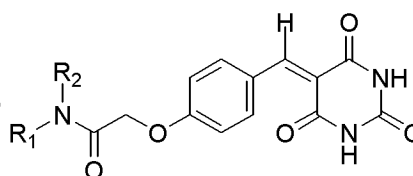


表 3



[0225] 表 4

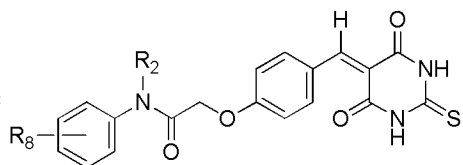
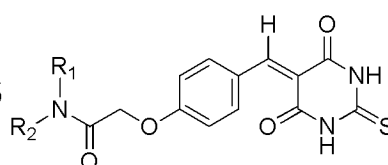


表 5



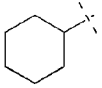
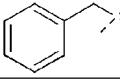
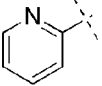
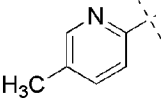
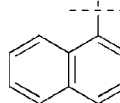
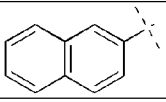
[0226] 表 2

[0227]

化合物	R ₁	R ₂	分子量	葡萄糖消耗量	脂联素	瘦素
				HepG2		
例 1	H	H	365.3	11.77%	35.18%	—
例 3	4 - CH ₃	H	379.4	10.14%	—	—
例 4	4 - OCH ₃	H	395.4	6.63%	—	—
例 5	3, 4 - OCH ₃	H	425.4	8.65%	—	—
例 6	4 - CF ₃	H	433.3	9.69%	—	—
例 7	4 - CH ₃ C=O	H	407.4	N.T	—	—
例 8	3 - F	H	383.3	35.84%	—	—
例 9	4 - F	H	383.3	17.28%	—	—
例 10	3 - Cl	H	399.8	N.T	—	—
例 11	4 - Cl	H	399.8	22.47%	—	—
例 12	4 - Br	H	444.2	21.38%	6.20%	57.32%
例 13	2, 4 - Cl	H	434.2	2.19%	—	—
例 14	3, 5 - Cl	H	434.2	7.53%	—	—
例 15	3 - Cl, 4 - F	H	417.8	37.59%	—	—
例 16	3, 4 - F	H	401.3	54.11%	24.09%	—
例 17	H	CH ₃	379.4	8.45%	—	—

[0228] 表 3

[0229]

化合物	R ₁	R ₂	分子量	葡萄糖消耗量	脂联素	瘦素
				HepG2		
例 18		H	371.4	19.34%	—	—
例 19		H	379.4	3.94%	—	—
例 20		H	366.3	59.32%	44.28%	66.02%
例 21		H	380.4	32.13%	17.89%	—
例 22		H	415.4	24.02%	—	—
例 23		H	415.4	28.66%	—	—

[0230] 表 4

[0231]


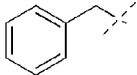

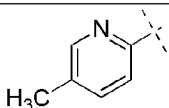
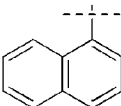
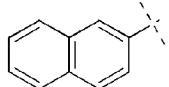
化合物	R ₁	R ₂	分子量	葡萄糖消耗量	脂联素	瘦素
				HepG2		
例 2	H	H	381.4	9.31%	—	—
例 24	4 - CH ₃	H	395.4	33.58%	—	—
例 25	4 - OCH ₃	H	411.4	3.55%	—	—
例 26	3, 4 - OCH ₃	H	441.5	15.01%	12.14%	—
例 27	4 - CF ₃	H	449.4	16.29%	—	—
例 28	4 - CH ₃ C=O	H	423.4	17.16%	—	—
例 29	3 - F	H	399.4	11.32%	—	—
例 30	4 - F	H	399.4	30.61%	—	—

[0232]

例 31	3 - Cl	H	415.9	2.55%	—	—
例 32	4 - Cl	H	415.9	10.91%	—	—
例 33	4 - Br	H	460.3	6.31%	—	—
例 34	2, 4 - Cl	H	450.3	30.79%	9.40%	—
例 35	3, 5 - Cl	H	450.3	7.56%	—	—
例 36	3 - Cl, 4 - F	H	433.8	N.T	11.56%	—
例 37	3, 4 - F	H	417.4	34.90%	—	—
例 38	H	CH ₃	395.4	17.01%	—	—

[0233] 表 5

[0234]

化合物	R ₁	R ₂	分子量	葡萄糖消耗量	脂联素	瘦素
				HepG2		
例 39		H	387.5	24.20%	—	—
例 40		H	395.4	5.52%	—	—
例 41		H	382.4	12.05%	—	—
例 42		H	396.4	61.57%	46.94%	63.50%
例 43		H	431.5	15.63%	—	—
例 44		H	431.5	21.18%	—	—

[0235] 注 :N. T 为未检测出活性。

[0236] 系列化合物在降糖筛选中,例 20 化合物效果明显,并且对胰岛素两个调控因子脂联素和瘦素均有调控作用。

[0237] 试验例 4、化合物 N-(吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺(例 20)在肥胖动物模型上的作用效果(表 6)

[0238] 试验方法和材料:正常重 140-180g 的雄性 Wistar 鼠购买自华西动物实验中心,10 只一组,共 3 组,其中包括对照组 G1 和两个治疗组 G2. 通过高脂饲料喂养建立肥胖模型,大约喂养四周左右。然后 G2 分别通过口服服用化合物 N-(吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺,每天每次口服剂量 50mg/kg,治疗

4 周时间。

[0239] 表 6 化合物例 20 在肥胖动物模型治疗后的各项生物指标

指标	正常组	高脂模型组	例 20 治疗组
体重(g)	362.75	431.5	428
肝重(g)	9.675	15.775	13.95
肝重/体重(%)	2.64	3.62	3.25
脂肪重/体重 (g/100g 体重)	2.21	5.90	5.24
[0240] 空腹血糖(mmol/L)	5.16	8.41	7.30
低密度脂蛋白 (mmol/L)	0.175	0.97	0.88
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.20	1.11	1.17
甘油三酯(mmol/L)	0.63	1.19	0.85
胆固醇(mmol/L)	1.17	1.84	1.77

[0241] 试验例 5、化合物 N-(吡啶-2)-2-(4-((2,4,6-三氧代四氢嘧啶-5(2H)-亚甲基)甲基)苯氧基)乙酰胺 (20) H&E 和油红染色图见图 1, 化合物 20 显著降低了脂肪的沉积, 改善了病变脂肪的结构, 对胰岛素耐受引起的代谢综合症如肥胖、糖尿病及高血脂、高血压具有明显的疗效。

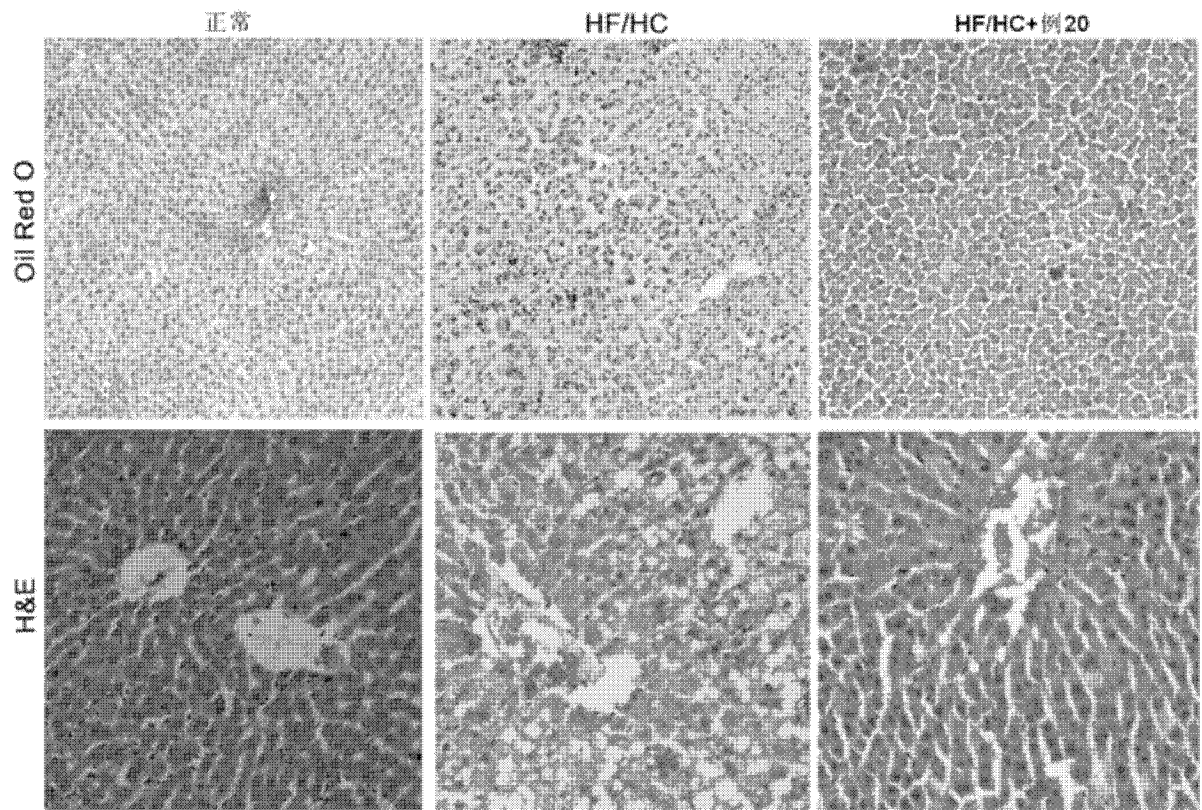


图 1