

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580021727.7

[51] Int. Cl.

C07D 239/90 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 6 月 6 日

[11] 公开号 CN 1976907A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

[22] 申请日 2005.4.28

[21] 申请号 200580021727.7

[30] 优先权

[32] 2004.4.30 [33] JP [31] 135596/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/008549 2005.4.28

[87] 国际公布 WO2005/105760 英 2005.11.10

[85] 进入国家阶段日期 2006.12.28

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 寺内淳 久野晴彦 奈良洋 冲英幸
佐藤健二郎

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

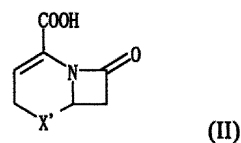
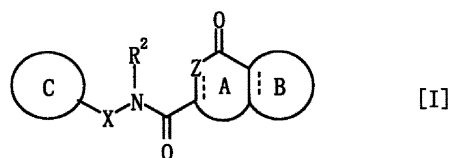
权利要求书 6 页 说明书 338 页

[54] 发明名称

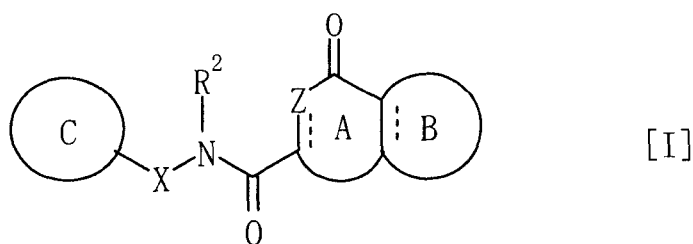
杂环酰胺化合物及其作为 MMP-13 抑制剂的用途

[57] 摘要

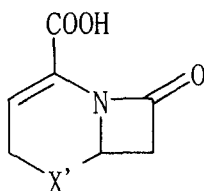
本发明提供一种新的酰胺衍生物, 其具有基质金属蛋白酶抑制活性, 可用作药剂, 其为式 [I] 所示的化合物或其盐, 式中环 A 为任选被取代的含氮杂环, 环 B 为任选被取代的单环碳环或任选被取代的单环杂环, Z 为 N 或 NR¹ (R¹ 为氢原子或任选被取代的烃基), 一为单键或双键, R² 为氢原子或任选被取代的烃基, X 为任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基, 环 C 为 (1) 任选被取代的碳环或 (2) 任选被取代的不同于式 [II] (X' 为 S、O、SO 或 CH₂) 所示环的杂环, 且环 B 和环 C 中至少有一个具有取代基, 条件是排除 N-{(1S, 2R)-1-(3, 5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟基丙基}-5, 6-二甲基-4-氧代-1, 4-二氢噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-2-羧酰胺。



1. 一种下式所示的化合物或其盐

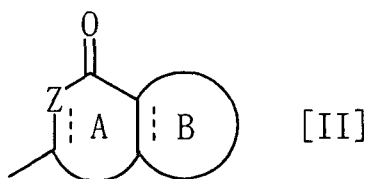


式中环 A 为任选被取代的含氮杂环，环 B 为任选被取代的单环碳环或任选被取代的单环杂环，Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基)， --- 为单键或双键， R^2 为氢原子或任选被取代的烃基，X 为任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基，环 C 为 (1) 任选被取代的碳环或 (2) 除下式所示的环之外的任选被取代的杂环

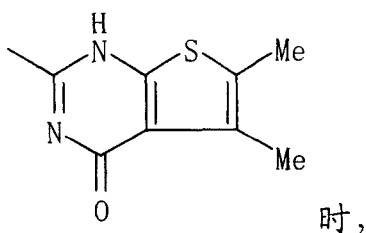


(X' 为 S、O、SO 或 CH_2)，且环 B 和环 C 中至少有一个具有取代基，条件是排除 N-[(1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟基丙基]-5,6-二甲基-4-氧代-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺和 6-氯-N-[(1S,2R,4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中当下式所示的部分结构



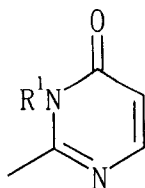
为



时，

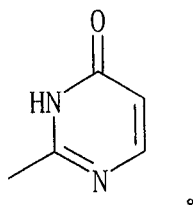
X 为任选具有 1、3 或 4 个原子的间隔基。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中环 A 为



式中 R¹ 为氢原子或任选被取代的烃基。

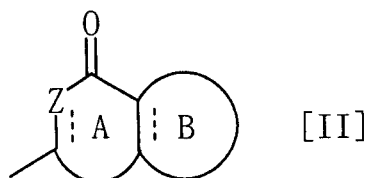
4. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中环 A 为



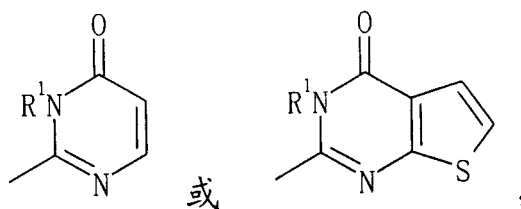
5. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中环 B 为任选被取代的 5-或 6-员单环杂环，该杂环除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中环 B 为任选被取代的苯环。

7. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中下式所示的部分结构

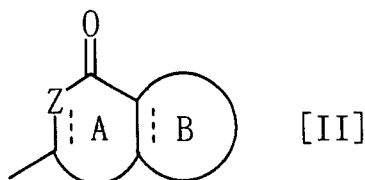


为

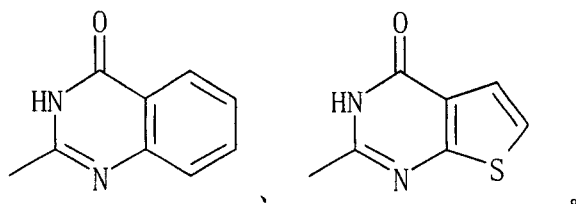


式中 R¹ 为氢原子或任选被取代的烃基。

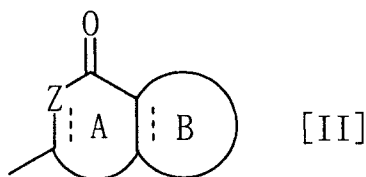
8. 根据权利要求 1 的化合物或其盐，其中下式所示的部分结构



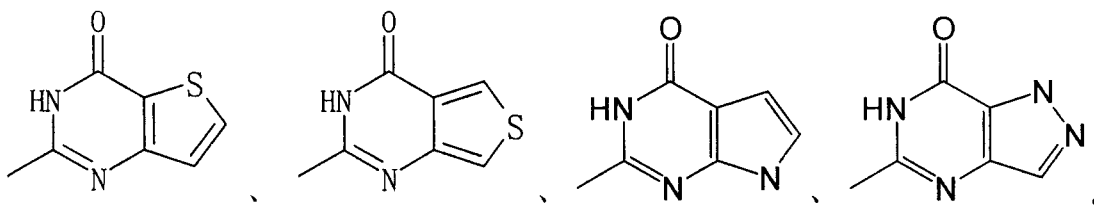
为



9. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构



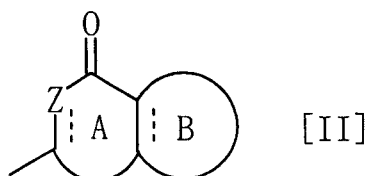
为



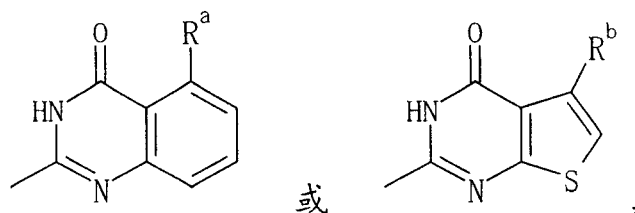
10. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中所述环 B 的取代基选自:

(1)C₁₋₆ 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基氨基羰基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基-羰基氨基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (6)任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基, (9)任选被任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷基所取代的氨甲酰基, (10)任选被 C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基取代的氨基, 及(11)卤原子。

11. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构



为



式中 R^a 和 R^b 各自为(1) C_{1-6} 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基所取代的 C_{1-6} 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (6)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, (9)任选被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷基所取代的氨甲酰基, 或者(10)任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基。

12. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 X 为任选被取代的式 $-(CH_2)_n-X^1-(CH_2)_m-$ 所示的基团, 式中 X^1 为 O、 NR^3 (R^3 为氢原子或任选被取代的低级烷基)、 SO_2 或 CH_2 , n 和 m 各自为 0~3 的整数, 且 $n+m<6$ 。

13. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中 X 为任选被取代的亚甲基。

14. 根据权利要求 1 的化合物或其盐, 其中环 C 为任选被取代的苯环或任选被取代的吡啶环。

15. 4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸,

4-([2-([3-氯-4-氟苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸,

4-([2-([4-氟-3-甲基苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸,

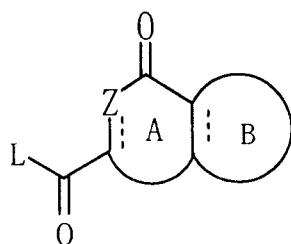
4-([2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸, 或者它们的盐。

16. 根据权利要求 1 的化合物或其盐的前药。

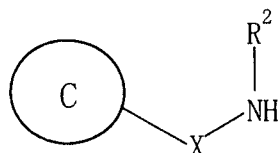
17. 一种药剂, 其包含根据权利要求 1 的化合物或其盐或其前药。

18. 根据权利要求 17 的药剂, 其为预防或治疗骨关节炎或类风湿性关节炎的药剂。

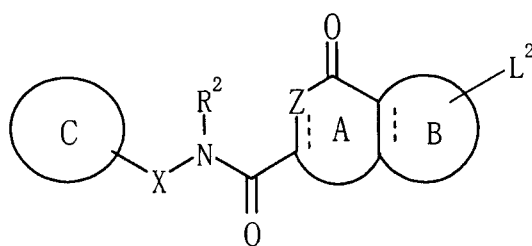
19. 一种制备根据权利要求 1 的化合物或其盐的方法, 该方法包括[1]使下式所示的化合物或其盐



式中 L 为离去基团, 其它符号如权利要求 1 中所定义, 与下式所示的化合物或其盐反应

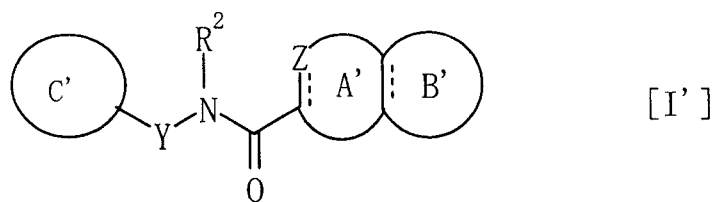


式中各符号如权利要求 1 中所定义的; 或者
[2]使下式所示的化合物或其盐



式中 L^2 为离去基团, 其它符号如权利要求 1 中所定义, 与式 R-H 所示的化合物或其盐反应, 式中 R 为环 B 的取代基。

20. 一种基质金属蛋白酶抑制剂, 其包含下式所示的化合物或其盐或其前药

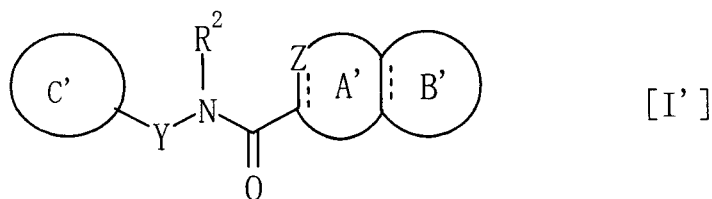


式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 各自为任选被取代的碳环或杂环, --- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基。

21. 根据权利要求 20 的抑制剂, 其中所述基质金属蛋白酶为基质金属蛋白酶-13(MMP-13)。

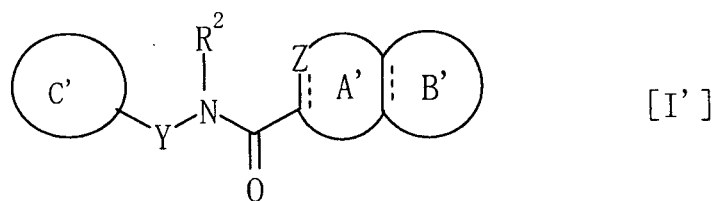
22. 一种抑制基质金属蛋白酶的方法, 该方法包括将有效量的下式所示

的化合物或其盐或其前药给药于哺乳动物



式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环, -- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基。

23. 下式所示的化合物或其盐或其前药在制备基质金属蛋白酶抑制剂中的用途



式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环, -- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基。

杂环酰胺化合物及其作为 MMP-13 抑制剂的用途

技术领域

本发明涉及杂环酰胺衍生物，其具有优异的基质金属蛋白酶抑制活性，并且可以用作预防或治疗骨关节炎、类风湿性关节炎等的药物。

背景技术

基质金属蛋白酶(MMP)是一种在组织重塑中起关键生理作用的肽链内切酶，其中它的蛋白酶活性受到严格的控制。然而，在患病状态，这种控制被破坏，而这种破坏引起细胞外基质的过度降解，这反过来又与很多疾病的病因密切相关，这些疾病包括关节疾病如骨关节炎、类风湿性关节炎等，骨疾病如骨质疏松等，牙周病，肿瘤的侵入和转移，角膜溃疡形成等(Expert Opinion on Therapeutic Patents, vol. 12, pp. 665-705 (2002))。

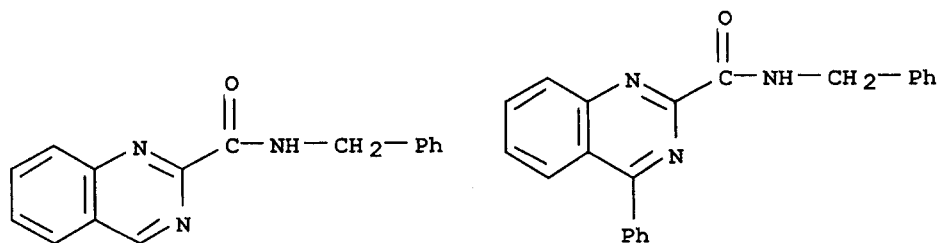
目前，已知 MMP 包括至少 26 种不同的酶，这些酶依据基本结构和底物特异性的变化分为 5 组：胶原酶组(MMP-1, 8, 13, 18)，明胶酶组(MMP-2, 9)，基质溶素组(MMP-3, 10, 11)，膜 MMP 组(MMP-14, 15, 16, 17)，及其它组(MMP-7, 12)。其中，已经报道了属于胶原酶组的 MMP-13 几乎总是在软骨和骨组织中表达，并且在关节疾病等中显示出产量增加。

而且，由于 MMP-13 与其它胶原酶相比显示出强有力的胶原降解活性，所以认为其与骨和关节疾病极度相关。

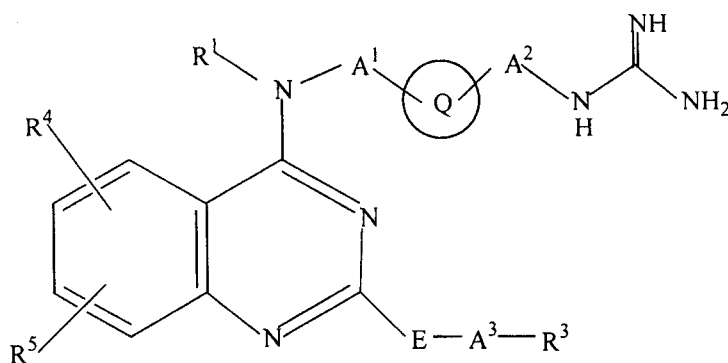
迄今为止，已经报道过很多 MMP 抑制剂(例如，Chemical Reviews, vol. 99, pp. 2735-2776 (1999); Current Medicinal Chemistry, vol. 8, pp. 425-474 (2001))，而且大量的报导文件已经证实了具有 MMP-13 抑制活性的化合物。这些化合物根据其内容主要分为(i)异羟肟酸衍生物(例如，Journal of Medicinal Chemistry, vol. 46, pp. 2361-2375 (2003); Journal of Medicinal Chemistry, vol. 46, pp. 2376-2396 (2003), WO2004/811, WO2003/91247, WO2003/55851), (ii)羧酸衍生物(例如，Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 10, pp. 3529-3534 (2002), WO2003/35610), (iii)硫醇衍生物(例如，Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 9, pp. 1757-1760 (1999), WO2003/91242)，及

(iv)其它(例如, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 11, pp. 969-972 (2001), WO2003/91252, WO2004/14909)。

同时,作为具有杂环酰胺骨架的化合物,日本化学会公报(Bulletin of The Chemical Society of Japan, 1990, pp. 72-83)描述了下式所示的化合物



另外, WO2003/91224 给出了下式所示的化合物



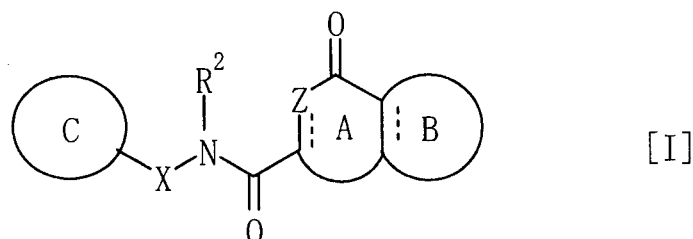
式中 R^1 为氢原子或烷基; 环 Q 为亚环己基或亚苯基; A^1 和 A^2 相同或相异且各自为单键或亚烷基; E 为 $-NHCO-$ 或 $-CON(R^2)-$ 其中 R^2 为氢原子或烷基; A^3 为 $A^{31}-A^{32}-A^{33}$, A^{31} 和 A^{33} 相同或相异且各自为单键, 或者位于可取代位置的相同或相异的 1 或 2 个饱和或不饱和的脂肪烃基, 其在一个碳原子具有两个支链时可与该碳原子一起形成二价的环烷基, A^{32} 为单键, 氧原子, 硫原子或 $-N(R^{32})-$ 其中 R^{32} 为氢原子或烷基; R^3 为任选被取代的具有 1~8 个碳原子的无环脂肪烃基, 任选被取代的具有 3~10 个碳原子的单环至三环的环状脂肪烃基, 任选被取代的具有 6~12 个碳原子的单环或双环芳烃基, 或者任选被取代的单环至三环的杂环基; 当 E 为 $-CON(R^2)-$ 时, 该 $-N(R^2)-$ 和 $-A^3-R^3$ 可以形成环状氨基; 及 R^4 和 R^5 相同或相异且各自为氢原子, 烷基, 烷氧基, 或卤素。

发明内容

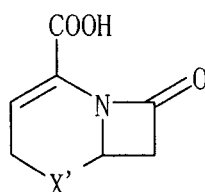
需要开发新的化合物, 该化合物与常规的 MMP 抑制剂等相比, 具有优

异的作用效果、耐久性、安全性、经口吸收性、选择性等，并且可以用作预防或治疗关节疾病(骨关节炎、类风湿性关节炎等)，骨质疏松，牙周病，角膜溃疡及其它与 MMP 有关的疾病。

本发明人进行了深入的研究并首次成功创造出下式所示的新化合物或其盐[下文中简称为化合物[I]]



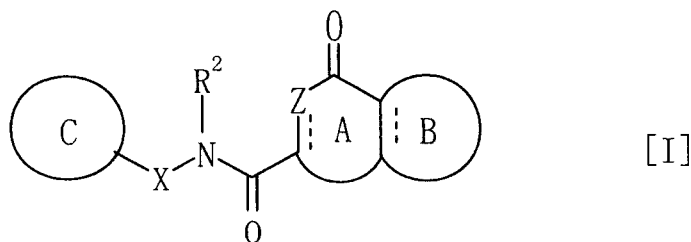
式中环 A 为任选被取代的含氮杂环，环 B 为任选被取代的单环碳环或任选被取代的单环杂环，Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基)，---为单键或双键， R^2 为氢原子或任选被取代的烃基，X 为任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基，环 C 为(1)任选被取代的碳环或(2)除下式所示的环之外的任选被取代的杂环



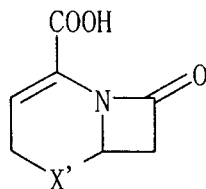
(X' 为 S, O, SO 或 CH_2)，且环 B 和环 C 中至少有一个具有取代基，条件是排除 N-((1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟基丙基)-5,6-二甲基-4-氧代-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺和 6-氯-N-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺，并且发现，该化合物[I]作为 MMP 抑制剂具有优异的性能并且是高度令人满意的药剂，这些导致本发明人完成本发明。

因此，本发明涉及：

(1)下式所示的化合物或其盐

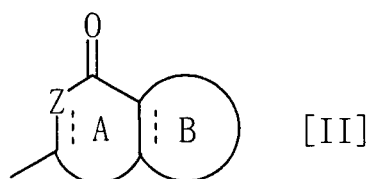


式中环 A 为任选被取代的含氮杂环, 环 B 为任选被取代的单环碳环或任选被取代的单环杂环, Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), --- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, X 为任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基, 环 C 为 (1) 任选被取代的碳环或 (2) 除下式所示的环之外的任选被取代的杂环

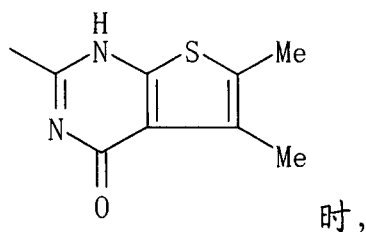


(X' 为 S, O, SO 或 CH_2), 且环 B 和环 C 中至少有一个具有取代基, 条件是排除 N-((1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟基丙基)-5,6-二甲基-4-氧代-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺和 6-氯-N-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺,

(2) 上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中当下式所示部分结构



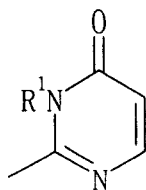
为



时,

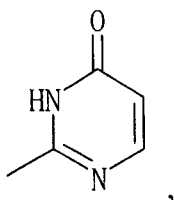
X 为任选被取代的具有 1、3 或 4 个碳原子的间隔基,

(3) 上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中环 A 为



式中 R^1 为氢原子或任选被取代的烃基,

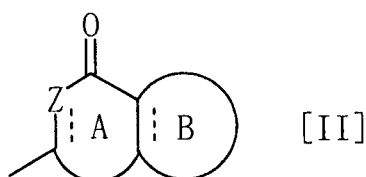
(4)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中环 A 为



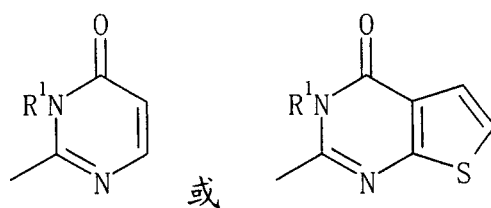
(5)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中环 B 为任选被取代的 5-或 6-员单环杂环, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(6)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中环 B 为任选被取代的苯环,

(7)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构

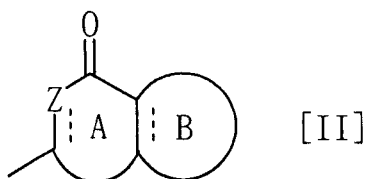


为

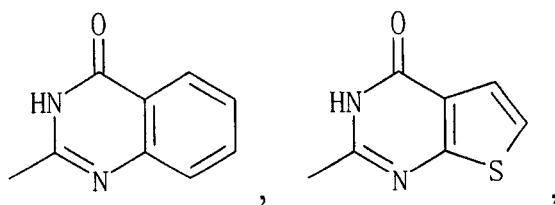


式中 R^1 为氢原子或任选被取代的烃基,

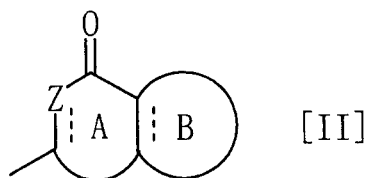
(8)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构



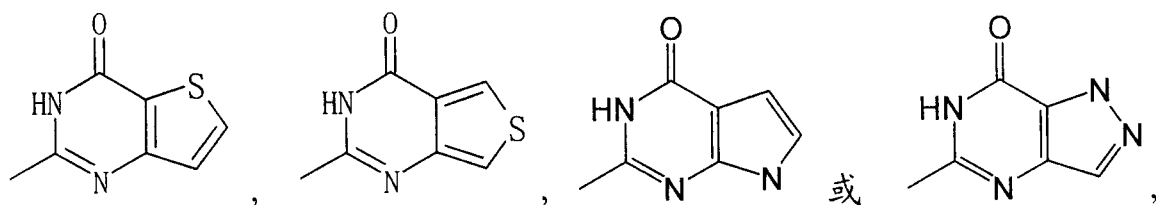
为



(9)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构



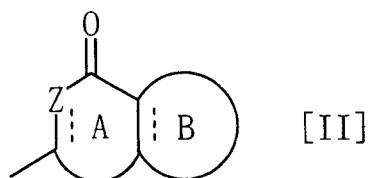
为



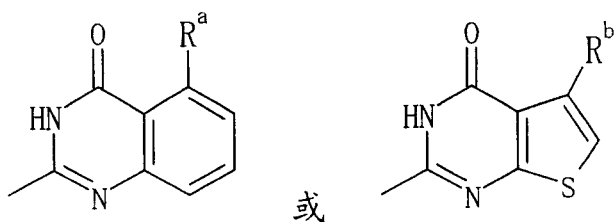
(10)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中所述环 B 的取代基选自:

(1)C₁₋₆ 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基氨基羰基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基-羰基氨基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基所取代的 C₁₋₆ 烷基, (6)任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C₆₋₁₄ 芳基, (9)任选被任选被羧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷基所取代的氨甲酰基, (10)任选被 C₇₋₁₆ 芳烷基-羰基取代的氨基, 及(11)卤原子,

(11)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中下式所示的部分结构



为



式中 R^a 和 R^b 各自为(1) C_{1-6} 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基所取代的 C_{1-6} 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (6)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, (9)任选被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷基所取代的氨甲酰基, 或者(10)任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基,

(12)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中 X 为任选被取代的式 $-(CH_2)_n-X^1-(CH_2)_m-$ 所示的基团, 式中 X^1 为 O, NR^3 (R^3 为氢原子或任选被取代的低级烷基), SO_2 或 CH_2 , n 和 m 各自为 0~3 的整数, 且 $n+m<6$,

(13)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中 X 为任选被取代的亚甲基,

(14)上述项(1)中所述的化合物或其盐, 其中环 C 为任选被取代的苯环或任选被取代的吡啶环,

(15)4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸,

4-([2-([3-氯-4-氟苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸,

4-([2-([4-氟-3-甲基苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸,

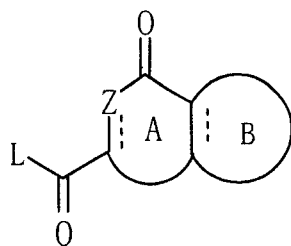
4-([2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基]苯甲酸, 或者它们的盐,

(16)前述项(1)的化合物或其盐的前药,

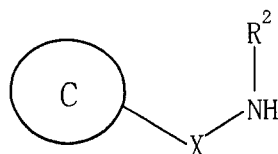
(17)一种药剂, 其包含前述项(1)的化合物或其盐或其前药,

(18)前述项(17)的药剂, 其为预防或治疗骨关节炎或类风湿性关节炎的药剂,

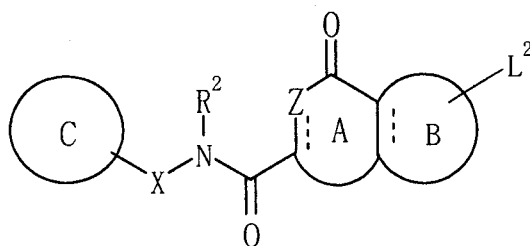
(19)一种制备前述项(1)的化合物或其盐的方法, 该方法包括[1]使下式所示的化合物或其盐



式中 L 为离去基团, 其它符号如项(1)中所定义, 与下式所示的化合物或其盐反应

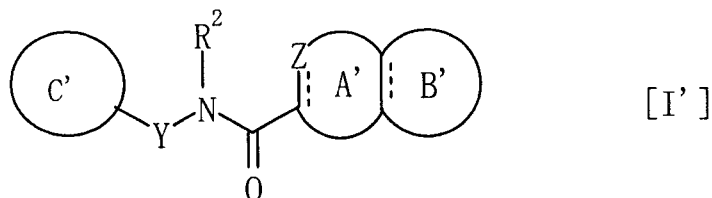


式中每个符号如项(1)中所定义, 或者
[2]使下式所示的化合物或其盐



式中 L^2 为离去基团, 其它符号如项(1)中所定义, 与式 R-H 所示的化合物或其盐反应, 式中 R 为环 B 的取代基,

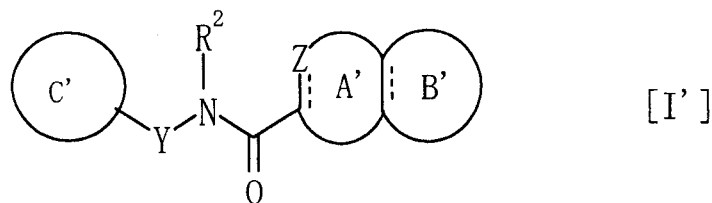
(20)一种基质金属蛋白酶抑制剂, 其包含下式所示的化合物或其盐或其前药



式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 各自为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环, --- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基,

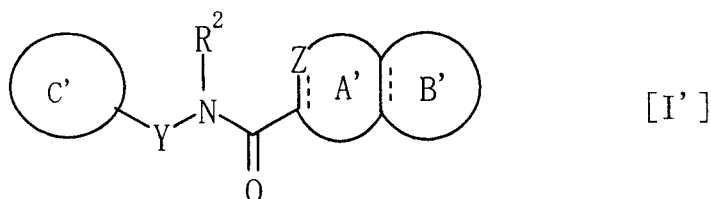
(21)前述项(20)的抑制剂, 其中所述基质金属蛋白酶为基质金属蛋白酶-13(MMP-13),

(22)一种抑制基质金属蛋白酶的方法, 该方法包括将有效量的下式所示的化合物或其盐或其前药给药于哺乳动物



式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环, --- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基, 以及

(23) 下式所示化合物或其盐或其前药在制备基质金属蛋白酶抑制剂中的应用



式中 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基), 环 A' 为任选被取代的含氮杂环, 环 B' 和环 C' 为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环, --- 为单键或双键, R^2 为氢原子或任选被取代的烃基, 及 Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基, 等等。

而且, 当式[I]所示的化合物及其盐产生互变异构体时, 本发明包括该任何互变异构体, 而且式[I]所示的化合物及其盐可以是溶剂化物、水合物、非溶剂化物和/或非水合物中的任何形式。

具体实施方式

下面具体地说明本发明。

(1) “环 A(环 A')”

环 A(环 A') 为任选被取代的含氮杂环, 及 Z 为 N 或 NR^1 (R^1 为氢原子或任选被取代的烃基, 其将在下面的(3)中说明)。

作为 Z 与 --- 的组合, 可以提及(1)Z 为 N 且 --- 为双键, 及(2)Z 为 NR^1 且 --- 为单键, 优选 Z 为 NR^1 且 --- 为单键。

作为环 A 所示的“含氮杂环”, 例如, 可以提及 4-至 9-员、优选 5-至 9-员、更优选 5-或 6-员的含氮杂环, 其除碳原子和一个氮原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子、硫原子等的杂原子(如, 吡啶, 吡嗪, 嘧啶, 哒嗪, 吡咯, 咪唑, 吡唑, 三唑, 吡咯烷, 咪唑啉, 咪唑烷, 哌啶, 哌嗪, 三嗪, 四氢吡啶, 二氢吡啶, 四氢吡嗪, 二氢吡啶, 四氢嘧啶, 四氢哒嗪, 二氢嘧啶, 吡咯啉, 咪唑啉, 吡唑啉, 六氢嘧啶, 六氢哒嗪, 二氢噻嗪, 四氢噻嗪,

二氢噁嗪, 四氢噁嗪等), 优选 6-员含氮非芳香性杂环, 其除碳原子之外还包含 1 或 2 氮原子等。其中, 最优选二氢嘧啶环。

作为环 A' 所示的“含氮杂环”, 例如, 可以提及 4-至 9-员、优选 5-至 9-员、更优选 5-或 6-员的含氮杂环, 其除碳原子和一个氮原子之外, 还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子、硫原子等的杂原子(如, 吡啶, 嘧啶, 哒嗪, 吡咯, 吡唑, 吡咯烷, 咪唑啉, 咪唑烷, 哌啶, 哌嗪, 三嗪, 四氢吡啶, 二氢吡啶, 四氢吡嗪, 二氢嘧啶, 四氢嘧啶, 二氢哒嗪, 四氢哒嗪, 吡咯啉, 咪唑啉, 吡唑啉, 六氢嘧啶, 六氢哒嗪, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 异噁唑, 噁唑啉, 噁唑烷, 噻嗪, 噁嗪, 吗啉, 噻唑啉, 异噁唑啉, 噻唑烷, 异噻唑烷, 噁唑啉, 异噁唑烷等), 优选 6-员的含氮芳香性杂环, 其除碳原子之外还包含 1 或 2 个氮原子(如吡啶、吡嗪、嘧啶等), 及 6-员的含氮非芳香性杂环, 其除碳原子之外, 还包含 1 或 2 个氮原子(如二氢吡啶、二氢吡嗪、二氢嘧啶等)等。其中, 最优选二氢嘧啶环。

作为环 A(环 A')所示“任选被取代的含氮杂环”可具有的取代基, 例如, 可以使用:

- (i) 卤原子,
- (ii) 氰基,
- (iii) 羟基,
- (iv) 硝基,
- (v) 甲酰基,

(vi) 任选被取代的氨基(如氨基、环状氨基等, 其任选被下列基团所取代: 下面(vii)将要提及的任选被取代的烷基, 下面(viii)中将要提及的任选被取代的芳基, 下面(ix)中将要提及的任选被取代的烷氧基, 下面(xii)中将要提及的任选被取代的羰基, 下面(xvi)中将要提及的任选被取代的磺酰基, 下面(xvii)中将要提及的任选被取代的 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 下面(xviii)中将要提及的任选被取代的 5-至 8-员芳香性杂环基, 其碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子, 甲酰基等, 具体地, 任选被 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷基氨基, 甲酰基氨基, 任选被 C₆₋₁₄ 芳氧基取代的 C₁₋₆ 烷基-羰基氨基, C₁₋₆ 烷基磺酰基氨基, 或者被任选被取代的烷基一或二-取代的氨基(尤其是一或二-C₁₋₆ 烷基氨基如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、

二乙基氨基等(特别是一或二- C_{1-4} 烷基氨基), 嘧啶基甲基氨基), 环状氨基(如5-至8-员环状氨基, 其除氮原子之外任选包含1~3个选自氧原子、硫原子等的杂原子(如吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代等), 烷氧基-羰基氨基(例如 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基如乙氧基羰基氨基等, 等), 芳基-羰基氨基(例如 C_{6-14} 芳基-羰基氨基如苯甲酰基氨基等, 等), C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷基-羰基氨基, 5-至8-员非芳香性杂环-羰基氨基, 该非芳香性杂环除碳原子还包含1~3个选自氮原子和氧原子的杂原子),

(vii)任选被取代的烷基(如烷基、环烷基等, 其任选被下列基团所取代: 卤原子, 氨基, 烷基氨基, 羧基, 烷氧基羰基, 羟基, 任选被取代的芳基, 烷氧基, 任选被取代的芳烷氧基, 烷基羰基氨基, 烷基磺酰基氨基, 烷氧基羰基氨基, 烷氧基羰基羰基氨基, 烷基羰氧基, 杂环基, 杂环-羰基氨基, 任选被取代的脲基, 硝基, 氰基, C_{1-6} 烷基-羰基, 烷硫基, 任选被取代的芳基氨基羰基, 任选被取代的芳基羰基氨基, 任选被取代的芳氧基, 芳基羰氧基, N-烷基-N-芳烷基氨基, 芳烷基硫基, 叠氮基等),

更具体地

(a)具有1~6个碳原子的直链或支链烷基, 如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基等, 环烷基(例如 C_{3-8} 环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等, 等),

(b)卤代的 C_{1-6} 烷基或卤代的 C_{3-8} 环烷基(如氯甲基, 二氯甲基, 三氯甲基, 三氯甲基, 2-溴乙基, 2,2,2-三氯乙基, 3,3,3-三氯丙基等),

(c)各自被氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如氨基甲基, 2-氨基乙基等),

(d)各自被一或二- C_{1-6} 烷基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲基氨基甲基, 二甲基氨基甲基, 2-甲基氨基乙基, 2-二甲基氨基乙基等),

(e)各自被羧基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如羧基甲基, 羧基乙基等),

(f)各自被 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲氧基羰基乙基, 乙氧基羰基乙基, 叔丁氧基羰基甲基等),

(g)各自被羟基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如羟基甲基, 羟基乙基等),

(h)各自被 C_{6-14} 芳基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 所述芳基可以具有卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基等(如苯甲基等),

(i)各自被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲氧基甲基, 甲氧基乙基等),

(j)各自被 C_{7-16} 芳烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 所述芳氧基可具有卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基等(如苄氧基甲基等),

(k)各自被 C_{1-6} 烷基-羰基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如, 乙酰基氨基甲基, 乙酰基氨基乙基等),

(l)各自被 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲基磺酰基氨基甲基等),

(m)各自被 C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如乙氧基羰基氨基乙基, 叔丁氧基羰基氨基乙基等),

(n)各自被 C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲氧基羰基羰基氨基甲基等),

(o)各自被 C_{1-6} 烷基-羰氧基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如乙酰氧基甲基等),

(p)各自被杂环基(如 3-至 12-员、优选 5-或 6-员的芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 如呋喃基, 噻吩基, 吡咯基等; 5-至 8-员的非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子)取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如 2-呋喃基甲基等),

(q)各自被杂环基(如 3-至 12-员、优选 5-或 6-员的芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 如呋喃基, 噻吩基, 吡咯基等; 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子)-羰基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基,

(r) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 其各自被下列基团所取代: (1)任选卤代的 C_{1-6} 烷基, (2)任选卤代的 C_{3-8} 环烷基, (3)任选被任选取代的 C_{6-14} 芳基(如在下面(viii)中将要提及的任选被取代的 C_{6-14} 芳基)所取代的脲基,

(s)被硝基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如硝基甲基, 2-硝基乙基等),

(t)被氰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如氰基甲基, 2-氰基乙基等),

(u)被 C_{1-6} 烷基-羰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如乙酰基甲基等),

(v)被 C_{1-6} 烷基硫基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如甲基硫基等),

(w)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如苯基氨基羰基甲基等),

(x)被任选被羧基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如苯甲酰基氨基甲基等),

(y)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如苯氧基甲基等),

(z)被任选被羟基- C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基-羰氧基所取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如苯甲酰氧基甲基等),

(aa)被 N - C_{1-6} 烷基- N - C_{7-14} 芳烷基氨基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如 N -苄基- N -甲基氨基甲基等),

(bb)被 C_{7-16} 芳烷基硫基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如苄硫基甲基等),

(ee)被叠氮基取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(如叠氮基甲基等), 等等,

(viii)任选被取代的 C_{6-14} 芳基(如任选被下列基团取代的 C_{6-14} 芳基: 卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、三氟甲基等, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基, C_{1-3} 亚烷二氧基, C_{1-6} 烷基-脲基等, 等),

(ix)任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基(如任选被下列基团取代的 C_{1-6} 烷氧基: 卤原子; 羟基; 氰基; 硝基; 羧基; 甲酰基; C_{1-6} 烷基-羰基; C_{1-6} 烷氧基-羰基; 氨基; 一或二- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基; 氨基甲酰基; C_{1-6} 烷基氨基甲酰基; C_{6-14} 芳基; C_{3-7} 环烷基; C_{7-16} 芳烷氧基; 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除了碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 其可以被 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烷基所取代; 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除了碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子, 其可以具有羧基或羰基; 及 C_{6-14} 芳基羰基等),

(x)取代的氧基(例如, 任选被取代的芳烷氧基(如 C_{7-16} 芳烷氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: 卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂

环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 5-至 8-员非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, C_{1-3} 亚烷基二氧基, 及 C_{6-14} 芳基, 等), 任选被取代的芳氧基(如 C_{6-14} 芳氧基, 其任选具有选自下列的取代基: 卤原子; 氰基; 羟基; 硝基; 羧基; 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基; 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基; 甲酰基; C_{1-6} 烷基-羰基; 氨基; 一或二- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷氧基羰基; 氨基甲酰基; 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 其具有羟基或 C_{1-6} 烷氧基; 氨基-磺酰基氨基, 其任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基; 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子等的杂原子, 如苯氧基、萘氧基等, 等), 氨基羰氧基, 一或二-烷基氨基-羰氧基(例如一或二- C_{1-6} 烷基氨基-羰氧基, 如甲基氨基羰氧基、乙基氨基羰氧基、二甲基氨基羰氧基、二乙基氨基-羰氧基等, 等), 甲酰氧基, 烷基羰氧基(例如 C_{1-6} 烷基-羰氧基, 如乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基等, 等), 一或二- C_{1-6} 烷基氨基-硫代羰基氧基, 杂环-氧基(该杂环基为例如 3-至 12-员、优选 5-或 6-员的芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 如咪唑基、噻吩基、吡咯基等, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等),

(xi)羧基,

(xii)任选被取代的羰基(例如, 烷氧基-羰基(如 C_{1-6} 烷氧基-羰基, 譬如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 丁氧基羰基, 异丁氧基羰基等, 等), 芳烷氧基-羰基(例如, C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 如苄氧基羰基等, 等), 芳氧基-羰基(例如, C_{6-14} 芳氧基-羰基, 如苯氧基羰基等, 等), 任选被 C_{6-14} 芳氧基取代的烷基羰基(例如, C_{1-6} 烷基-羰基, 如甲基羰基, 乙基羰基, 丁基羰基等, 等), 环烷基羰基(例如, C_{3-8} 环烷基-羰基, 如环戊基羰基, 环己基羰基等, 等), 芳基-羰基(例如, C_{6-14} 芳基-羰基, 如苯甲酰基等, 等), 芳烷基-羰基(例如, C_{7-16} 芳烷基-羰基, 如苄基羰基等, 等), C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷基-羰基, 5-或 6-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子-羰基, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子-

羰基, C_{1-6} 烷氧基-5-或 6-员芳香性杂环, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子-羰基, C_{1-6} 烷氧基-5-至 8-员非芳香性杂环, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子-羰基),

(xiii) 任选被取代的氨基(例如, 氨基, 硫代氨基, 一或二-烷基-氨基(例如, 一或二- C_{1-6} 烷基-氨基如甲基氨基, 乙基氨基, 丙基氨基, 丁基氨基, 二乙基氨基, 二丁基氨基等), 任选被羰基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的一或二-芳烷基-氨基(例如, 一或二- C_{7-16} 芳烷基-氨基, 如苄基氨基等)等),

(xiv) 巯基(thio group),

(xv) 具有取代基的巯基(例如, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基巯基, C_{7-16} 芳烷基巯基, 5-至 8-员芳香性杂环-巯基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 一或二- C_{1-6} 烷基羰基-巯基),

(xvi) 任选被取代的磺酰基(例如, C_{1-6} 烷基磺酰基(例如, C_{1-6} 烷基磺酰基, 如甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基等, 等), 环烷基磺酰基(例如, C_{3-8} 环烷基磺酰基, 如环戊基磺酰基, 环己基磺酰基等, 等), 芳基磺酰基(例如, C_{6-14} 芳基磺酰基, 如苯基磺酰基, 萘基磺酰基等, 等), 芳烷基磺酰基(例如, C_{7-15} 芳烷基磺酰基, 如苄基磺酰基等, 等)),

(xvii) 任选被取代的(例如, 任选被选自下列的取代基取代: 卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、三氟甲基等, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基, 氨基, C_{1-6} 烷基氨基, C_{6-14} 芳基, C_{1-3} 亚烷二氧基, 任选被卤原子取代的 C_{6-14} 芳氧基等, 等)5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子(包括 5-至 8-员的环状氨基, 其除氮原子之外任选包含 1~3 个选自硫原子、氧原子等的杂原子, 例如, 吡咯烷基, 四氢吡喃基, 四氢噻吩基, 哌啶基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基等),

(xviii) 任选被取代的(例如, 任选被选自下列的取代基取代: 卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、三氟甲基等, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-

羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基, 氨甲酰基, C_{1-6} 烷基氨甲酰基, C_{6-14} 芳基, C_{1-3} 亚烷二氧基, 任选被卤原子取代的 C_{6-14} 芳氧基等, 等)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子(例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 1,2,3-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基, 1,3,4-噁二唑基, 呋咱基, 1,2,3-噻二唑基, 1,2,4-噻二唑基, 1,3,4-噻二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,2,4-三唑基, 四唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基等),

(xix)任选被取代的(例如, 任选被选自下列的取代基取代: (1)任选卤代的 C_{1-6} 烷基, (2)任选卤代的 C_{3-8} 环烷基, 及(3)任选被取代的 C_{6-14} 芳基(例如任选被前述(viii)的任选被取代的 C_{6-14} 芳基所取代)脲基,

(xx)氧代基等。

作为环 A (环 A')所示“任选被取代的含氮杂环”可具有的优选取代基, 例如, 可以提及:

(i)卤原子,

(ii)氰基,

(iii)羟基,

(iv)硝基,

(v)任选被取代的氨基(一或二- C_{1-6} 烷基氨基, 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{7-16} 芳烷基氨基, 任选被 C_{6-14} 芳氧基取代的 C_{1-6} 烷基-羰基氨基, 及 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基等),

(vi)任选被取代的烷基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 等),

(vii)任选被取代的 C_{6-14} 芳基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 等),

(viii)任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基: 卤原子, 羟基, C_{3-7} 环烷基, C_{7-16} 芳烷基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除了碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧

原子的杂原子,其可以具有羧基,以及 C₆₋₁₄ 芳基羰基,等),

(ix)任选被取代的芳烷氧基(例如,任选被选自下列的取代基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基:卤原子,氰基,羧基,任选具有羧基的 C₁₋₆ 烷基,任选具有羧基的 C₁₋₆ 烷氧基,氨基, C₁₋₆ 烷氧基羰基,氨基甲酰基,5-至 8-员芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,任选具有 C₁₋₆ 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基,及 5-至 8-员非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等),

(x)硫基,

(xi)任选卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基,

(xii)C₇₋₁₆ 芳烷基硫基,

(xiii)5-至 8-员芳香性杂环-硫基,所述芳香性杂环除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xiv)一或二-C₁₋₆ 烷基羰基-硫基

(xv)C₁₋₆ 烷基磺酰基,

(xvi)氨基甲酰基,

(xvii)一或二-C₁₋₆ 烷基氨基-硫代羰基氧基,

(xviii)5-至 8-员非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,

(xix)5-至 8-员芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,等等。

环 A(环 A')任选具有的更优选的取代基的实例包括,卤原子,任选被取代的 C₁₋₆ 烷基(例如任选被选自下列的取代基取代的 C₁₋₆ 烷基:卤原子, C₁₋₆ 烷氧基,及 5-至 8-员非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子),任选卤代的 C₁₋₆ 烷氧基,一或二-C₁₋₆ 烷基氨基,任选卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基,硝基,氰基等。

其中,特别优选 1~3 个选自卤原子,任选卤代的 C₁₋₆ 烷基,及任选卤代的 C₁₋₆ 烷氧基等的取代基。

环 A(环 A')的取代基可以位于该环上任何可取代的位置,当存在两个或多个取代基时,该取代基可以相同或相异,其数目可以为约 0~4。优选取代基的数目为 0~3 个。

当环 A 具有氮原子时,其可以形成季铵盐,例如,可以与阴离子如卤

素离子(如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 等), 硫酸根离子, 氢氧根离子等成盐。

(2) “环 B (环 B’)”

环 B 为任选被取代的单环碳环或任选被取代的单环杂环, 环 B’为任选被取代的碳环或任选被取代的杂环。

作为环 B 所示的“单环碳环(包含碳原子的单环烃)”, 例如, 可以提及 3-至 10-员、优选 5-至 9-员的单环烃, 特别优选 5-或 6-员的单环烃等, 具体地使用, 例如, 苯, C_{3-10} 环烷烃(例如, 环丙烷, 环丁烷, 环戊烷, 环己烷, 环庚烷, 环辛烷等), C_{4-10} 环烯烃(例如, 环丁烯, 环戊烯, 环己烯, 环庚烯, 环庚二烯, 环辛烯等)等。其中, 作为环 B 的实例优选 6-员单环碳环, 如苯、环己烷等, 特别优选苯环。

作为环 B’所示的“碳环(包含碳原子的环状烃)”的实例, 可以提及 3-至 14-员的环烃等, 具体地可以使用, 例如, C_{6-14} 芳环, C_{3-10} 环烷烃(例如, 环丙烷, 环丁烷, 环戊烷, 环己烷, 环庚烷, 环辛烷等), C_{4-10} 环烯烃(例如, 环丁烯, 环戊烯, 环己烯, 环庚烯, 环庚二烯, 环辛烯等)等。

特别地, 除了前述的单环碳环以外, 还可以使用茚, 萘, 蒽, 芴, 菲, 及其衍生物(例如其(部分)水合物等)等。

作为环 B 所示的“单环杂环”的实例, 可以提及 3-至 9-员的单环杂环, 其除了碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子、氧原子等的杂原子, 优选 5-至 9-员的单环杂环, 更优选 5-或 6-员的单环杂环, 特别优选 5-或 6-员的单环芳香性杂环。具体地, 可以提及例如, 吡啶, 吡嗪, 嘧啶, 哒嗪, 吡咯, 咪唑, 吡唑, 三唑, 吡咯烷, 咪唑啉, 咪唑烷, 哌啶, 哌嗪, 三嗪, 四氢吡啶, 二氢吡啶, 四氢吡嗪, 四氢嘧啶, 四氢哒嗪, 吡咯啉 (二氢吡咯), 吡唑啉(二氢吡唑), 六氢嘧啶, 六氢哒嗪, 噻唑, 异噻唑, 噁唑, 异噁唑, 噁唑啉, 噁唑烷, 吗啉, 噻唑啉 (二氢噻唑), 异噻唑烷(二氢异噻唑), 异噁唑啉 (二氢异噁唑), 噻唑烷(四氢噻唑), 异噻唑烷(四氢异噻唑), 异噁唑烷(四氢异噁唑), 呋喃, 噻吩, 吡喃, 二噁烷, 二氢吡喃, 二氢噻吩, 二氢呋喃, 四氢噻吩, 四氢呋喃, 四氢吡喃等。

作为优选单环杂环的实例, 可以提及(i)6-员的单环含氮杂环, 其除了碳原子之外还包含 1 或 2 个氮原子(如吡啶、吡嗪环等)或者(ii)5-员的单环含硫杂环, 其除了碳原子之外还包含一个硫原子(例如噻吩环等)等, 优选噻吩环。

作为环 B’所示的“杂环”, 例如, 可以使用除碳原子之外还包含 1~3 个

选自氮原子、硫原子、氧原子等杂原子的 3-至 12-员杂环，具体地，除了前述的单环杂环之外还可以使用芳香性稠合杂环等。

作为芳香性稠合杂环基的实例，可以提及 8-至 12-员芳香性稠合杂环如苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，苯并咪唑，苯并噁唑，香豆素，喹啉，异喹啉，喹喔啉，喹唑啉，酞嗪，萘啶，吡啶，噻蒾，吩噻嗪，吩噻嗪，嘌呤，黄嘌呤，夹氧杂蒾，喋啶等(优选其中前述 5-或 6-员单环芳香性杂环与苯环稠合的杂环，或者其中两个相同或相异的前述 5-或 6-员单环芳香性杂环相互稠合的杂环)等。

作为环 B 所示的“单环碳环”和“单环杂环”，以及环 B' 所示的“碳环”和“杂环”任选具有的取代基，可以提及与前述环 A (环 A') 任选具有的取代基类似的那些取代基。

作为环 B (环 B') 所示“碳环或杂环”可具有的优选的取代基，可以提及

(i) 卤原子，

(ii) 氰基，

(iii) 羟基，

(iv) 硝基，

(v) 任选被取代的氨基(例如，(a) 一或二- C_{1-6} 烷基氨基，(b) 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{7-16} 芳烷基氨基，(c) 任选被 C_{6-14} 芳氧基取代的 C_{1-6} 烷基-羰基氨基，(d) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基，及(e) C_{7-16} 芳烷基-羰基氨基等)，

(vi) 任选被取代的烷基(例如，任选被下列基团取代的 C_{1-6} 烷基：(a) 卤原子，(b) C_{1-6} 烷氧基，(c) 选自 5-至 8-员非芳香性杂环基的取代基，其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，(d) 任选被羧基、 C_{1-6} 烷氧基-羰基、 C_{1-6} 烷基-氨基羰基、氰基、卤素或羧基- C_{1-6} 烷基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基，(e) 任选被羧基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基，(f) 任选被羧基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基，(g) 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基，(h) 任选被羟基- C_{1-6} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基-羰氧基，(i) $N-C_{1-6}$ 烷基- $N-C_{7-16}$ 芳烷基氨基，(j) $N-C_{1-6}$ 烷基-羰基- $N-C_{7-16}$ 芳烷基-氨基，(k) C_{7-16} 芳烷基硫基，(l) 叠氮基，(m) 氰基，(n) C_{1-6} 烷氧基-羰基，(o) 羟基等)，

(vii) 任选被取代的 C_{6-14} 芳基(例如，任选被下列基团取代的 C_{6-14} 芳基：卤原子， C_{1-6} 烷氧基，选自除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环基的取代基，羧基等)，

(viii)任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基: (a)卤原子, (b)羟基, (c) C_{3-7} 环烷基, (d) C_{7-16} 芳烷氧基, (e)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, (f)5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子并且可以具有羧基或碳基, 及(g) C_{6-14} 芳基羰基等),

(ix)任选被取代的芳烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基: 卤原子, 氰基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨基甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等),

(x)任选被取代的芳氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳氧基: (a)卤原子, (b)氰基, (c)羧基, (d)任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, (e)任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, (f)氨基, (g) C_{1-6} 烷氧基羰基, (h)氨基甲酰基, (i)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子并且可以具有羟基或 C_{1-6} 烷氧基, (j)任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及(k)5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等),

(xi)硫基,

(xii)任选卤代的 C_{1-6} 烷基硫基,

(xiii) C_{7-16} 芳烷基硫基,

(xiv)5-至 8-员芳香性杂环-硫基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xv)一或二- C_{1-6} 烷基羰基-硫基,

(xvi) C_{1-6} 烷基磺酰基,

(xvii)氨基甲酰基,

(xviii)一或二- C_{1-6} 烷基氨基-硫代羰基氧基,

(xix)5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子和氧原子的杂原子,

(xx)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、

硫原子和氧原子等的杂原子,

(xxi)任选被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{7-16} 芳烷基-氨甲酰基,

(xxii)氧代基等。

环 B 任选具有的更优选的取代基的实例包括卤原子, 任选被取代的 C_{1-6} 烷基(例如, 任选被下列基团取代的 C_{1-6} 烷基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, 选自 5-至 8-员非芳香性杂环基的取代基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基, 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基, 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基, 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基等), 任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, 硝基, 氰基, 任选被取代的芳烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基: 卤原子, 氰基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等), 任选被取代的芳氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳氧基: 卤原子, 氰基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等), 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, 任选被 C_{7-16} 芳烷基(其任选被羧基所取代)取代的氨甲酰基, 以及任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基等。

其中, 优选 1~3 个选自下列的取代基: 卤原子, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基, 被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, 被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基所取代的 C_{1-6} 烷基, 被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基, 被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, 任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基, 任选被取代的芳烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基: 卤原子, 氰基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子

的杂原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等), 任选被取代的芳氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳氧基: 卤原子, 氰基, 羧基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基, 氨基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 氨甲酰基, 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子等), 任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, 任选被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷基取代的氨甲酰基, 及任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基等。

特别优选 1~3 个选自下列的取代基: (1) C_{1-6} 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基所取代的 C_{1-6} 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (6)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, (9)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷基所取代的氨甲酰基, (10)被任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基, 及(11)卤原子等。

环 B 的取代基可以存在于环上的任何可取代的位置, 而且当存在两个或多个取代基时, 这些取代基可以相同或相异, 其数目可以为约 0~4。优选取代基的数目为约 0~3。

当环 B 具有氮原子时, 其可以形成季铵盐, 例如, 可以与诸如卤素离子(如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 等), 硫酸根离子, 氢氧根离子等阴离子形成盐。

(3) R^1 , R^2

R^1 和 R^2 各自为氢原子或任选被取代的烃基。

作为 R^1 或 R^2 所示“任选被取代的烃基”的“烃基”, 例如, 可以提及烷基, 链烯基, 炔基, 环烷基, 芳基等。优选烷基, 环烷基或芳基; 特别优选烷基。

作为“烷基”, 可以使用具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基, 例如, 具有 1~4 个碳原子的直链或支链烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基等。

作为“链烯基”, 例如, 可以使用具有 2~6 个碳原子的链烯基如乙烯基, 丙烯基, 异丙烯基, 丁烯基, 异丁烯基, 仲丁烯基等, 优选使用具有 2~4 个

碳原子的链烯基如乙烯基, 丙烯基, 异丙烯基等。

作为“炔基”, 例如, 可以使用具有 2~6 个碳原子的炔基如乙炔基, 丙炔基, 丁炔基, 异丁炔基等, 优选使用, 例如, 具有 2~4 个碳原子的炔基如乙炔基, 丙炔基等。

作为“环烷基”, 例如, 可以使用 C_{3-8} 环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基等, 优选使用, 例如, C_{3-6} 环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等。

作为“芳基”, 例如, 可以使用具有 6~14 个碳原子的芳基如苯基, 萘基, 蒽基, 菲基等, 优选使用, 例如, 具有 6~10 个碳原子的芳基如苯基, 萘基等。

作为 R^1 或 R^2 所示“烃基”任选具有的取代基, 可以具体地提及

(i) 卤原子,

(ii) 氰基,

(iii) 羟基,

(iv) 前述任选被取代的氨基(与前述环 A 所示“任选被取代的含氮杂环”任选具有的“任选被取代的氨基”相同),

(v) 前述任选被取代的烷基(与“任选被取代的含氮杂环”任选具有的“任选被取代的烷基”相同),

(vi) 前述任选被取代的芳烷氧基(与“任选被取代的含氮杂环”任选具有的“任选被取代的芳烷氧基”相同),

(vii) 前述任选被取代的 C_{6-14} 芳基(与前述环 A 所示“任选被取代的含氮杂环”任选具有的“任选被取代的 C_{6-14} 芳基”相同),

(viii) 前述任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基(与前述环 A 所示“任选被取代的含氮杂环”任选具有的“任选被取代的 C_{1-6} 烷氧基”相同),

(ix) 硫基,

(x) C_{1-6} 烷基硫基,

(xi) C_{7-16} 芳烷基硫基,

(xii) 5-至 8-员芳香性杂环-硫基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xiii) C_{1-6} 烷基磺酰基,

(xiv) 氨基甲酰基,

(xv)一或二- C_{1-6} 烷基氨基-硫代羰基氧基,

(xvi)前述一或二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基-硫基,

(xvii)硝基,

(xviii)羧基,

(xix) C_{1-6} 烷氧基-羰基, 及

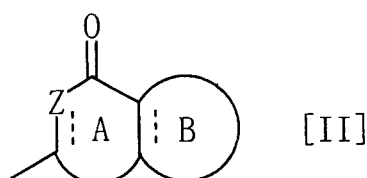
(xx) C_{1-6} 烷基-羰基等。

作为 R^1 和 R^2 , 各自优选为氢原子或任选被取代的低级烷基。

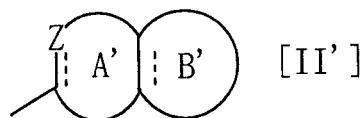
作为“任选被取代的低级烷基”, 例如, 可以使用 C_{1-6} 烷基(例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基)等, 其任选被前述“任选被取代的烷基”的取代基所取代。

作为 R^1 和 R^2 , 特别优选氢原子。

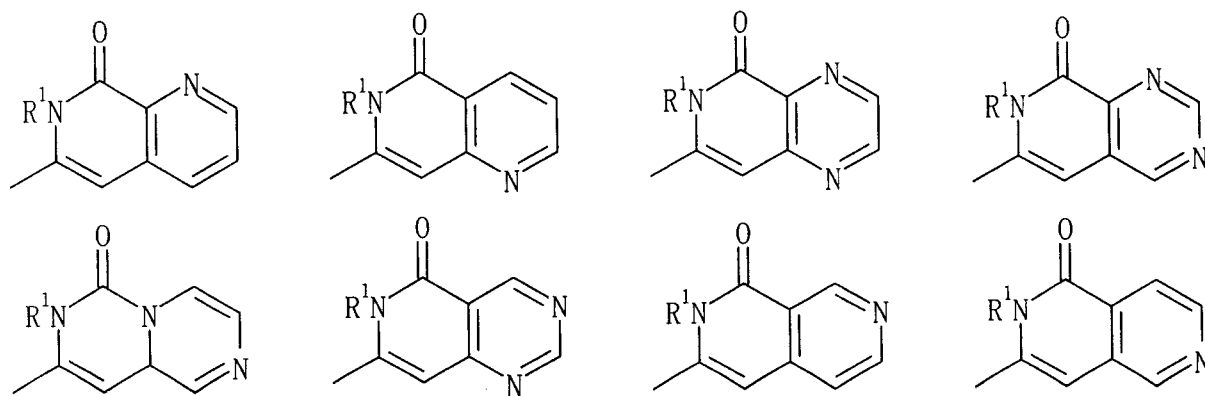
作为与前述环 A 和环 B 相关的下式所示的部分结构

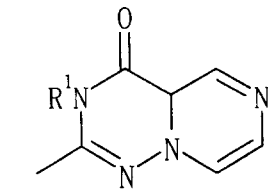
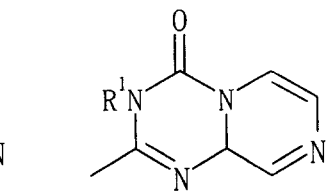
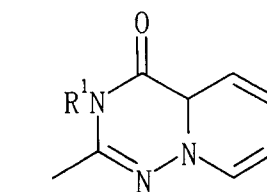
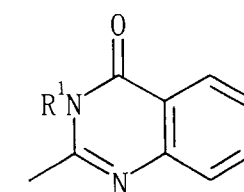
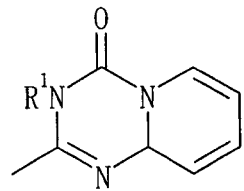
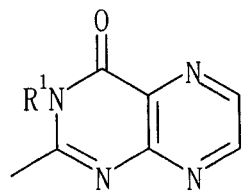
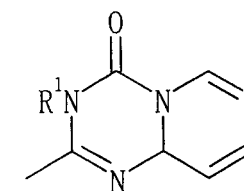
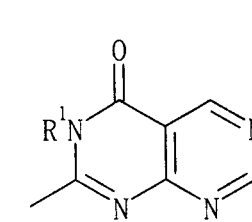
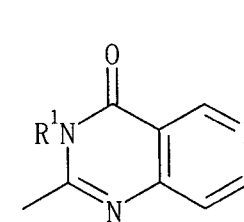
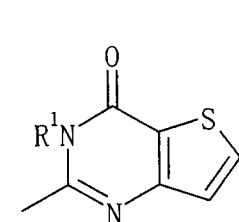
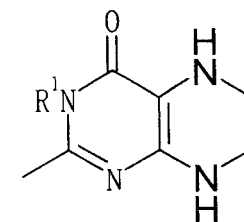
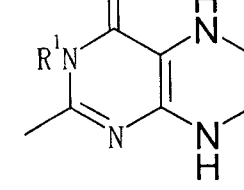
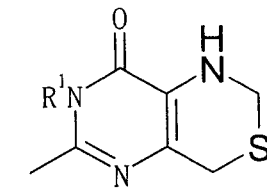
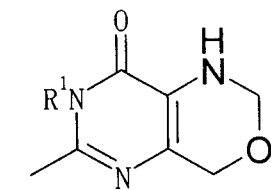
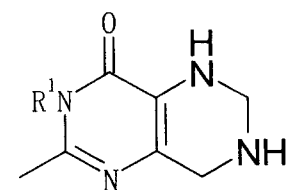
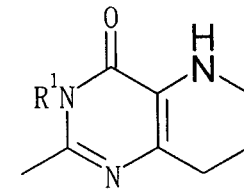
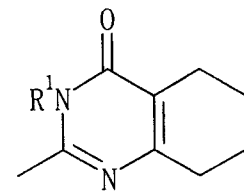
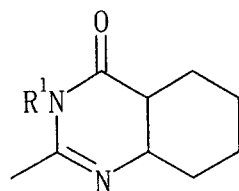
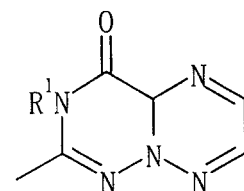
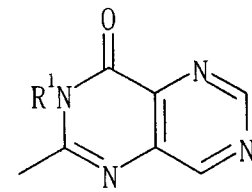
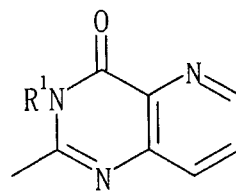
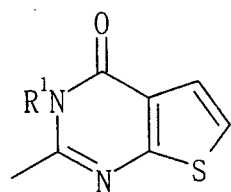
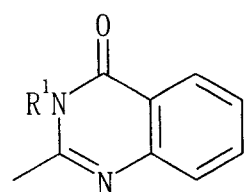
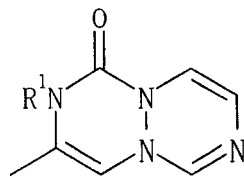
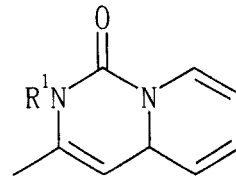
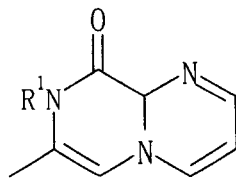
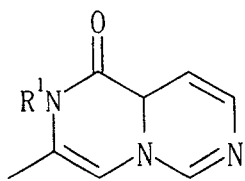
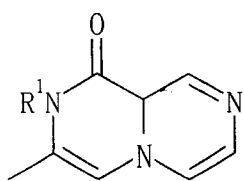


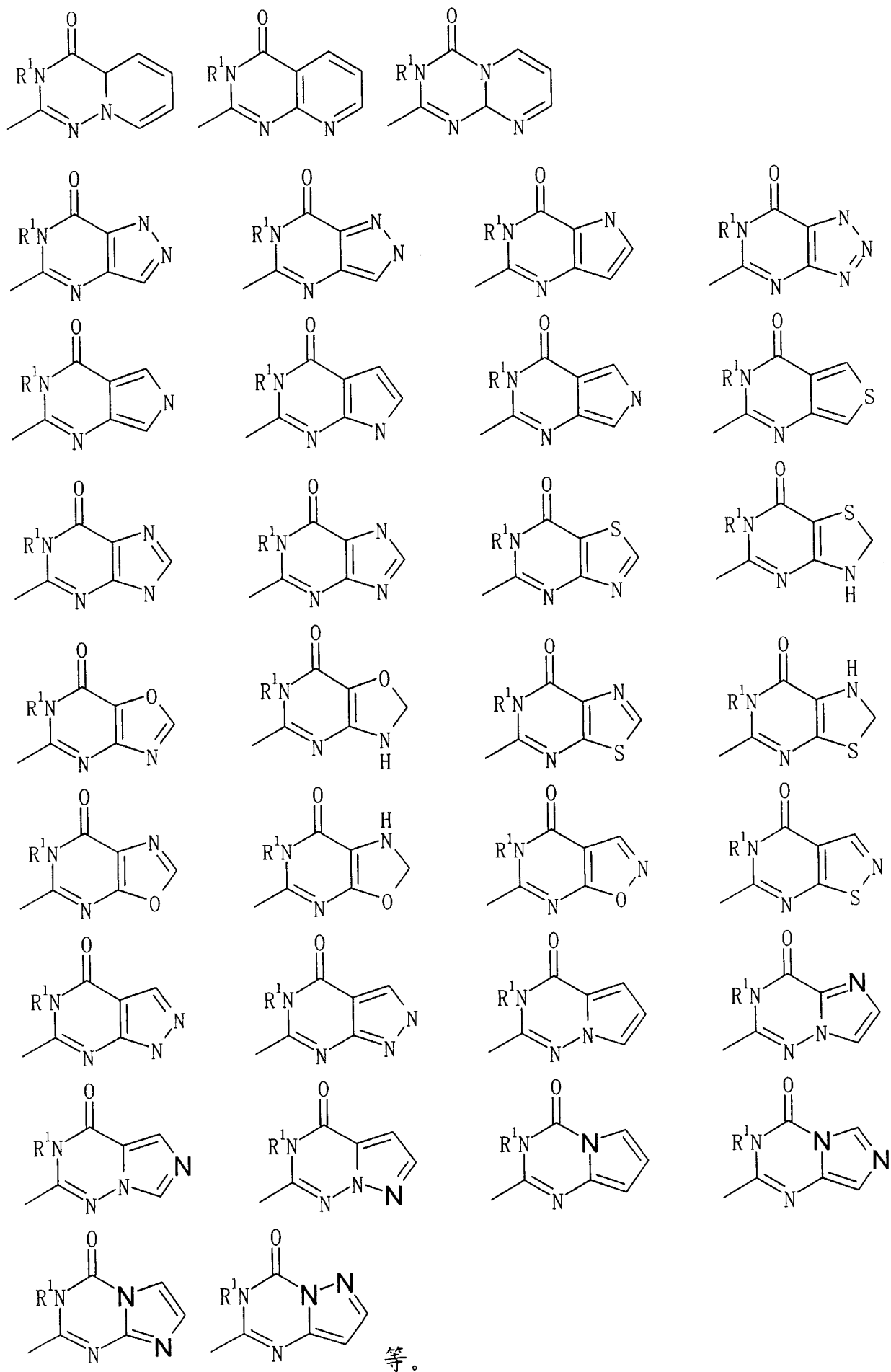
或者与前述环 A' 和环 B' 相关的下式所示的部分结构



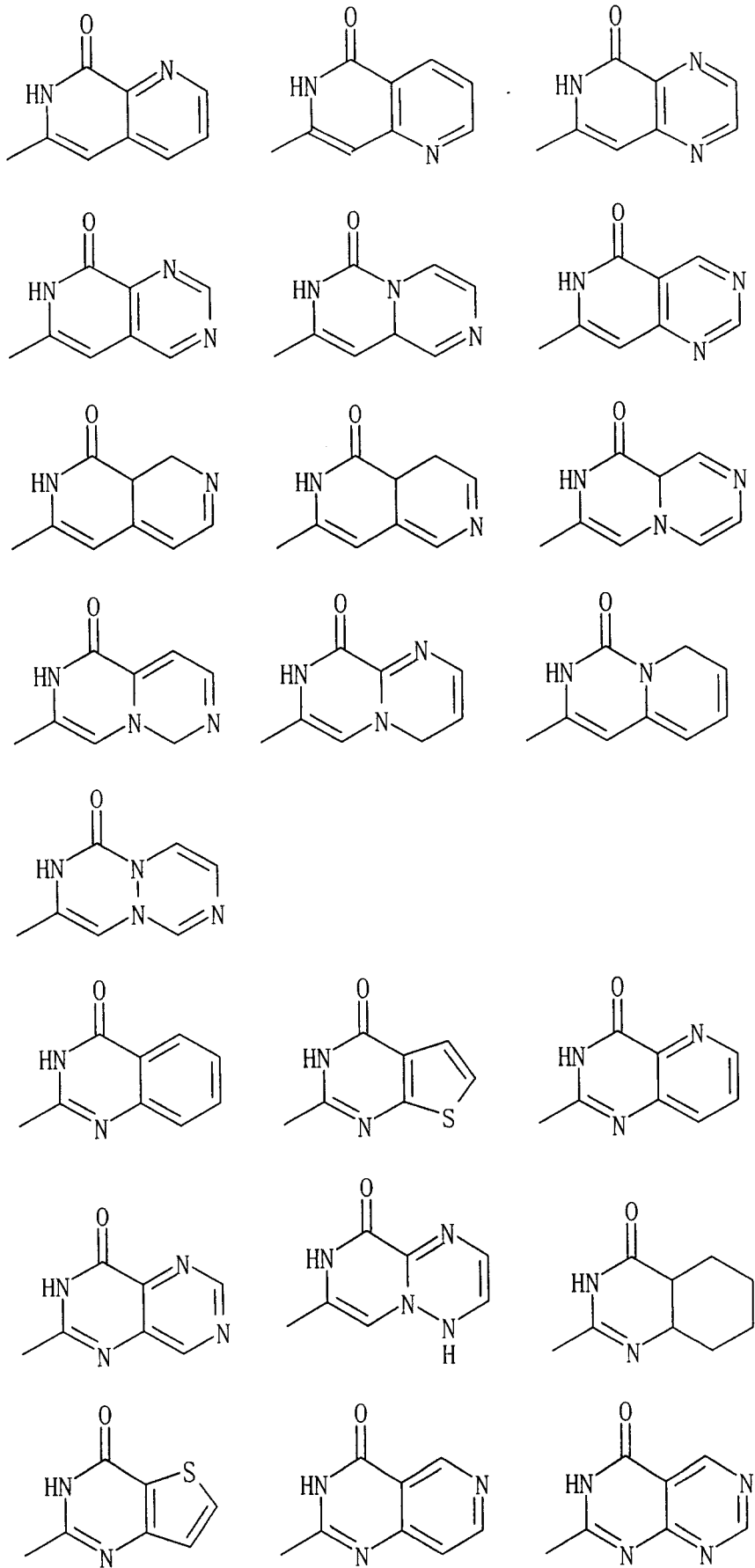
可以使用其中前述环 A、环 B 与 Z 的前述优选实施方案组合起来的部分结构, 或者其中前述环 A'、环 B' 与 Z 的前述优选实施方案组合起来的部分结构。特别优选

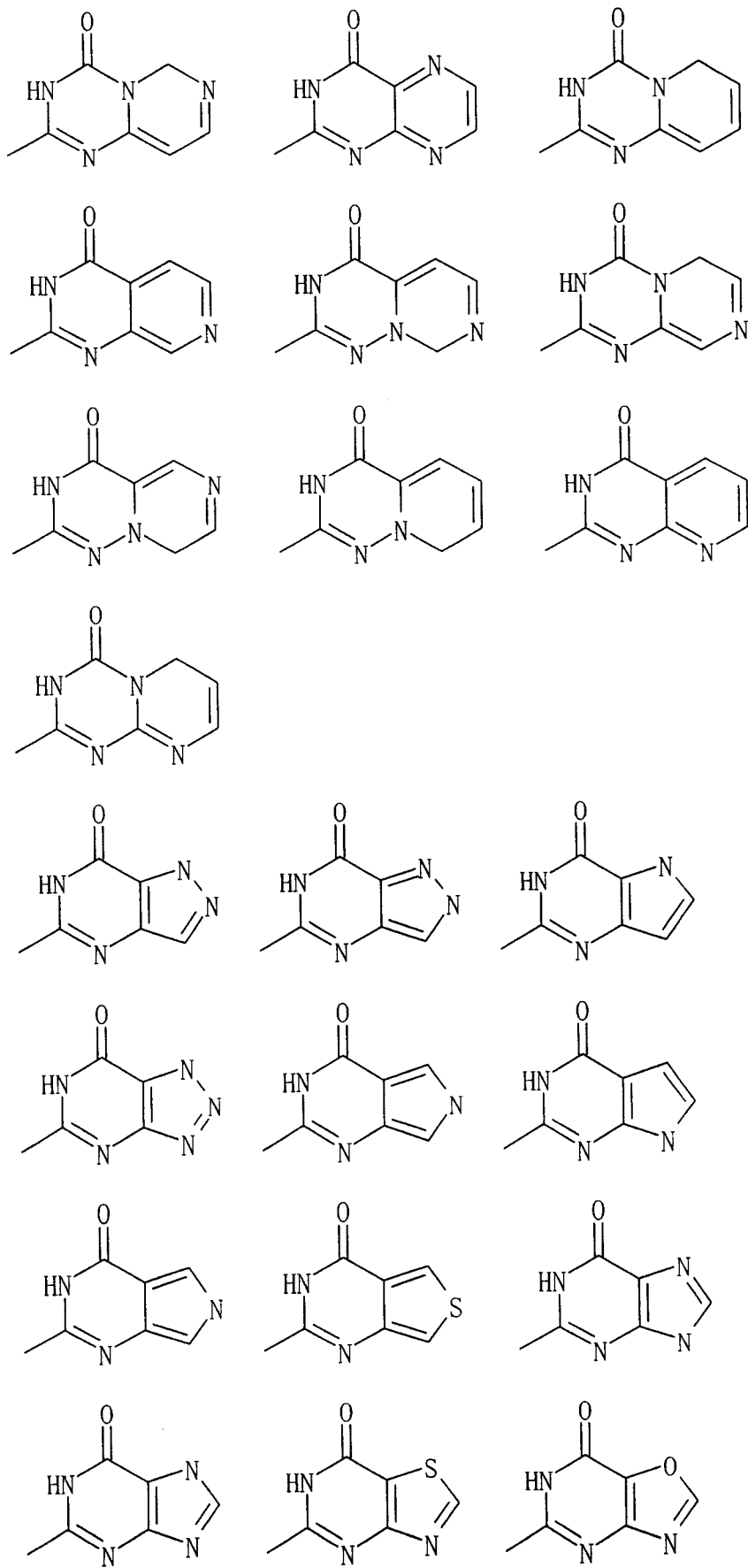


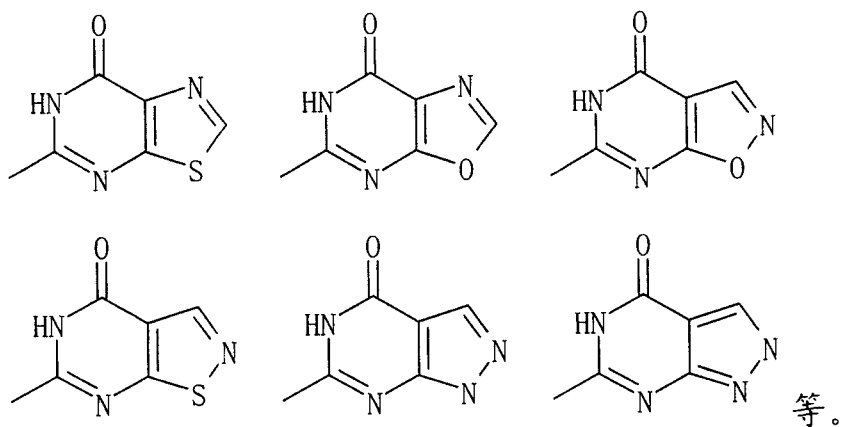




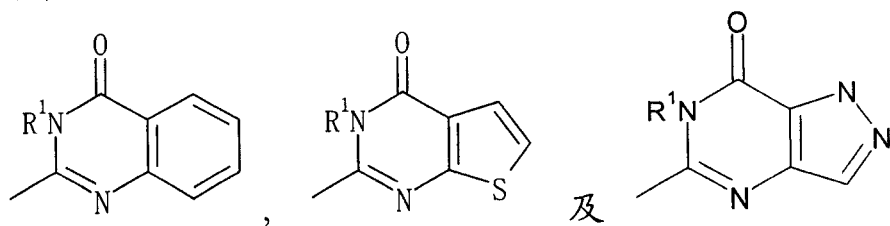
更具体地，优选



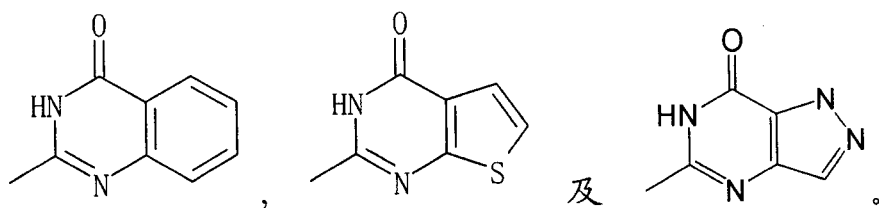




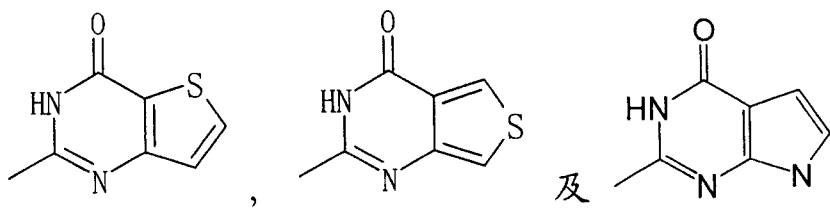
其中，优选



式中 R^1 为氢原子或任选被取代的烃基，特别优选

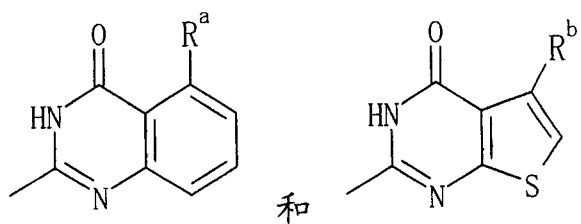


另外，



也是优选的实施方案。

作为特别优选的实施方案，可以提及

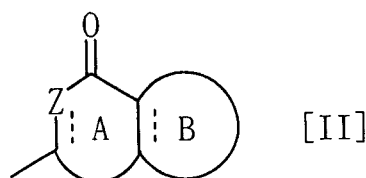


式中 R^a 和 R^b 各自为(1) C_{1-6} 烷基, (2)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (3)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基氨基羰基所取代的 C_{1-6} 烷基, (4)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基所取代的 C_{1-6} 烷基, (5)被任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代的 C_{1-6} 烷基, (6)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳氧基, (7)任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基, (8)任选被羧基取代的 C_{6-14} 芳基, (9)被任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷基所取代的氨甲酰基, 或者(10)任选被 C_{7-16} 芳烷基-羰基取代的氨基。

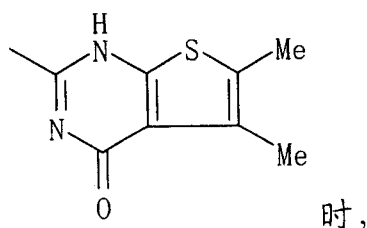
(4) “X”和“Y”

X 为任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基, Y 为化学键或任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基。

当式[I]中下式所示的部分结构



为



X 为任选被取代的具有 1、3 或 4 个碳原子的间隔基。

作为 X 或 Y 中所包含的元素, 除碳原子之外, 可以提及选自氮原子、硫原子、氧原子等的杂原子。作为化学键的类型, 除了单键之外, 还可以提及双键和叁键。

作为 X 和 Y 所示“任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基”的“具有 1~6 个原子的间隔基”的具体实例, 可以提及脂肪烃基所示的 $-(CR_{X1}R_{X2})_w-$ (对于“X”或“Y”而言, 式中 R_{X1} 和 R_{X2} 相同或相异且各自为氢原子或者相同或相异的取代基, 及 w 为 1~6 的整数), 除碳原子之外还包含选自氮原子、硫原子和氧原子的任何结合形式如 $-NR_{X1}-$, $-S-$, $-O-$, $-NR_{X1}CO-$, $-CONR_{X1}-$, $-CR_{X1}R_{X2}S-$, $-SCR_{X1}R_{X2}-$, $-OCR_{X1}R_{X2}-$, $-CR_{X1}R_{X2}O-$, $-NR_{X1}NR_{X2}-$,

$-\text{CR}_{\text{X}1}\text{R}_{\text{X}2}\text{CR}_{\text{X}3}\text{R}_{\text{X}4}-$, $-\text{NR}_{\text{X}1}\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{\text{X}1}-$, $-\text{CR}_{\text{X}1}\text{CO}-$, $-\text{COCR}_{\text{X}1}-$,
 $-\text{NR}_{\text{X}1}\text{CR}_{\text{X}2}\text{CR}_{\text{X}3}\text{NR}_{\text{X}4}-$, $-\text{CR}_{\text{X}1}\text{CO}\text{NR}_{\text{X}2}\text{NR}_{\text{X}3}-$, $-\text{NR}_{\text{X}1}\text{CR}_{\text{X}2}\text{CR}_{\text{X}3}\text{NR}_{\text{X}4}-$,
 $-\text{NR}_{\text{X}1}\text{NR}_{\text{X}2}\text{CSNR}_{\text{X}3}-$, $-\text{NR}_{\text{X}1}\text{NR}_{\text{X}2}\text{CONR}_{\text{X}3}-$, $-\text{R}_{\text{X}1}\text{C}=\text{CR}_{\text{X}2}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{CR}_{\text{X}1}=\text{N}-$,
 $-\text{N}=\text{CR}_{\text{X}1}-$, $-\text{NR}_{\text{X}1}-\text{N}=\text{CR}_{\text{X}2}-$, $-\text{NR}_{\text{X}1}-\text{NR}_{\text{X}2}-\text{CO}-\text{CR}_{\text{X}3}=\text{CR}_{\text{X}4}-$, $-\text{N}=\text{NCOCR}_{\text{X}1}\text{R}_{\text{X}2}-$,
 $-\text{N}=\text{NCSCR}_{\text{X}1}\text{R}_{\text{X}2}-$, $-\text{N}=\text{NCOCR}_{\text{X}1}\text{R}_{\text{X}2}-$, $-\text{N}=\text{NCONR}_{\text{X}1}-$, $-\text{N}=\text{NCSNR}_{\text{X}1}-$ 等,
 或者它们的任意组合(式中 $\text{R}_{\text{X}3}$ 和 $\text{R}_{\text{X}4}$ 如前述 $\text{R}_{\text{X}1}$ 和 $\text{R}_{\text{X}2}$ 的定义一样)。

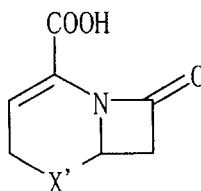
作为 $\text{R}_{\text{X}1}\text{--R}_{\text{X}4}$ 所示的“取代基”,可以提及与前述 R^1 等所示“任选被取代的烃基”的“取代基”类似的那些取代基,以及氧代基,硫代基等。

作为 X 或 Y 所示“任选被取代的具有 1~6 个原子的间隔基”的“取代基”,例如,可以提及那些与前述 R^1 等所示“任选被取代的烃基”的“取代基”类似的取代基,以及氧代基,硫代基等。当存在取代基时,该取代基优选为 1 或 2 个选自下列的取代基: (1)卤原子, (2) C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基,其任选被 1 或 2 个选自 i) 卤原子、ii) C_{1-6} 烷氧基、iii) 硝基、iv) 氰基、v) 羟基、vi) 氨基、vii) 一或二- C_{1-6} 烷基氨基、viii) 羧基、ix) C_{1-6} 烷氧基-羰基和 x) C_{1-6} 烷基-羰基的取代基所取代, (3) 硝基, (4) 氰基, (5) 羟基, (6) 氨基, (7) 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, (8) 羧基, (9) C_{1-6} 烷氧基-羰基, 及 (10) C_{1-6} 烷基-羰基等, 或者氧代基或硫代基。

在所述的这些 X 或 Y 中, 例如, 优选任选被取代的前述式 $-(\text{CH}_2)_n\text{--X}^1\text{--}(\text{CH}_2)_m-$ [X^1 为 O、 NR^3 (R^3 为氢原子或任选被取代的低级烷基)、 SO_2 或 CH_2 , n 和 m 各自为 0~3 的整数, $n+m<6$] 所示的间隔基, 或者任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基。其中, 特别优选任选被取代的 C_{1-6} 亚烷基(特别是亚甲基), 及未取代的 C_{1-6} 亚烷基(特别是亚甲基)。

(5) “环 C (环 C’)”

环 C 为 (1) 任选被取代的碳环或者 (2) 任选被取代的杂环, 但是下式所示的环除外

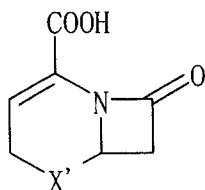


(X' 为 S、O、SO 或 CH_2), 及环 C' 为任选被取代的碳环或杂环。

作为环 C 或环 C' 所示的“碳环”, 可以使用那些与前述作为环 B' 所示“碳环”而例举的相类似的碳环。其中, 优选 6-员碳环如苯环、环己烯环等, 特

别优选苯环等。

作为环 C 所示的“杂环”，例如，可以使用 3-至 12-员的杂环，其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、硫原子、氧原子等的杂原子(具体地为作为环 B'而例举的单环杂环、芳香性稠合杂环)；特别是 3-至 9-员、优选 5-至 9-员、更优选 5-或 6-员的杂环，其除碳原子之外还包含 1~3 个氮原子，并且为除下式所示之外的环



(X'为 S、O、SO 或 CH₂)。具体地，可以提及吡啶，吡嗪，嘧啶，哒嗪，吡咯，咪唑，吡唑，三唑，吡咯烷，咪唑啉，咪唑烷，哌啶，哌嗪，三嗪，四氢吡啶，二氢吡啶，四氢吡嗪，四氢嘧啶，四氢哒嗪，二氢吡咯，二氢咪唑，二氢吡唑，六氢嘧啶，六氢哒嗪，噻唑，异噻唑，噁唑，异噁唑，噁唑啉，噁唑烷，噻嗪，噁嗪，吗啉，二氢噻唑，二氢异噻唑，二氢噁唑，二氢异噁唑，四氢噻唑，四氢异噻唑，四氢噁唑，四氢异噁唑，呋喃，噻吩，吡喃，二噁烷，二氢吡喃，二氢噻吩，二氢呋喃，四氢噻吩，四氢呋喃，四氢吡喃，苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，苯并咪唑，苯并噁唑，香豆素，喹啉，异喹啉，喹喔啉，喹唑啉，酞嗪，茶啉，吡啶，噻蒎，吩噻嗪，吩噻嗪，嘌呤，黄嘌呤，夹氧杂蒎，喋啶等。

作为环 C'所示的“杂环”，可以使用那些与前述环 B 所示“杂环”相类似的杂环。

在上述那些环 C 或环 C'中，例如，可以提及(i)6-员的含氮杂环，其除碳原子之外还包含 1 或 2 个氮原子(如吡啶、吡嗪环等)，或者(ii)5-员的芳香性含硫杂环，其除了碳原子之外还包含一个硫原子(如噻吩环等)等，特别优选吡啶环。

作为环 C(环 C')可具有的取代基，可以使用那些与前述环 A(环 A')任选具有的取代基相类似的取代基。其中，优选

- (i)卤原子，
- (ii)氰基，
- (iii)甲酰基，

(vi) 任选被取代的氨基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的氨基: 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基-羰基(如乙酰基、丙酰基、丁酰基等), C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基(如乙氧基羰基等), C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷基-羰基, 及 5-至 8-员除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的非芳香性杂环-羰基; 被烷基一或二-取代的氨基(例如, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基等(特别是一或二- C_{1-4} 烷基氨基); 甲酰基氨基, 嘧啶基甲基氨基等), 环状氨基(例如, 除氮原子外任选包含 1~3 个选自氧原子、硫原子等杂原子的 5-至 8-员环状氨基(如吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉代等)等), 芳基-羰基氨基(例如, C_{6-14} 芳基-羰基氨基如苯甲酰基氨基等, 等), 烷基磺酰基氨基(例如, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基如甲基磺酰基氨基, 乙基磺酰基氨基, 丙基磺酰基氨基等, 等),

(v) 任选被取代的烷基(例如, 任选被下列基团取代的烷基或环烷基: 卤原子, 氨基, 烷基氨基, 羧基, 烷氧基羰基, 羟基, 芳基, 烷氧基, 芳烷氧基, 烷基羰基氨基, 烷氧基羰基氨基, 烷基羰氧基, 杂环基, 烷基磺酰基氨基, 脒基, 烷基脒基, 及杂环-羰基氨基等, 等),

更具体地为

(a) 具有 1~6 个碳原子的直链或支链烷基如甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基等, 或者环烷基(例如, C_{3-8} 环烷基如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基等, 等),

(b) 卤代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基(例如, 氯甲基, 二氟甲基, 三氟甲基, 三氟甲基, 2-溴乙基, 2,2,2-三氟乙基, 3,3,3-三氟丙基等),

(c) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自被氨基取代(例如, 氨基甲基, 2-氨基乙基等),

(d) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自被一或二- C_{1-6} 烷基氨基取代(例如, 甲基氨基甲基, 二甲基氨基甲基, 2-甲基氨基乙基, 2-二甲基氨基乙基等),

(e) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自被羧基取代(例如, 羧基甲基, 羧基乙基等),

(f) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自被 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代(例如, 甲氧基羰基乙基, 乙氧基羰基乙基, 叔丁氧基羰基甲基等),

(g) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基, 各自被羟基取代(例如, 羟基甲基, 羟

基乙基等),

(h)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₆₋₁₄芳基取代(例如,苄基等),

(i)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷氧基取代,

(j)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₇₋₁₆芳烷氧基(例如,苄氧基甲基等),

(k)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷基-羰基氨基取代(例如,乙酰基氨基甲基,乙酰基氨基乙基等),

(l)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷氧基-羰基氨基取代(例如,乙氧基羰基氨基乙基,叔丁氧基羰基氨基乙基等),

(m)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷基-羰氧基取代(例如,乙酰氧基甲基等),

(n)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被杂环基(例如,包含1或2个选自氧原子、硫原子和氮原子的杂原子的5-或6-员芳香性杂环基,如呋喃基、噻吩基、吡咯基等)取代(例如,2-呋喃基甲基等),

(o)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷基磺酰基氨基取代,

(p)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被脲基取代,

(q)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被 C₁₋₆烷基-脲基取代,

(r)C₁₋₆烷基或 C₃₋₈环烷基,各自被杂环基(例如,3-至12-员、优选5-或6-员的芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,如呋喃基、噻吩基、吡咯基等,5-至8-员的非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子)-羰基氨基等取代,

(vi)任选被取代的芳基(例如,任选被选自下列的取代基取代的 C₆₋₁₄芳基:卤原子,任选具有 C₁₋₆烷氧基-羰基的氨基, C₁₋₆烷氧基,羧基,任选卤代的 C₁₋₆烷基如甲基、乙基、三氟甲基等,及 C₁₋₆烷基-脲基),

(vii)任选被 C₁₋₆烷氧基取代的 C₇₋₁₆芳烷基,

(viii)任选被取代的烷氧基(例如,任选被选自下列的取代基取代的 C₁₋₆烷氧基:卤原子, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆烷氧基-羰基,羧基,5-至8-员芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子并任选被 C₁₋₆烷基取代,5-至8-员非芳香性杂环基,其除碳原子之外还包含1~3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,以及任选具有 C₁₋₆烷基的氮

甲酰基等),

(ix)芳氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳氧基: 卤原子和 C_{1-6} 烷氧基等), 芳烷基氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{7-16} 芳烷基氧基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-3} 亚烷基二氧基, 及 C_{6-14} 芳基等), 5-至 8-员的非芳香性杂环-氧基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 甲酰氧基, 氨基羰氧基, 一或二-烷基氨基-羰氧基(例如, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基-羰氧基如甲基氨基羰氧基, 乙基氨基羰氧基, 二甲基氨基羰氧基, 二乙基氨基-羰氧基等, 等), 烷基羰氧基(例如, C_{1-6} 烷基-羰氧基如乙酰氧基, 丙酰氧基, 丁酰氧基等, 等), 它们各自任选被取代,

(x)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 其任选被任选被卤原子取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代(例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 1,2,3-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基, 1,3,4-噁二唑基, 呋咱基, 1,2,3-噻二唑基, 1,2,4-噻二唑基, 1,3,4-噻二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,2,4-三唑基, 四唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基等),

(xi)任选被取代的 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子(其任选被选自例如下列的取代基所取代: 卤原子, 氰基, 羟基, 硝基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基, 5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基如甲基、乙基、三氟甲基等, 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 氨基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基氨基, 氨基甲酰基, C_{1-6} 烷基氨基甲酰基, C_{6-14} 芳基, C_{1-3} 亚烷基二氧基, 任选被卤原子取代的 C_{6-14} 芳氧基等, 等)(例如, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 哌啶基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基等),

(xii)任选被取代的硫基(例如, 任选卤代的烷基硫基(例如, 任选被诸如氟、氯等卤原子取代的 C_{1-6} 烷基硫基, 如甲基硫基, 二氟甲基硫基, 三氟甲基硫基, 乙基硫基, 丙基硫基, 异丙基硫基, 丁基硫基等(特别是 C_{1-4} 烷基硫基)等)),

(xiii)羧基,

(xiv)任选被取代的羰基(例如, 烷氧基-羰基(例如 C_{1-6} 烷氧基-羰基, 如甲氧基羰基, 乙氧基羰基, 丙氧基羰基, 丁氧基羰基, 异丁氧基羰基等, 等),

芳烷氧基-羰基(例如 C_{7-16} 芳烷氧基-羰基, 如苄氧基羰基等, 等), 芳氧基-羰基(例如 C_{6-14} 芳氧基-羰基, 如苯氧基羰基等, 等), 烷基羰基(例如 C_{1-6} 烷基-羰基, 如甲基羰基, 乙基羰基, 丁基羰基等, 等), 环烷基羰基(例如 C_{3-8} 环烷基-羰基, 如环戊基羰基, 环己基羰基等, 等), 芳基-羰基(例如 C_{6-14} 芳基-羰基, 如苯甲酰基等, 等),

(xv)任选被取代的氨基甲酰基(例如, 硫代氨基甲酰基, 一或二-烷基-氨基甲酰基(例如一或二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 如甲基氨基甲酰基, 乙基氨基甲酰基, 丙基氨基甲酰基, 丁基氨基甲酰基, 二乙基氨基甲酰基, 二丁基氨基甲酰基等, 等)),

(xvi)任选被取代的磺酰基(例如, 烷基磺酰基(例如 C_{1-6} 烷基磺酰基, 如甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基等, 等), 环烷基磺酰基(例如 C_{3-8} 环烷基磺酰基, 如环戊基磺酰基, 环己基磺酰基等, 等), 芳基磺酰基(例如 C_{6-14} 芳基磺酰基, 如苯基磺酰基, 萘基磺酰基等, 等), 芳烷基磺酰基(例如 C_{7-15} 芳烷基磺酰基, 如苄基磺酰基等, 等)),

(xvii) C_{1-6} 烷基-脲基(例如, 甲基脲基),

(xviii)硝基等。

而且, 优选

(i)卤原子,

(ii)氰基,

(iii)任选被取代的氨基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的氨基: 任选具有 C_{1-6} 烷氧基的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷基-羰基, 及除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员的非芳香性杂环-羰基; 一或二- C_{1-6} 烷基氨基),

(iv)任选被取代的烷基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 卤原子, 氨基, C_{1-6} 烷基-羰基氨基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基, 除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环-羰基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基氨基, 除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环, 及 C_{1-6} 烷基-脲基),

(v)任选被取代的芳基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{6-14} 芳基: 卤原子, 任选具有 C_{1-6} 烷氧基-羰基的氨基, C_{1-6} 烷氧基, 羧基, 及 C_{1-6} 烷基-脲基),

(vi)任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{7-16} 芳烷基,

(vii)任选被取代的烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 羧基, 5-至 8-员芳香性杂环基(其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子并且任选被 C_{1-6} 烷基所取代), 除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环基, 及任选具有 C_{1-6} 烷基的氨基甲酰基等),

(viii)任选被取代的芳氧基(例如, 任选被选自卤原子和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{6-14} 芳氧基等),

(ix)任选被取代的芳烷氧基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基: 卤原子, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-3} 亚烷基二氧基, 及 C_{6-14} 芳基等),

(x)5-至 8-员非芳香性杂环氧基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xi)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 且任选被任选被卤原子取代的 C_{6-14} 芳氧基所取代,

(xii)5-至 8-员非芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xiii) C_{1-6} 烷氧基-羰基,

(xiv)任选卤代的烷硫基,

(xv)硝基等。

作为环 C(环 C')可具有的取代基的实例, 优选卤原子, 任选被取代的烷基(例如, 任选被选自下列的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 卤原子, 氨基, C_{1-6} 烷基-羰基氨基, C_{1-6} 烷基磺酰基氨基, 除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环-羰基氨基, C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基氨基, 除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环, 及 C_{1-6} 烷基-脲基), 任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基, 一或二- C_{1-6} 烷基氨基, 任选卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, 硝基, 氰基等。

其中, 具体地, 更优选 1~3 个选自卤原子、任选卤代的 C_{1-6} 烷基和任选卤代的 C_{1-6} 烷氧基等的取代基。

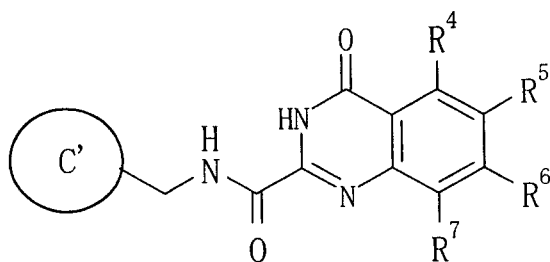
环 C 或环 C'的取代基可以位于环的任何可取代位置, 而且当存在两个

或多个取代基时, 这些取代基可以相同或相异, 其数目可以为约 0~4。优选取代基的数目为约 0~3。

当环 C 或环 C' 具有氮原子时, 其可以形成季铵盐, 例如, 可以与诸如卤素离子(例如 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 等), 硫酸根离子, 氢氧根离子等阴离子成盐。

作为式[I]或[I']所示的化合物, 优选使用其中上述各符号的优选实施方案任意组合的化合物。其中,

(1-1)下式所示的化合物



式中 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 各自为

(i) 氢原子,

(ii) 卤原子,

(iii) 氰基,

(iv) 羟基,

(v) 氨基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a) 任选被 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{7-16} 芳烷基, (b) 任选被 C_{6-14} 芳氧基取代的 C_{1-6} 烷基-羰基, 及(c) C_{1-6} 烷基磺酰基,

(vi) C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a) 卤原子, (b) C_{1-6} 烷氧基, (c) 除碳原子之外还包含 1~4 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环基, 及(d) 任选被羧基取代的 C_{7-16} 芳烷氧基,

(vii) C_{6-14} 芳基,

(viii) C_{1-6} 烷氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a) 卤原子, (b) 羟基, (c) C_{3-7} 环烷基, (d) C_{7-16} 芳烷氧基, (e) 除碳原子之外还包含 1~4 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员芳香性杂环基, (f) 除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子且任选具有羧基的 5-至 8-员非芳香性杂环, 及(g) C_{6-14} 芳基羰基,

(ix) C_{7-16} 芳烷氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a) 卤原子, (b) 氰基, (c) 羧基, (d) 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷基, (e) 任选具有羧基的 C_{1-6} 烷氧基,

(f)氨基, (g) C_{1-6} 烷氧基羰基, (h)氨基甲酰基, (i)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, (j)任选具有 C_{1-6} 烷氧基羰基的氨基-磺酰基氨基, 及(k)除碳原子之外任选包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环基,

(x)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环,

(xi)硫基,

(xii) C_{1-6} 烷基硫基,

(xiii) C_{7-16} 芳烷基硫基,

(xiv)5-至 8-员芳香性杂环-硫基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,

(xv) C_{1-6} 烷基磺酰基,

(xvi)氨基甲酰基,

(xvii)一或二- C_{1-6} 烷基氨基-硫代羰基氧基,

(xviii)一或二- C_{1-6} 烷基氨基甲酰基-硫基,

(xix)硝基, 或者

(xx)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子,

环 C' 为 C_{6-14} 芳基环或者包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员杂环基, 其任选被选自下列的取代基所取代:

(i)卤原子,

(ii)氰基,

(iii)氨基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)任选具有 C_{1-6} 烷氧基的 C_{1-6} 烷基, (b) C_{1-6} 烷基-羰基, (c) C_{1-6} 烷基磺酰基, (d) C_{1-6} 烷氧基-羰基, (e) C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基, (f) C_{1-6} 烷氧基-羰基- C_{1-6} 烷基-羰基, 及(g)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环-羰基,

(iv) C_{1-6} 烷基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, (b) C_{1-6} 烷基-羰基氨基, (c) C_{1-6} 烷基磺酰基氨基, (d)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环-羰基氨基, (e) C_{1-6} 烷氧基-羰基-羰基氨基, (f)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂

原子的 5-至 8-员芳香性杂环-羰基氨基, 及(g)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环,

(v)C₆₋₁₄ 芳基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, (b)任选具有 C₁₋₆ 烷氧基-羰基的氨基, (c)C₁₋₆ 烷氧基, 及(d)羧基,

(vi)任选被 C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷基,

(vii)C₁₋₆ 烷氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, (b)C₁₋₆ 烷氧基, (c)C₁₋₆ 烷氧基-羰基, (d)羧基, (e)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 且任选被 C₁₋₆ 烷基所取代, (f)除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环, 及(g)任选具有 C₁₋₆ 烷基的氨基甲酰基,

(viii)C₆₋₁₄ 芳氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, 及(b)C₁₋₆ 烷氧基,

(ix)C₆₋₁₄ 芳氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, (b)任选具有 C₁₋₆ 烷氧基-羰基的氨基, (c)C₁₋₆ 烷氧基, 及(d)羧基,

(x)C₇₋₁₆ 芳烷氧基, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a)卤原子, (b)C₁₋₆ 烷氧基, (c)C₁₋₃ 亚烷基二氧基, 及(d)C₆₋₁₄ 芳基,

(xi)5-至 8-员非芳香性杂环氧基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子,

(xii)5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 并任选被任选具有卤原子的 C₆₋₁₄ 芳氧基所取代,

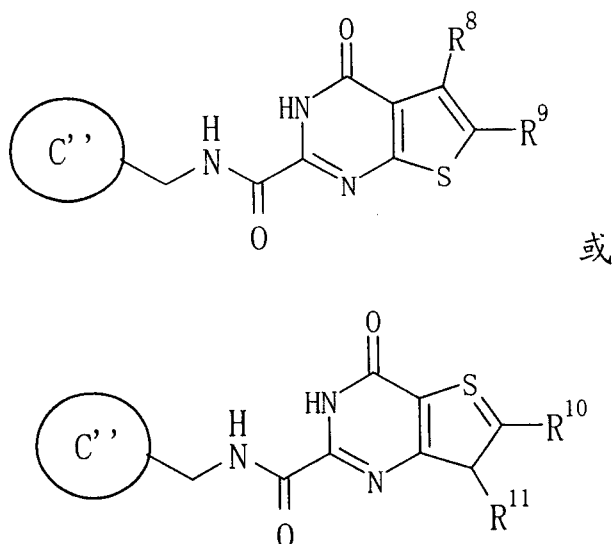
(xiii)5-至 8-员非芳香性杂环, 其除碳原子之外还具有 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子,

(xiv)C₁₋₆ 烷氧基-羰基, 及

(xv)C₁₋₆ 烷基脲基,

条件是, 当 R³、R⁴、R⁵ 和 R⁶ 为氢原子时, 环 C' 为芳环或者包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的杂环, 其具有前述的取代基, 或者

(1-2)下面各式所示的化合物



式中 R^8 , R^9 , R^{10} 和 R^{11} 各自为

(i) 氢原子,

(ii) C_{1-6} 烷基, 其任选被下列基团所取代: 任选具有羧基的 C_{7-16} 芳烷氧基, 任选具有羧基的 C_{6-14} 芳基氨基羰基, 或者任选具有羧基的 C_{6-14} 芳基-羰基氨基,

(iii) 任选具有羧基的 C_{6-14} 芳基,

(iv) 任选被任选具有羧基的 C_{7-16} 芳烷基所取代的氨甲酰基, 或者

(v) 任选被 C_{7-16} 芳烷基羰基取代的氨基, 以及

C'' 环为

(i) C_{6-14} 芳基环, 其任选被选自下列的取代基所取代: (a) 卤原子, (b) C_{1-6} 烷氧基, 其任选具有除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环或者卤原子, (c) 任选具有卤原子或 C_{1-6} 烷基硫基的 C_{1-6} 烷基, 或者

(ii) 5-至 8-员芳香性杂环基, 其除碳原子之外任选包含 1~3 个选自氮原子和氧原子的杂原子, 且任选被 C_{1-6} 烷氧基所取代, 所述 C_{1-6} 烷氧基任选具有除碳原子之外还包含 1~3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的 5-至 8-员非芳香性杂环,

而且,

(2) 优选使用实施例 1~415 等的化合物。

(6) 互变异构现象

此外, 式[I]所示的化合物及其盐产生互变异构体, 但是任何互变异构体

均包括在本发明中,而且,式[I]所示的化合物及其盐可以是溶剂化物、水合物、非溶剂化物和非水合物中的任何一种。

(7)从通过前述组合产生的具有各种结构的化合物中,排除 N-{(1S,2R)-1-(3,5-二氟苄基)-3-[(3-乙基苄基)氨基]-2-羟基丙基}-5,6-二甲基-4-氧代-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺和 6-氯-N-((1S,2R,4S)-4-[(二甲基氨基)羰基]-2-[(5-甲基-4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)羰基]氨基}环己基)-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺。

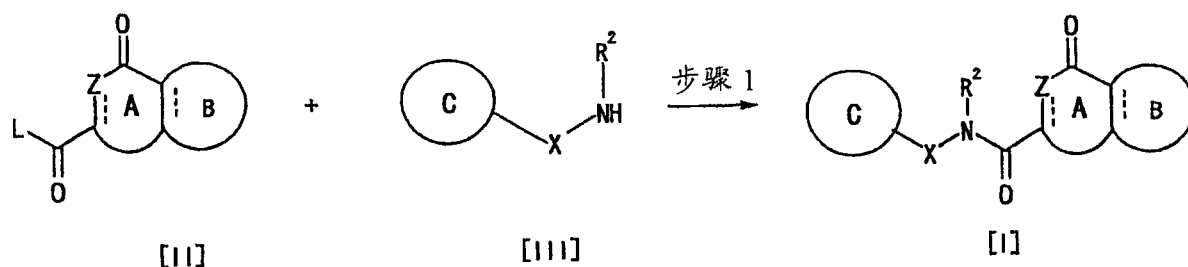
此外,本发明还提供式[I]所示的化合物或其盐的制备方法。

式[I]所示的化合物或其盐及其初始化合物,可以通过本身已知的方法,例如下面合成方案中所示的方法等进行制备。在下文中,“室温”一般是指 0~30°C,且合成方案中所述的化学结构式中的各个符号的含义定义如上,除非另有规定。各式中的化合物包括成盐的实施方案,作为这种盐的实例,可以提及与化合物[I]等的盐类似的那些盐。

得自于各步骤中的化合物,可以反应混合物或粗产物的形式用于下一步反应。它们也可以通过常规方法从反应混合物中分离出来,并且容易通过诸如重结晶、蒸馏、色谱等分离手段进行纯化。

反应合成方案如下所示。当式中的化合物可从商业上得到时,可直接使用商购的产品。

[合成方案 1]



式中 L 为离去基团,其它符号的定义同上。

(步骤 1)

将化合物[II]用化合物[III]酰胺化,得到化合物[I]。

这里,作为式[II]化合物中的 L 所示的离去基团,例如,可以提及烷氧基(C₁₋₆ 烷氧基如甲氧基、乙氧基等),任选被取代的芳烷氧基(任选被硝基取代的 C₇₋₁₆ 芳烷氧基,如苄基、对硝基苄氧基等),羟基,卤原子(例如,氯、溴、碘等),取代的磺酰氧基(例如, C₁₋₆ 烷基磺酰氧基或任选被 C₁₋₆ 烷基取

代的 C_{6-14} 芳基磺酰氧基, 如甲磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基等), 酰氧基(C_{1-6} 烷酰氧基或 C_{6-14} 芳基羧氧基如乙酰氧基、苯甲酰氧基等), 被杂环或芳基取代的氧基(琥珀酰亚胺, 苯并三唑, 喹啉, 4-硝基苯基等)等。在该反应中, 式[III]所示的化合物或其盐的用量为 1~10 mol, 优选为 1~5 mol, 按 1 mol 的式[II]所示化合物或其盐计。

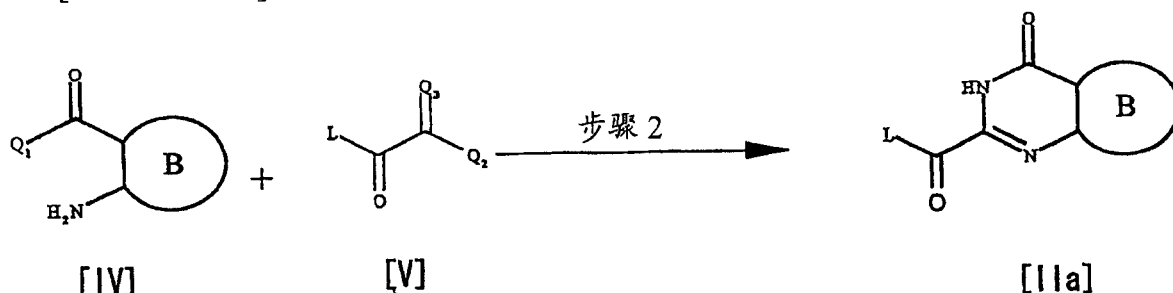
在该反应中, 作为反应溶剂的实例, 可以单独使用醇类如甲醇、乙醇等, 醚类如二噁烷、四氢呋喃等, 芳烃如苯、甲苯、二甲苯等, 酯类如乙酸乙酯等, 卤代烃如氯仿、二氯甲烷等, 腈类如乙腈等, 酰胺类如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺等, 亚砷类如二甲亚砷等, 等等, 也可以使用其两种或多种的混合溶剂。

而且, 在该反应中, 该反应可有利地通过加碱来进行。作为这种碱的实例, 可以使用无机碱(碱金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾等, 碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠、碳酸氢钾等, 碱金属碳酸盐如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等, 碱金属氢化物如氢化钠、氢化钾等, 碱金属氮化物如氨基化钠等, 醇盐如甲醇钠、乙醇钠等, 等), 有机碱(脂肪胺如三甲胺, 三乙胺, 二异丙基乙胺等, 芳胺如吡啶等, 等), 等等。尽管碱的用量取决于所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件, 但是其通常为 0.1~10 mol, 优选为 0.2~5 mol, 按 1 mol 式[II]所示的化合物或其盐计。该反应通常在 -50°C 至 200°C , 优选 -20°C 至 150°C 的温度范围进行, 同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化, 其为约 1~96 小时, 优选为 1~48 小时。

式[II]所示的化合物或其盐可容易地根据已知的方法或与之类似的方法制备。例如, 4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-羧酸乙酯是已知的化合物, 参见 J. Org. Chem. Vol. 27, pp. 4672-4674 (1962)。

当环 A 为嘧啶环时, 该化合物可根据下面的合成方案中所述的方法得到。

[合成方案 2]

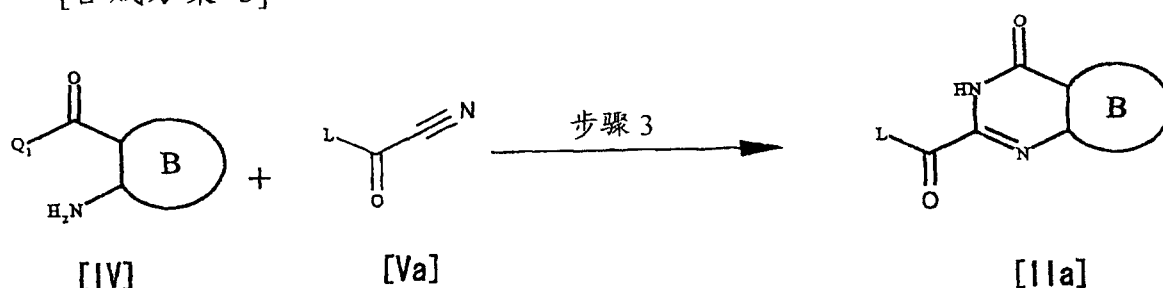


式中 Q_1 和 Q_2 各自为烷氧基、羟基或氨基, Q_3 为氧原子或氮原子, 其它符号的定义同上。

作为 Q_1 或 Q_2 所示的烷氧基, 使用 C_{1-6} 烷氧基, 如甲氧基、乙氧基等等。
(步骤 2)

当 Q_1 为 NH_2 时, 目标化合物可根据已知的方法由化合物[IV]和化合物[V]制备。这里, 式[V]所示的化合物或其盐可以 1~10 mol, 优选 1~5 mol 的量使用, 按 1 mol 式[IV]所示的化合物或其盐计, 作为溶剂, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的溶剂。

[合成方案 3]



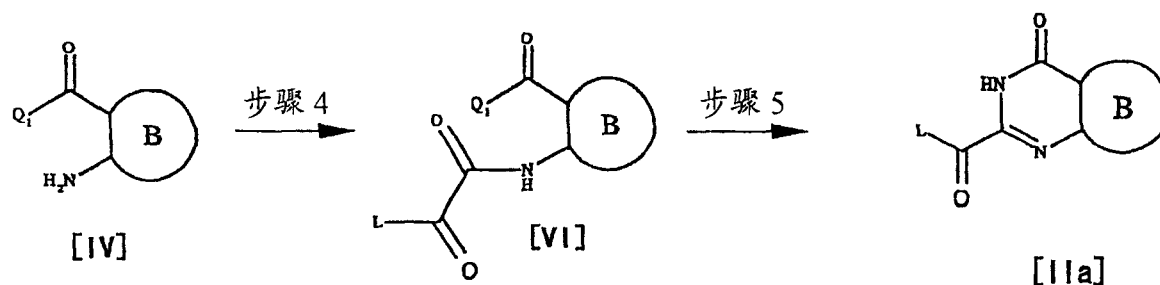
式中各符号的定义如上。

(步骤 3)

其中 Q_1 为烷氧基的化合物可通过已知的方法由化合物[IV]和化合物[Va]制备。这里, 式[Va]所示化合物或其盐的用量可以为 1~10 mol, 优选 1~5 mol, 按 1 mol 的式[IV]所示化合物或其盐计。作为溶剂, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的溶剂。

此外, 在该反应中, 该反应可以有利地通过加酸来进行。作为这种酸的实例, 可以提及无机酸(盐酸、溴酸、硫酸等), 有机酸(脂肪族羧酸如乙酸、三氟乙酸等, 等等)。尽管酸的用量随着所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件而变化, 但是其通常为 0.1~50 mol, 优选为 0.5 - 10 mol, 按 1 mol 的式[IV]所示化合物或其盐计。该反应通常在 -50°C 至 200°C , 优选 -20°C 至 150°C 的温度范围进行, 同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化, 其为约 1~96 小时, 优选为 1~48 小时。

[合成方案 4]



式中各符号的定义如上。

(步骤 4 和步骤 5)

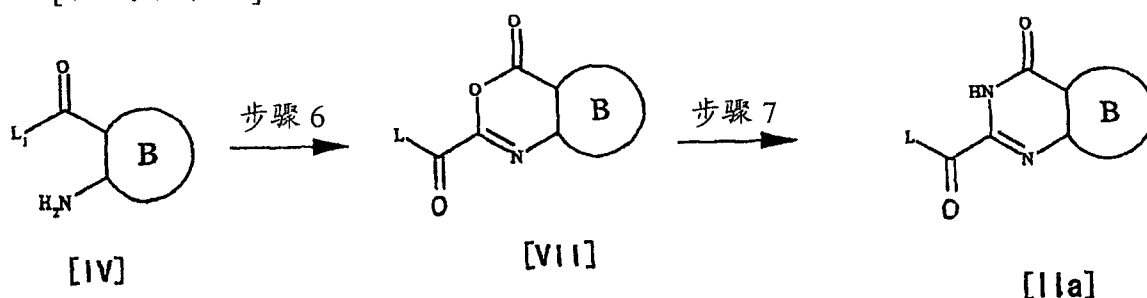
目标化合物可通过酰化化合物[IV]的氨基，并在酸或碱存在下环化所得化合物[VI]来制备。作为由化合物[IV]至化合物[VI]的酰化反应溶剂，可以使用与前述步骤中示例的溶剂相类似的溶剂。

而且，在该反应中，该反应可以通过加碱而有利地进行。作为这种碱，可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的碱。尽管碱的用量取决于所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件，但是其通常为 0.1~10 mol，优选为 0.2~5 mol，按 1 mol 式[IV]所示的化合物或其盐计。该反应通常在 -50°C 至 200°C，优选 -20°C 至 150°C 的温度范围进行，同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化，其为约 1~96 小时，优选为 1~48 小时。

作为由化合物[VI]至化合物[IIa]的环化反应的溶剂，可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的溶剂。

而且，在该反应中，该反应可以有利地通过加酸来进行。作为这种酸，可以使用与前述步骤 3 中所示例的相类的酸。尽管酸的用量随着所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件而变化，但是其一般为 0.1~50 mol，优选为 0.5~10 mol，按 1 mol 式[VI]所示的化合物或其盐计。该反应通常在 -50°C 至 200°C，优选 -20°C 至 150°C 的温度范围进行，同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化，其为约 1~96 小时，优选为 1~48 小时。

[合成方案 5]



式中各符号的定义如上。

(步骤 6 和步骤 7)

当 L_1 为 OH 时, 将化合物[IV]环化得到噁嗪环化合物[VII], 并将化合物[VII]用氨或铵盐处理得到化合物[IIa]。作为由化合物[IV]至化合物[VII]的噁嗪环化反应的溶剂, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的溶剂。

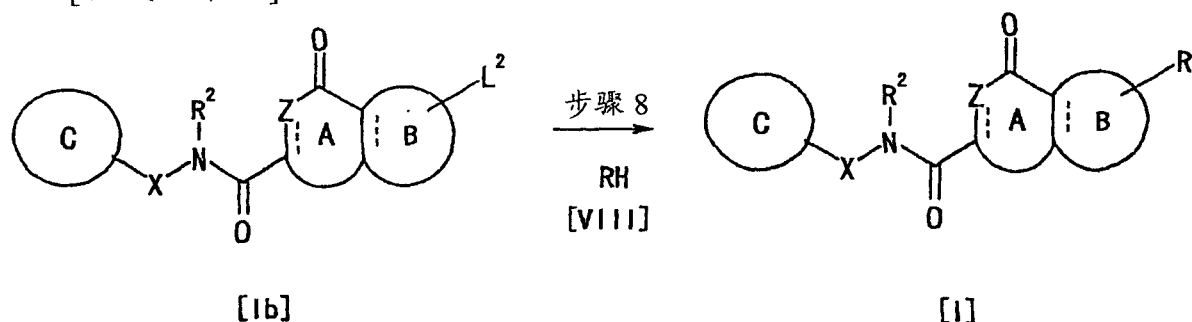
此外, 在该反应中, 该反应可以通过加碱而有利地进行。作为这种碱, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的碱。尽管碱的用量取决于所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件, 但是其通常为 0.1~10 mol, 优选为 0.2~5 mol, 按 1 mol 式[IV]所示的化合物或其盐计。该反应通常在 -50°C 至 200°C , 优选 -20°C 至 150°C 的温度范围进行, 同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化, 其为约 1~96 小时, 优选为 1~48 小时。

作为由化合物[VII]得到缩合嘧啶化合物[IIa]的反应的溶剂, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的溶剂。

而且, 在该反应中, 该反应可以通过加碱而有利地进行。作为这种碱, 可以使用与上述步骤 1 中所示例的类似的碱。

在化合物[I]的制备中, 当环 B 具有离去基团 L^2 时, 该化合物也可以通过亲核取代反应来制备。

[合成方案 6]



式中 L^2 为离去基团, R 为环 B 任选具有的取代基, 其它符号的定义同上。

(步骤 8)

作为离去基团 L^2 , 可以提及卤原子(氟、氯、溴、碘等), 烷氧基(C_{1-6} 烷氧基如甲氧基、乙氧基等), 酰基(C_{1-6} 烷酰基或 C_{6-14} 芳基羰基如乙酰基、苯甲酰基等)等。作为亲核试剂, 可以提及胺、醇盐和碳亲核试剂。

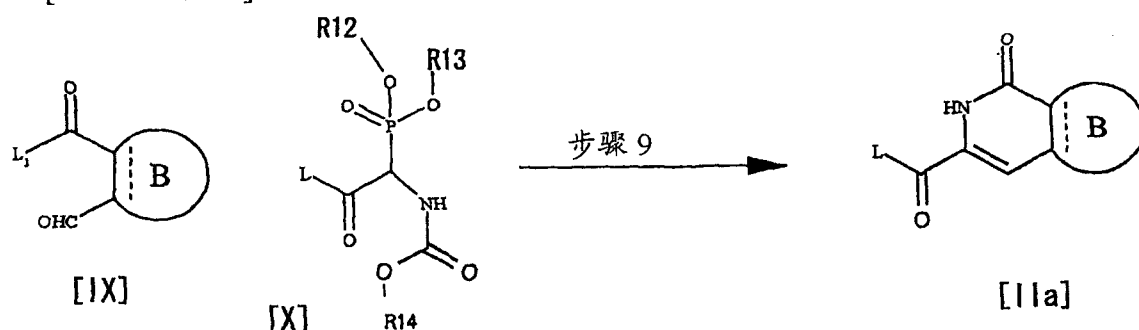
在该反应中, 式[VIII]所示的化合物或其盐可以 1~10 mol, 优选 1~5 mol 的量使用, 按 1 mol 式[Ib]所示的化合物或其盐计。作为反应溶剂, 可以使

用与前述步骤中示例的溶剂相类似的溶剂。

此外,在该反应中,该反应可以通过加碱而有利地进行。作为这种碱,可以使用与上述步骤1中所示例的类似的碱。尽管碱的用量取决于所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件,但是其通常为0.1~10 mol,优选为0.2~5 mol,按1 mol式[VIII]所示的化合物或其盐计。该反应通常在-50°C至200°C,优选-20°C至150°C的温度范围进行,同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化,其为约1~96小时,优选为1~48小时。

当环A为吡啶时,该化合物可根据下面的合成方案中所述的方法得到。

[合成方案 7]



式中 R^{12} , R^{13} , R^{14} 相同或相异,且各自为 C_{1-3} 烷基,其它符号的定义同上。

(步骤 9)

稠合的吡啶环化合物[IIa]可由化合物[IX]和化合物[X]制备。

在该反应中,式[X]所示的化合物或其盐可以1~10 mol,优选1~5 mol的量使用,按1 mol式[IX]所示的化合物或其盐计。作为反应溶剂,可以使用与上述步骤1中所示例的类似的溶剂。

而且,在该反应中,该反应可以通过加碱而有利地进行。作为这种碱,可以使用与上述步骤1中所示例的类似的碱。尽管碱的用量取决于所用化合物和溶剂的种类以及其它反应条件,但是其通常为0.1~10 mol,优选为0.2~5 mol,按1 mol式[IX]所示的化合物或其盐计。该反应通常在-50°C至200°C,优选-20°C至150°C的温度范围进行,同时反应时间随化合物的种类、反应温度等而变化,其为约1~96小时,优选为1~48小时。

在上述各反应中,当初始化合物具有氨基、羧基或羟基取代基时,这些基团可以用肽化学等中常用的保护基进行保护。这种情况下,如果需要,可以在反应之后除去该保护基,以得到目标化合物。这种保护基可通过已知的

方法引入和除去,例如 Wiley-Interscience 出版的 Theodara W. Greene, Peter G. M. Wuts 编辑的 Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed. (1999)中所述的方法或者与之相类似的方法。

前述反应可根据需要进一步与一个或多个已知的水解反应、去保护反应、酰化反应、烷基化反应、氧化反应、环化反应、碳链延长反应和取代基交换反应组合,由此也可以制备化合物[I]。

化合物[I]可以通过诸如相转移、浓缩、溶剂萃取、分馏、液体转换、结晶重结晶、色谱等已知的方法进行分离和纯化。

当化合物(I)以游离形式得到时,其可以通过已知的方法或与之相类似的方法转化成目标盐,而当其以盐的形式得到时,其可以通过已知的方法或与之相类似的方法转化成游离形式或者不同的目标盐。

作为化合物[I]的盐的实例,可以提及金属盐,铵盐,与有机碱的盐,与无机酸的盐,与有机酸的盐,与碱性或酸性氨基酸的盐等。作为优选的金属盐的实例,可以提及碱金属盐如钠盐、钾盐等,碱土金属盐如钙盐、镁盐、钡盐等,铝盐等。作为与有机碱的盐的优选实例,可以提及与三甲胺,三乙胺,吡啶,甲基吡啶,2,6-二甲基吡啶,乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,环己胺,二环己胺, N,N'-二苄基乙二胺等的盐。作为与无机酸的盐的优选实例,可以提及与盐酸,氢溴酸,硝酸,硫酸,磷酸等的盐。作为与碱性氨基酸的盐的优选实例,可以提及与精氨酸,赖氨酸,鸟氨酸等的盐。作为与酸性氨基酸的盐的优选实例,可以提及与天冬氨酸,谷氨酸等的盐。其中,优选药学上可接受的盐。例如,当化合物中具有酸性官能团时,可以提及无机盐如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等),碱土金属盐(例如钙盐、镁盐、钡盐等)等,铵盐等;当化合物中具有碱性官能团时,可以提及与无机酸如盐酸,氢溴酸,硝酸,硫酸,磷酸等的盐,及与有机酸如乙酸,邻苯二甲酸,富马酸,草酸,酒石酸,马来酸,柠檬酸,琥珀酸,甲磺酸,对甲苯磺酸等的盐。

本发明的化合物[I]可以前药形式使用,该前药是指在体内的生理条件下通过与酶、胃酸等反应而转化成化合物(I)的化合物。因而,该化合物通过酶促氧化、还原、水解等反应,或者通过胃酸等的水解反应转化成化合物(I)。

作为化合物(I)的前药,可以提及通过化合物(I)的氨基的酰化、烷基化或磷酸化而得到的化合物(例如通过化合物(I)的氨基的二十烷酰化、丙氨酰化、戊基氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基羰基化、四

氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化、叔丁基化等而得到的化合物); 通过化合物(I)中的羟基经受酰化、烷基化、磷酸化和硼酰化而得到的化合物(例如通过化合物(I)的羟基的乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化、二甲基氨基甲基羧基化等而得到的化合物); 通过化合物(I)的羧基的酯化或酰胺化而得到的化合物(例如通过化合物(I)的羧基的乙基-酯化、苯基-酯化、羧基甲基-酯化、二甲基氨基甲基-酯化、新戊酰氧基甲基-酯化、乙氧基羧基乙基-酯化、酞基-酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基-酯化、环己氧基羧基乙基-酯化和甲基酰胺化等而得到的化合物)等。

这些化合物可通过已知的方法由化合物(I)制备。

另外, 化合物(I)的前药可以是在生理条件下转化成化合物(I)的化合物, 见 Hirokawa Publishing Co.出版的 Pharmaceutical Research and Development, Vol. 7 (Drug Design), pp. 163-198 (1990)。

本发明的化合物[I]或其盐或其前药(下文中简称为化合物[I])具有优异的 MMP 抑制活性, 特别是 MMP-13 抑制活性。

而且, 本发明的化合物[I]表现出低毒性并且是安全的。

因而, 本发明的具有优异 MMP 抑制作用、特别是 MMP-13 抑制作用的化合物[I]可用作预防或治疗哺乳动物(如小鼠、大鼠、仓鼠、兔、猫、狗、牛、羊、猴、人等)中所有与 MMP 有关的疾病的药物, 例如关节疾病(如骨关节炎、类风湿性关节炎(关节风湿病)等), 骨质疏松, 癌(例如肿瘤等如原发性肿瘤、转移性肿瘤或继发性肿瘤, 例如乳癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、肺癌、结直肠癌(结肠癌、直肠癌、肛门癌)、食道癌、十二指肠癌、头颈癌(舌癌、咽癌、喉癌)、脑肿瘤、许特尔氏细胞瘤、肺非小细胞癌、肺小细胞癌、肝癌、肾癌、胆道癌、子宫癌(子宫内膜癌、子宫颈癌)、卵巢癌、膀胱癌、皮肤癌、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌、骨瘤、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、小儿实性肿瘤、Kaposi 氏肉瘤、AIDS 导致的 Kaposi 氏肉瘤、上颌窦肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤、子宫肌瘤、成骨细胞瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、癌性间皮瘤、白血病等, 等), 牙周病, 角膜溃疡, 慢性溃疡, 病理性骨吸收(Paget 氏疾病等), 肾炎, 血管生成, 动脉瘤, 动脉硬化, 肺气肿, 慢性阻塞性肺病(COPD), 肝硬化, 自身免疫性疾病(Crohn 氏疾病、Sjogren 氏疾病等), 癌的侵入或转移等, 或

者用作避孕药，特别是用作预防或治疗骨关节炎或类风湿性关节炎的药物。

包含本发明的化合物[I]的药物制剂可以呈粉末、颗粒、片剂、胶囊等任何固体剂型，以及糖浆、乳剂、注射剂等任何液体剂型。

本发明的药物制剂可以根据要制备的剂型通过诸如混合、捏制、造粒、压片、包衣、灭菌、乳化等任何常规方法制备。对于这些药物制剂的制备，例如，可以参照日本药典中有关药物制剂总则的各项条款。另外，本发明的药物制剂可以配制成含活性成分和可生物可降解的聚合物的缓释制剂。该缓释制剂可以根据 JP-A-9-263545 中所述的方法制备。

在本发明的药物制剂中，化合物[I]的含量随着制剂形式而变化，但是通常为制剂总重量的约 0.01~100%重量，优选为约 0.1~50%重量，更优选为 0.5~20%重量。

当本发明的化合物[I]用作上述药物制剂时，其可以根据常规方法单独使用，也可以与适宜可药用载体的混合物的形式使用，所述载体的实例包括赋形剂(如淀粉、乳糖、蔗糖、碳酸钙、磷酸钙等)，粘结剂(如淀粉、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、结晶纤维素、海藻酸、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等)，润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石等)，崩解剂(如羧甲基纤维素钙、滑石等)，稀释剂(如注射用水、生理盐水等)，并且在需要时，可以与添加剂(如稳定剂、防腐剂、着色剂、芳香剂、溶解助剂、乳化剂、缓冲剂、等渗剂等)等的混合物的形式使用。该化合物可以配制成固体剂型如粉末、细粒、颗粒、片剂、胶囊等，或者配制成液体剂型如注射剂等，并且可以经口或不经肠给药。此外，化合物[I]可以局部给药的剂型给药，也可以直接给药于患有关节病的患病部位。对于后一种情形，优选注射剂。化合物[I]也可以局部给药的经肠剂型给药(如肌肉、皮下、器官内和原位(邻近关节)给药途径的注射剂型，诸如植入物、颗粒、粉末的固体剂型，诸如悬浮液、软膏的液体剂型等)。

例如，实用注射剂型可如此得到：将化合物[I]与分散剂(例如 Tween 80、HCO-60 等表面活性剂，羧甲基纤维素，海藻酸钠，诸如透明质酸、多山醇酯等多糖，等)，防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯，对羟基苯甲酸丙酯，等)，等渗剂(例如氯化钠，甘露醇，山梨糖醇，葡萄糖，等)，缓冲剂(例如碳酸钙，等)，pH 调节剂(例如磷酸钠，磷酸钾，等)等混合成悬浮液。而且，由此得到的剂型可以制成实用的剂型，办法是将其用植物油如芝麻油或玉米油分

散，或者用植物油与磷脂如卵磷脂的混合物进行分散，或者用中链的甘油三酸酯(如 Miglyol 812 等)如油悬浮液那样进行分散。

具体地，当该剂型以局部给药的方式直接给药于关节病患者的关节腔时，该剂型可以通过将化合物[I]分散于作为分散介质的注射用透明质酸制剂(如 Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.的制品；Arts)中来制备。用于分散介质中的透明质酸可以是其无毒盐，其实例包括碱金属盐如钠盐、钾盐等，或者碱土金属盐如镁盐、钙盐等，特别优选钠盐。透明质酸或其无毒盐的分子量为约 200000 至约 5000000(利用粘度法测量的)，优选为约 500000 至约 3000000，更优选为约 700000 至 2500000。

该分散液中透明质酸或透明质酸钠的最终浓度适宜地小于 1%(W/V)，以便粘度易于进行各种处理和给药等，优选为约 0.02 至小于 1%，更优选为约 0.1 至 1%(W/V)。

分散介质可通过已知的方法包含 pH 调节剂，局部麻醉剂，抗生素，增溶剂，等渗剂，抗吸附剂，粘多糖，多糖等。优选的实例包括甘露醇，山梨糖醇，食盐，甘氨酸，乙酸铵，或者可给药于体液中又无实质性药理活性的水性蛋白。粘多糖包括透明质酸，软骨素，硫酸软骨素 A，硫酸软骨素 C，硫酸皮肤素，肝素，硫酸乙酰肝素，硫酸角质素等。多糖包括酸性多糖如 arginic acid。

上述水性蛋白可以是溶于水、生理盐水或缓冲剂的任何水性蛋白，其实例包括人血清白蛋白，人血清球蛋白，胶原，明胶等。pH 调节剂的实例包括甘氨酸，乙酸铵，柠檬酸，盐酸，氢氧化钠等。局部麻醉剂的实例包括三氯叔丁醇，盐酸利多卡因等。抗生素的实例包括庆大霉素等。增溶剂的实例包括甘油，聚乙二醇 400 等。等渗剂的实例包括甘露醇，山梨糖醇，氯化钠等。抗吸附剂的实例包括聚氧乙烯山梨坦单油酸酯等。

此外，当分散介质包含水性蛋白时，该水性蛋白在单剂量制剂中的含量优选为 0.05~50 mg，更优选为 0.5~20 mg，特别优选为 0.75~10 mg。该制剂可以包含磷酸或其盐(如磷酸钠、磷酸钾等)。

当注射用制剂包含磷酸或其盐时，磷酸钠或磷酸钾在该注射制剂中的浓度为约 0.1 mM 至 500 mM，优选为约 1 mM 至 100 mM。

制剂的灭菌可以如此进行：在无菌条件下实施整个制备过程，利用 γ -射线进行灭菌，添加防腐剂，等等，对此没有具体的限制。

本发明的预防和治疗剂可与其它药剂组合使用。例如，当化合物[I]用作关节疾病的治疗剂时，其可以与下列药剂组合使用：(i)环加氧酶抑制剂(Cox-I 或 Cox-II 抑制剂)，(ii)缓解疾病的抗类风湿药和免疫抑制剂，(iii)生物制剂，(iv)止痛和抗炎药剂，(v)骨病治疗剂，(vi) p38MAP 激酶抑制剂和/或 TNF- α 产生抑制剂的抑制剂，或者(vii)c-JUN N-末端激酶(JNK)抑制剂。而且，当化合物[I]用作抗癌剂时，其可以与(viii)其它抗癌药剂组合使用。

(i)环加氧酶抑制剂(Cox-I 或 Cox-II 抑制剂)的实例包括水杨酸衍生物如塞来考昔、罗非考昔、阿斯匹林等，双氯芬酸，吲哚美辛，洛索洛芬等。

(ii)缓解疾病的抗类风湿药和免疫抑制剂的实例包括甲氨蝶呤，来氟米特，普乐可复，柳氮磺胺吡啶，D-青霉胺，口服金属药剂，T-细胞分化控制剂等。

(iii)生物制剂的实例包括单克隆抗体(如抗-TNF- α 抗体、抗-IL-12 抗体、抗-IL-6 抗体、抗-ICAM-I 抗体、抗-CD4 抗体等)，可溶性受体(例如，可溶性 TNF- α 受体等)，蛋白质配体(IL-1 受体拮抗剂等)等。

(iv)止痛和抗炎药剂的实例包括中枢活性止痛剂(如吗啡、可待因、喷他佐辛等)，类固醇(如泼尼松龙、氢化可的松、甲基泼尼松龙、地塞米松、倍他米松等)，抗炎酶(如菠萝蛋白酶、溶菌酶、proctase 等)等。

(v)骨病(如骨折、骨再折、骨质疏松、软骨化、Paget 氏疾病、痉挛性脊髓炎、慢性类风湿性关节炎、膝关节炎缓解中的关节组织损坏及与之相类似的疾病等)治疗剂的实例包括钙制剂(如碳酸钙等)，降钙素制剂，维生素 D 制剂(如 α -骨化二醇等)，性激素(如雌激素、雌二醇等)，前列腺素 A₁，二磷酸，依普黄酮，氟化合物(如氟化钠等)，维生素 K₂，成骨蛋白(BMP)，成纤维细胞生长因子(FGF)，血小板衍生的生长因子(PDGF)，转化生长因子(TGF- β)，胰岛素样生长激素-1 和-2 (IGF-1 和-2)，甲状旁腺素(PTH)等。

(vi)p38MAP 激酶抑制剂和/或 TNF- α 产生抑制剂包括下述出版物中所述的化合物，例如，WO98/57966，WO98/56377，WO98/25619，WO98/07425，WO98/06715，US5739143，WO97/35855，WO97/33883，WO97/32583，WO97/25048，WO97/25046，WO96/10143，WO96/21654，WO95/07922，WO00/09525，WO99/17776，WO99/01131，WO98/28292，WO97/25047，WO97/25045，US5658903，WO96/21452，WO99/18942，US5756499，US5864036，US6046208，US5716955，US5811549，US5670527，US5969184，

WO00/31072, WO00/31063, WO00/20402, WO00/18738, WO00/17175, WO00/12497, WO00/12074, WO00/07991, WO00/07980, WO00/02561, US6096711, WO99/64400, WO99/61440, WO99/59959, WO99/58523, WO99/58502, WO99/57101, WO99/32111, WO99/32110, WO99/26657, WO99/20624, WO99/18942, WO99/15164, WO99/00357, WO98/52940, WO98/52937, WO98/52558, WO98/06715, WO97/22256, WO96/21452, WO00/43366, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/41505, WO00/40243, WO00/34303, WO00/25791, WO00/17204, WO00/10563, US6080546, WO99/61426, WO99/32463, WO99/32121, WO99/17776, WO98/28292, WO98/27098, WO98/25619, WO98/20868, WO97/35855, WO97/32583, WO97/25048, WO97/25047, WO97/25046, WO97/25045, US5658903, WO96/40143, WO96/21654, WO00/55153, WO00/55120, WO00/26209, US6046208, US5756499, US5864036, JP-A-2000 - 86657, WO99/59960, WO99/21859, WO99/03837, WO99/01449, WO99/01136, WO99/01130, US5905089, WO98/57966, WO98/52941, WO98/47899, WO98/07425, WO97/33883, WO00/42213, WO99/58128, WO00/04025, WO00/40235, WO00/31106, WO97/46228, WO00/59904, WO00/42003, WO00/42002, WO00/41698, WO00/10563, WO00/64894, WO99/61426, WO99/32463, US6002008, WO98/43960, WO98/27098, WO97/35856, WO97/35855, WO96/22985, 及 JP-A-61 - 145167。

(vii) JNK 抑制剂包括例如下述出版物中所述的化合物: WO00/35906, WO00/35909, WO00/35921, WO00/64872, WO00/75118, 及 WO02/62792。

(viii) 抗癌剂的实例包括 6-O-(N-氯乙酰基氨基甲酰基)fumagillol, 博来霉素, 甲氨蝶呤, 放线菌素 D, 丝裂霉素 C, 柔红霉素, 阿霉素, neocartinostatin, 阿糖胞苷, 氟尿嘧啶, 四氢呋喃-5-氟尿嘧啶, 溶链菌, 蘑菇多糖, 左旋咪唑, 苯丁抑制素, 氨甲酰氟丙啶, glytilitin, 盐酸阿霉素, acrarubicin hydrochloride, 盐酸博来霉素, hepromycin sulfate, 硫酸长春新碱, 硫酸长春碱, 盐酸伊立替康, 环磷酰胺, 美法仑, 白消安, 塞替派, 盐酸甲基苄肼, 顺铂, 硫唑嘌呤, 巯基嘌呤, 替加氟, 卡莫氟, 阿糖胞苷, 甲基睾酮, 丙酸睾酮, 庚酸睾酮, 美雄烷, 磷雌酚, 氯地孕酮, 醋酸亮丙瑞林, 醋酸布舍瑞林等。

组合使用时, 对化合物[I]与组合药的给药间隔没有具体的限制。化合物

[I]或其药物组合物,以及组合药或其药物组合物,可以同时或者以一定的时间间隔给药于给药对象。组合药的剂量可以根据临床使用的剂量确定,并且可以根据给药对象、给药途径、疾病类型、有机体等适当地选择。

对组合给药的方式没有具体的限制,化合物[I]和组合药可以在给药时混合。这种给药方式的实例包括:(1)单个制剂给药,该单个制剂可通过同时配制化合物[I]或其药物组合物与组合药或其药物组合物而得到的;(2)以相同的给药途径同时给药两种制剂,该两种制剂可通过单独配制化合物[I]或其药物组合物及组合药或其药物组合物而得到的;(3)以相同的给药途径和一定的时间间隔给药两种制剂,该两种制剂可通过单独配制化合物[I]或其药物组合物及组合药或其药物组合物而得到的;(4)以不同的给药途径同时给药两种制剂,该两种制剂可通过单独配制化合物[I]或其药物组合物及组合药或其药物组合物而得到的;(5)以不同的给药途径和一定的时间间隔给药两种制剂,该两种制剂可通过单独配制化合物[I]或其药物组合物及组合药或其药物组合物而得到的(例如,按照化合物[I]或其药物组合物以及组合药或其药物组合物的顺序或者相反的顺序给药),等等。

在本发明的组合给药中,化合物[I]与组合药的混合比可以根据给药对象、给药途径、疾病类型等适当地选取。

例如,在本发明的组合给药中,化合物[I]的含量可随制剂的类型而变化,但是通常为约0.01~100%重量,优选约0.1~50%重量,更优选约0.5~20%重量,相对于整个制剂而言。

在本发明的组合给药中,组合药的含量可随制剂的类型而变化,但是通常为约0.01~100%重量,优选约0.1~50%重量,更优选为约0.5~20%重量,相对于整个制剂而言。

在本发明的组合给药中,添加剂如载体的含量可随制剂的类型而变化,但是通常为约1~99.99%重量,优选约10~90%重量,相对于整个制剂而言。

当化合物[I]和组合药各自单独配制时,可以使用与上述相同的含量。

剂量可随化合物[I]或其药用盐的类型、给药途径、症状、患者年龄而变化,但是对于经口给药于患有骨关节炎的成年患者而言,例如,化合物[I]的每千克体重日剂量为约0.005~50 mg,优选为约0.05~10 mg,更优选为约0.2~4 mg,该剂量可逐份地分1~3次给药。

当本发明的药物组合物为缓释剂型时,剂量可随化合物[I]的类型和含

量, 剂型, 药物释放的持续时间, 给药对象(诸如人、大鼠、小鼠、猫、狗、兔、牛、猪等哺乳动物), 及给药意图而变化, 但是对于肠胃外给药而言, 优选从制剂中的释放量为每周约 0.1 mg 至约 100 mg 的化合物[I]。

对于组合药而言, 其剂量可以在不发生副作用的范围内设置为任意水平。组合药的日剂量可随症状程度, 年龄, 性别, 体重, 及给药对象的敏感性而变化, 对于给药的时间和时间间隔、性质、配制、药物制剂的类型、活性成分的类型等可不必具体限制。然而, 该药物的剂量, 例如, 在经口给药于哺乳动物时的剂量通常为每千克体重约 0.001~2000 mg, 优选约 0.01~500 mg, 更优选约 0.1~100 mg, 该剂量通常以 1~4 次逐份地给药。

当以组合方式给药本发明的药剂时, 化合物[I]和组合药可同时给药; 可以先给药组合药, 接着给药化合物[I]; 也可以先给药化合物[I], 然后给药组合药。当以一定时间间隔给药时, 该时间间隔可依要给药的有效组分, 剂型, 给药途径等而变化。例如, 当先给药组合药时, 化合物[I]可自组合药的给药点起 1 分钟至 3 天, 优选 10 分钟至 1 天, 更优选 15 分钟至 1 小时给药。当先给药化合物[I]时, 组合药可自组合药的给药点起 1 分钟至 1 天, 优选 10 分钟至 6 小时, 更优选为 15 分钟至 1 小时给药。本发明的药物组合物是低毒性的, 因而可以安全地使用。具体地, 下面给出的实施例的化合物经口给药时具有优异的吸收性, 因而可以经口制剂的形式方便地使用。

由于本发明的化合物[I]及其盐和前药具有优异的 MMP 抑制作用, 特别是 MMP-13 抑制作用, 所以它们可用作预防或治疗所有与 MMP 相关的疾病例如关节疾病(如骨关节炎、类风湿性关节炎等), 骨质疏松, 癌症, 牙周病, 角膜溃疡, 慢性溃疡, 病理性骨吸收(Paget 氏疾病等), 肾炎, 血管生成, 动脉瘤, 动脉硬化, 肺气肿, 慢性阻塞性肺病(COPD), 肝硬化, 自身免疫性疾病(Crohn 氏疾病、Sjogren 氏疾病等), 癌的侵入或转移等的药物, 也可以用作避孕药。

实施例

下面将参照实施例和参考例, 更具体地说明本发明。本发明不以任何方式受限于这些实施例, 其在不脱离本发明的范围的情况下是可以改变的。

每个实施例中的柱色谱洗脱均是在 TLC(薄层色谱)观测下进行的, 除非另有说明。TLC 是利用 Merck 制造的 60F₂₅₄ 作为 TLC 板进行的。检测采用

UV 检测器或者借助于具有磷钼酸或茚三酮试剂的显色反应。采用 Merck 制造的 Silica gel 60 (70~230 筛目尺寸)作为柱色谱的硅胶。采用 Merck 制造的 60F₂₅₄ 板作为制备性 TLC 板。本文中所述的室温一般是指约 10°C 至 35°C 的温度。

NMR(核磁共振)谱是利用 VARIAN model Gemini-200 光谱仪(¹H-NMR: 200 MHz 或 300 MHz)或者 BRUKER model DPX300(¹H-NMR: 300 MHz)测量的。内标物是四甲基硅烷所有δ值均以 ppm 给出。下面给出本文中所使用的缩写。

DMF: N,N-二甲基甲酰胺, THF: 四氢呋喃, EtOH: 乙醇, DMA: N,N-二甲基乙酰胺, CDCl₃: 氘代氯仿, DMSO-d₆: 氘代二甲亚砜, Hz: 赫兹, J: 耦合常数, m: 多重峰, q: 四重峰, t: 三重峰, d: 二重峰, s: 单峰, br: 宽峰, dd: 双二重峰, dq: 双四重峰。

实施例 1

N-([3-(甲氧基)苄基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向通过 Journal of Organic Chemistry (1978), 43(23), 4485-7 等中所述的方法得到的 4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.42 g, 6.53 mmol)于 THF(25 mL)中的溶液中, 加入 3-甲氧基苄基胺(1.19 g, 8.71 mmol)和三乙胺(1.1 mL, 7.89 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用 10%碳酸钾水溶液和乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤、干燥并浓缩。所得粗结晶用乙醇-乙醚重结晶, 得到标题化合物(1.09 g, 54%)。

熔点: 186-189°C

除实施例 15 之外, 按与实施例 1 相同的方式合成下面的实施例 2 至实施例 53。

实施例 2

N-([6-[(4-氟苄基)氧]吡啶-3-基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 1-[6-[(4-氟苄基)氧]吡啶-3-基]甲胺(通过 WO 2003091242 A1 等中所述的方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 208-209°C

实施例 3

4-氧代-N-{[4-(苯氧基)苯基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-苯氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 178-179°C

实施例 4

4-氧代-N-{[3-(苯氧基)苯基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-苯氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 189-190°C

实施例 5

N-(联苯-4-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-苯基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 210-211°C

实施例 6

N-(联苯-3-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-苯基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 175-176°C

实施例 7

N-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 211-214°C

实施例 8

N-(联苯-2-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-苯基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 182-183°C

实施例 9

4-氧代-N-({3-[(三氟甲基)氧]苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-(三氟甲氧基)苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 198-200°C

实施例 10

4-氧代-N-{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-(三氟甲基)苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 224-225°C

实施例 11

N-[(3-甲基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-甲基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 184-185°C

实施例 12

N-{[2-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-甲氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 234-235°C

实施例 13

N-{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成的)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 186-189°C

实施例 14

4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 中的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-

基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 169-172°C

实施例 15

N-{{3-(氨基甲基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐

将得自实施例 53 的{{3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基}甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.50g, 3.67 mmol)在 4N 的氯化氢/乙酸乙酯中搅拌 5 小时。将反应混合物减压浓缩, 所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1.25 g, 99%)。

熔点: 287-290°C

实施例 16

N-[(2-{{3-甲基-3-(甲氧基)丁基}氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 47 的[(2-{{3-甲基-3-(甲氧基)丁基}氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 166-167°C

实施例 17

N-({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用参考例 35 的({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 167-168°C

实施例 18

N-[(2-{{3-(甲氧基)丙基}氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 45 的[(2-{{3-(甲氧基)丙基}氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 154-155°C

实施例 19

N-[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氨基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 79 的 4-(氨基甲基)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 189-191°C

实施例 20

4-氧代-N-{[2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 75 的{[2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 215-216°C

实施例 21

N-[(2-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 33 的[(2-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 196-197°C

实施例 22

N-[(2-{[3-(乙氧基)丙基]氨基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 81 的 4-(氨基甲基)-N-[3-(乙氧基)丙基]吡啶-2-胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 149-150°C

实施例 23

N-{[2-(3-[(1-甲基乙基)氧]丙基)氨基]吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢

喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 83 的 4-(氨基甲基)-N-{3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}吡啶-2-胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 162-163°C

实施例 24

4-氧代-N-{[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 77 的{[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 255-257°C

实施例 25

N-({2-[(呋喃-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 37 的({2-[(呋喃-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 162-163°C

实施例 26

4-氧代-N-({2-[(苯基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 49 的({2-[(苯基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 179-180°C

实施例 27

N-({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 71 的({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 204-205°C

实施例 28

N-[(2-{[3,4-二(甲氧基)苯基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 73 的[(2-{[3,4-二(甲氧基)苯基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 190-191°C

实施例 29

4-氧代-N-({3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 85 的 1-{3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 161°C

实施例 30

N-[(3-吗啉-4-基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 94 的 1-(3-吗啉-4-基苯基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 253-254°C

实施例 31

N-[(3-氰基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-(氨基甲基)苄腈(根据 FR 1582452 等中所述的方法合成的)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 232°C

实施例 32

4-氧代-N-({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 31 的({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 196-197°C

实施例 33

4-氧代-N-({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 39 的 ({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 176-178°C

实施例 34

N-{[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 57 的 {[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 192-195°C

实施例 35

4-氧代-N-{[3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)苯基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 93 的 6-[3-(氨基甲基)苯基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 299-300°C

实施例 36

N-{[2-({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 55 的 {[2-({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 148-149°C

实施例 37

N-({2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 59 的 ({2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 176-177°C

实施例 38

N-[(2-{{(3-氟苯基)甲基}氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 51 的 [(2-{{(3-氟苯基)甲基}氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 179-180°C

实施例 39

N-[(2-{{(4-氟苯基)甲基}氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 53 的 [(2-{{(4-氟苯基)甲基}氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 212-213°C

实施例 40

4-氧代-N-({2-[(吡啶-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 67 的 ({2-[(吡啶-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 166-171°C

实施例 41

4-氧代-N-({2-[(吡啶-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 65 的 ({2-[(吡啶-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲

基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 186-188°C

实施例 42

4-氧代-N-({2-[(吡啶-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 63 的({2-[(吡啶-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 230-231°C

实施例 43

N-[(2-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 41 的[(2-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 176-179°C

实施例 44

N-[(2-{[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 43 的[(2-{[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 198-202°C

实施例 45

N-({2-[(联苯-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 61 的({2-[(联苯-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 209-211°C

实施例 46

N-{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 69 的{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 153-157°C

实施例 47

N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟-3-甲氧基苄基胺(按 WO03/029224 A1 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 190-194°C

实施例 48

N-(4-吗啉-4-基丁基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-(4-氨基丁基)吗啉(按 Journal of Medicinal Chemistry (1997), 40(24), 3915-3925 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 114-117°C

实施例 49

N-(3-吗啉-4-基丙基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 N-(3-氨基丙基)吗啉代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 163-164°C

实施例 50

N-{2-[3-(甲氧基)苯基]乙基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-(3-甲氧基苯基)乙基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 143-148°C

实施例 51

N-{[3-(乙氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 87 的 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐代替 3-

甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 181°C

实施例 52

5-{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}戊酸甲酯

该化合物是利用得自参考例 91 的 5-{[3-(氨基甲基)苯基]氧基}戊酸甲酯盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 133-134°C

实施例 53

{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯

该化合物是利用 N-[3-(氨基甲基)苄基]氨基甲酸叔丁酯代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 180-183°C

下面的实施例 54~66 是按与实施例 1 相同的方式由得自参考例 7 的 6-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 54

6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 177-179°C

实施例 55

6-氟-N-{[2-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-甲氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 192-194°C

实施例 56

6-氟-N-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-甲氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 187-189°C

实施例 57

6-氟-N-({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 35 的({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 179-184°C

实施例 58

6-氟-N-[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 45 的[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 134-135°C

实施例 59

6-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 181-183°C

实施例 60

6-氟-4-氧代-N-{{2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基}甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 75 的{{2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基}甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 173-175°C

实施例 61

6-氟-N-({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 71 的({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 216-217°C

实施例 62

6-氟-4-氧代-N-({3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 85 的 1-{3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 169-170°C

实施例 63

6-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 31 的({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 180-184°C

实施例 64

6-氟-N-{{2-(甲氧基)吡啶-4-基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 171-173°C

实施例 65

N-{{2-(乙氧基)吡啶-4-基}甲基}-6-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 69 的{{2-(乙氧基)吡啶-4-基}甲基}胺代替 3-

甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 199-201°C

实施例 66

N-{[3-(乙氧基)苯基]甲基}-6-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 87 的 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 175-176°C

下面的实施例 67~82 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 8 的 6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 67

6-(甲氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 174-176°C

实施例 68

6-(甲氧基)-N-{[2-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-甲氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 223-226°C

实施例 69

6-(甲氧基)-N-{[4-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-甲氧基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 221-223°C

实施例 70

N-({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 35 的({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 226-228°C

实施例 71

6-(甲氧基)-N-[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 45 的[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 161-163°C

实施例 72

6-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 200-202°C

实施例 73

6-(甲氧基)-4-氧代-N-{[2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 75 的{[2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 214-215°C

实施例 74

N-({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)-6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 71 的({2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 206-207°C

实施例 75

6-(甲氧基)-4-氧代-N-({3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 85 的 1-{3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}甲胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 181°C

实施例 76

6-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 31 的({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 218-220°C

实施例 77

6-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 39 的({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 201-202°C

实施例 78

N-{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}-6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 69 的{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 211-213°C

实施例 79

N-{[3-(乙氧基)苯基]甲基}-6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 87 的 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 184-185°C

实施例 80

3-[(6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基}氨基)甲基]苯甲酸甲酯

该化合物是利用 3-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(按 Pharmazie (1967), 22(9), 465-70 等中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 224-226°C

实施例 81

4-[(6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基}氨基)甲基]苯甲酸甲酯

该化合物是利用 4-(氨基甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 232-234°C

实施例 82

5-({3-[(6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基}氨基)甲基]苯基}氧基)戊酸甲酯

该化合物是利用得自参考例 91 的 5-{[3-(氨基甲基)苯基]氧基}戊酸甲酯盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 141-142°C

下面的实施例 83~85 是按与实施例 1 相同的方式由得自参考例 98 的 6-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 83

6-氯-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 203-206°C

实施例 84

6-氯-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 190-194°C

实施例 85

6-氯-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟-3-甲氧基苄基胺(按 WO03/029224 A1 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 206-208°C

实施例 86

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-硝基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式利用得自参考例 95 的 6-硝基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

熔点: 174-180°C

下面的实施例 87~89 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 9 的 6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 87

6-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 175-177°C

实施例 88

6-甲基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 190-192°C

实施例 89

N-({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 35 的({2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 171-173°C

下面的实施例 90~91 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 10 的 4-氧代-6-三氟甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 90

4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-6-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 184-186°C

实施例 91

N-{{3-(甲氧基)苄基}甲基}-4-氧代-6-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 186-187°C

下面的实施例 92~93 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 11 的 4-氧代-6-[(三氟甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 92

4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-6-[(三氟甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 195-197°C

实施例 93

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-[(三氟甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 156-159°C

下面的实施例 94~95 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 12 的 5-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 94

5-(甲氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 188-190°C

实施例 95

5-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 189-192°C

下面的实施例 96~97 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 13 的 7-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 96

7-(甲氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 228-230°C

实施例 97

7-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 208-210°C

下面的实施例 98~99 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 14 的 8-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 98

8-(甲氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 238-239°C

实施例 99

8-(甲氧基)-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 194-196°C

下面的实施例 100~101 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 96 的 6-氨基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 100

6-氨基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 223-225°C

实施例 101

6-氨基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 250-252°C

下面的实施例 102~103 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 15 的 4-氧代-6-[(苯基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 102

N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-6-[(苯基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 179-182°C

实施例 103

4-氧代-6-[(苯基甲基)氧]-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 204-206°C

下面的实施例 104~105 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 16 的 6-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 104

6-碘-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 219-220°C

实施例 105

6-碘-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 204-207°C

实施例 106~107 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 19 的 4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 106

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 150-151°C

实施例 107

4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氧]-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 172-174°C

实施例 108~109 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 17 的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 108

5-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 150-152°C

实施例 109

5-甲基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 164-165°C

实施例 110~112 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 18 的 5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 110

5-氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 159-161°C

实施例 111

5-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 187-189°C

实施例 112

5-氟-N-{{2-(甲氧基)吡啶-4-基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 189-191°C

实施例 113~115 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 113

5,6-二氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 189-191°C

实施例 114

5,6-二氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 198-199°C

实施例 115

5,6-二氟-N-{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 214-216°C

实施例 116~117 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 20 的 6-(吗啉-4-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 116

N-{[3-(甲氧基)苄基]甲基}-6-(吗啉-4-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

熔点: 126-129°C

实施例 117

6-(吗啉-4-基甲基)-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 186-189°C

实施例 118

6-[(甲氧基)甲基]-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由得自参考例 21 的 6-[(甲氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸甲酯, 利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的, 其为白色粉末。

熔点: 132-134°C

实施例 119~120 是按与实施例 1 中相同的方式由得自参考例 23 的 6-氟基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 119

6-氟基-4-氧代-N-({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 31 的({2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 218-222°C

实施例 120

6-氟基-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟-3-甲氧基苄基胺(根据 WO03/029224 A1 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 242-244°C

实施例 121

2-{[6,7-二(甲氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]羰基}喹唑啉-4(3H)-酮

向依据 Journal of Medicinal Chemistry (1979), 22(1), 44-8 等中所述方法得到的 4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸(150 mg, 0.788 mmol)于 THF(4 mL)中的悬浮液中, 加入草酰氯(103 μ L, 1.18 mmol)和 DMF(一滴)并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物再次悬浮于 THF(4 mL)中, 加入 6,7-二(甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(136 mg, 0.946 mmol)和三乙胺(241 μ L, 1.73 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂。剩余物用乙酸乙酯萃取, 用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤 3 次并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。所得剩余物通过制备性 TLC 进行纯化, 得到标题化合物(8.2 mg, 2.8%), 其为无色的固体。

熔点: 104-105°C

实施例 122

2-[(4-苯基哌啶-1-基)羰基]喹唑啉-4(3H)-酮

按与实施例 121 相同的方式得到标题化合物，利用 4-苯基哌啶代替 6,7-二(甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐。

熔点: 151-152°C

实施例 123

2-[(4-苯基哌嗪-1-基)羰基]喹唑啉-4(3H)-酮

按与实施例 121 相同的方式得到标题化合物，利用 1-苯基哌嗪代替 6,7-二(甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐。

熔点: 217-218°C

实施例 124

2-{[4-(苯氧基)哌啶-1-基]羰基}喹唑啉-4(3H)-酮

按与实施例 121 相同的方式得到标题化合物，利用 4-苯氧基-哌啶代替 6,7-二(甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐。

熔点: 154-155°C

实施例 125

N-({3-[(甲基磺酰基)氨基]苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自于实施例 227 的 N-[3-(氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(100 mg, 0.340 mmol)于 THF(2 mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(31.6 μ L)和三乙胺(56.8 μ L, 0.408 mmol)，并将该混合在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂。所得剩余物用乙酸乙酯萃取，用水和饱和盐水洗涤，并用无水硫酸钠干燥。然后在减压下蒸发溶剂并将所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶，得到标题化合物(112 mg, 88%)，其为白色粉末。

熔点: 240-248°C

实施例 126

N-[(3-{[(甲基氨基)羰基]氨基}苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式，由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和异氰酸甲酯得到标题化合物。

熔点：331-332°C

实施例 127

N-[[3-(乙酰基氨基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式，由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和乙酰氯得到标题化合物。

熔点：260-265°C

实施例 128

氧代{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}乙酸甲酯

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和氯(氧代)乙酸甲酯得到标题化合物。

熔点：228-229°C

实施例 129

3-氧代-3-{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基}丙酸甲酯

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和 3-氯-3-氧代丙酸甲酯得到标题化合物。

熔点：211-212°C

实施例 130

[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氨基甲酸甲酯

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和氯甲酸甲酯得到标题化合物。

熔点：262-263°C

实施例 131

N-[(3-{[(甲基磺酰基)氨基]甲基}苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和甲磺酰氯得到标题化合物。

熔点: 194°C

实施例 132

N-{[3-({[(甲基氨基)羰基]氨基}甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和异氰酸甲酯得到标题化合物。

熔点: 228-229°C

实施例 133

N-({3-[(乙酰基氨基)甲基]苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和乙酰氯得到标题化合物。

熔点: 242-257°C

实施例 134

氧代({[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]甲基}氨基)乙酸甲酯

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和氯(氧代)乙酸甲酯得到标题化合物。

熔点: 193-194°C

实施例 135

4-氧代-N-({3-[(四氢呋喃-3-基羰基)氨基]苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-

羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和四氢呋喃-3-甲酰氯(按 Chemische Berichte (1988), 121(3), 485-92 等中所述方法合成)得到标题化合物。

熔点: 225°C

实施例 136

N-({3-[(呋喃-3-基羰基)氨基]苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 227 的 N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和呋喃-3-甲酰氯(按 US 3551571 中所述方法合成)得到标题化合物。

熔点: 249°C

实施例 137

4-氧代-N-[(3-{{[(四氢呋喃-3-基羰基)氨基]甲基}苯基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和四氢呋喃-3-甲酰氯(按 Chemische Berichte (1988), 121(3), 485-92 等中所述方法合成)得到标题化合物。

熔点: 189-190°C

实施例 138

N-[(3-{{[(呋喃-3-基羰基)氨基]甲基}苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

按与实施例 125 相同的方式由得自实施例 15 的 N-{[3-(氨基甲基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺盐酸盐和呋喃-3-甲酰氯(按 US 3551571 中所述方法合成)得到标题化合物。

熔点: 227-228°C

实施例 139

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-(丙酰基氨基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

0°C 下, 向得自实施例 100 的 6-氨基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(120 mg, 370 mmol)和三乙胺(60 μ L)于 THF(15 mL)中的溶液中加入丙酰氯(0.04 mL), 并将该混合在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得剩余物用乙酸乙酯-乙醚重结晶, 得到标题化合物(83 mg, 59%)。

熔点: 222-223°C

下面的实施例 140~143 是按与实施例 139 相同的方式合成的。

实施例 140

6-(乙酰基氨基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用乙酰氯代替丙酰氯合成的。

熔点: 209-210°C

实施例 141

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-[(甲基磺酰基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用甲基磺酰氯代替丙酰氯合成的。

熔点: 245-248°C

实施例 142

6-[(甲基磺酰基)氨基]-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用得自实施例 101 的 6-氨基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺代替 6-氨基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺以及甲基磺酰氯代替丙酰

氯合成的。

熔点: 198-201°C

实施例 143

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-[[(苯氧基)乙酰基]氨基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用苯氧基乙酰氯代替丙酰氯合成的。

熔点: 207-209°C

实施例 144

6-羟基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

在氢气氛(1 atm)下, 向得自实施例 102 的 N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-[[(苯基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(2.00 g, 4.81 mmol)于 THF(50 mL)-甲醇(20 mL)中的悬浮液中, 加入 10%钯-碳(500 mg), 并将该混合在室温下搅拌 3 小时。滤除不溶物, 并将反应混合物浓缩, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(1.60 g, 100%)。部分粗结晶(150 mg)用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(129 mg)。

熔点: 268-271 °C

实施例 145

6-(乙氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 144 的 6-羟基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(120 mg, 368 μ mol)于 THF(3 mL)-DMF(1 mL)中的溶液中, 加入碳酸铯(120 mg, 368 μ mol)和碘乙烷(29 μ L, 368 μ mol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。再次加入碳酸铯(120 mg, 368 μ mol)和碘乙烷(58 μ L, 736 μ mol), 并将该混合在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩该层, 并通过制备性 HPLC 纯化所得浓缩剩余物。所得粗结晶用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(27 mg, 21%)。

熔点: 163-165 °C

实施例 146

6-氟基-N-([3-(甲氧基)苯基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 104 的 6-碘-N-([3-(甲氧基)苯基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(1.00 g, 2.30 mmol)和氟化锌(148 mg, 1.26 mmol)于 DMF(10 mL)中的悬浮液中, 加入四(三苯基膦)钯(0)(132 mg, 115 μ mol), 并将该混合物在氮气氛围和 80°C 下搅拌 3 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于乙酸乙酯中, 并通过过滤收集不溶物, 得到标题化合物, 其为白色粉末(537 mg, 70%)。部分粗结晶(200 mg)用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(193 mg)。

熔点: 206-208 °C

实施例 147

6-氟基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 105 的 6-碘-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(500 mg, 988 μ mol)和氟化锌(63.8 mg, 543 μ mol)于 DMF(5 mL)中的溶液中, 加入四(三苯基膦)钯(0)(57.1 mg, 49.4 μ mol), 并将该混合物在氮气氛围和 80°C 下搅拌 3 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。将所得浓缩剩余物溶解于乙酸乙酯-THF 中, 并用水和饱和盐水洗涤该溶液。将该溶液用无水硫酸钠干燥、浓缩, 所得粗结晶用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(141 mg, 35%)。

熔点: 230-233 °C

实施例 148

4-氧代-N²-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2,6-二羧酰胺

将得自实施例 147 的 6-氟基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(240 mg, 593 μ mol)溶解于浓硫酸(2 mL), 并将该混合在室温下搅拌 1 小时, 并在 50°C 下加热的情况下搅拌 2 小时。将反应混合物倒在冰上, 并用碳酸氢钠碱化。待用乙酸乙酯-THF 混合溶剂萃取之后, 将该混合物用饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后,

将该混合物浓缩。所得粗结晶用乙醇重结晶，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(154 mg, 61%)。

熔点: 237-239 °C

实施例 149

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-[[{[3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

将得自参考例 20 步骤 1 的 6-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(300 mg, 964 μmol)和 3-甲氧基苄基胺(529 mg, 3.86 mmol)于 DMF(6 mL)中的溶液在 90°C 下加热搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩并加入乙酸乙酯和 1N 盐酸。滤集沉淀的不溶物，并用乙酸乙酯洗涤。将所得固体悬浮于饱和碳酸氢钠水溶液中，并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤，待用无水硫酸钠干燥之后，将该混合物浓缩。所得粗结晶用乙醇重结晶，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(125 mg, 28%)。

熔点: 134-136°C

实施例 150

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 104 的 6-碘-N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(300 mg, 689 μmol)、苯基硼酸(126 mg, 1.03 mmol)和 2M 碳酸钠水溶液(515 μL , 1.03 mmol)于甲苯(3 mL)-乙醇(1 mL)中的悬浮液中加入四(三苯基膦)钯(0)(16 mg, 14 μmol)，并将该混合物在氮气氛下加热回流 6 小时。再次加入苯基硼酸(41 mg, 340 μmol)、2M 碳酸钠水溶液(515 μL , 1.03 mmol)和四(三苯基膦)钯 (16 mg, 14 μmol)，并将该混合物在氮气氛下加热回流 12 小时。待使之冷却至室温之后，将反应混合物减压浓缩。将所得浓缩剩余物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤，待用无水硫酸钠干燥之后，浓缩有机层。所得粗结晶用乙醇重结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(170 mg, 64%)。

熔点: 202-204 °C

实施例 151

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-6-(1,3-噻唑-2-基硫基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

将三(二亚苄基丙酮)二钨(0)(13 mg, 14 μ mol)和 9,9-二甲基-4,5-二(二苯基膦基)口占吨(16 mg, 28 μ mol)于甲苯(6 mL)中的溶液在氮气氛围和室温下搅拌 5 分钟。向该混合物中加入得自实施例 104 的 6-碘-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(300 mg, 689 μ mol)、2-巯基噻唑(81 mg, 689 μ mol)和叔丁酸钾(240 mg, 2.14 mmol), 并将该混合物在 100°C 下加热搅拌 4 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。将所得浓缩剩余物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩有机层。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(50-83%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 并用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为黄色粉末(63.5 mg, 21%)。

熔点: 170-172°C

实施例 152

O-{2-[({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基}二甲基硫代氨基甲酸酯

向得自实施例 144 的 6-羟基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(500 mg, 1.54 mmol)和 N,N-二甲基硫代氨基甲酰氯(380 mg, 3.08 mmol)于 DMF(5 mL)中的溶液中加入 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(345 mg, 3.08 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 2 小时。在冰冷却下, 将反应混合物倒入水(30 mL)中。滤集沉淀的不溶物, 并将该固体用水、乙醇和乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(608 mg, 96%)。

熔点: 207-209°C

实施例 153

S-{2-[({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基}二甲基硫代氨基甲酸酯

将得自实施例 152 的 O-{2-[({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基}二甲基硫代氨基甲酸酯(540 mg, 1.31 mmol)和 N,N-二乙基苯胺(5 mL)的混合物在 210°C 下加热搅拌 7 小时。待使之冷却至室温之

后, 将反应混合物倒入 3N 盐酸(30 mL)中。滤集沉淀的不溶物, 并将该固体用水、乙醇和乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为浅灰色粉末(440 mg, 82%)。

熔点: 171-173 °C

实施例 154

6-巯基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 153 的 S-{2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-6-基}二甲基硫代氨基甲酸酯(380 mg, 921 μ mol)于甲醇(10 mL)中的悬浮液中加入氢氧化钾(259 mg, 4.61 mmol)并将该混合物加热回流 2 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩, 并将浓缩的剩余物溶解于水中。将该混合物用 1N 盐酸酸化(pH 2-3), 并用乙酸乙酯-THF 混合溶剂萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(300 mg, 95%)。

熔点: 170-172 °C

实施例 155

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-(甲基硫基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 154 的 6-巯基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(270 mg, 791 μ mol)和碘甲烷(49 μ L, 791 μ mol)于 THF(5 mL)中的悬浮液中加入三乙胺(110 μ L, 791 μ mol), 并将该混合物在室温下加热搅拌 1 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(240 mg, 85%)。

熔点: 168-170°C

实施例 156

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-(甲基磺酰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

在冰冷却下, 向得自实施例 155 的 N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-6-(甲基硫

基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(60 mg, 170 μmol)于氯仿(2 mL)中的溶液中加入间氯过苯甲酸(84 mg, 340 μmol), 并将该混合物在室温下加热搅拌 2 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(62 mg, 95%)。

熔点: 186-188°C

实施例 157

N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-6-[(2-氧代-2-苯基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 144 的 6-羟基-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(300 mg, 922 μmol)和苯甲酰甲基溴(201 mg, 1.01 mmol)于丙酮(2 mL)中的悬浮液中加入碳酸钾(191 mg, 1.38 mmol), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 2 小时。再次加入苯甲酰甲基溴(50 mg, 250 μmol), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 2 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得浓缩剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化, 得到标题化合物, 其为白色粉末(144 mg, 35%)。

熔点: 168-169°C

实施例 158

N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-6-(1H-四唑-5-基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 146 的 6-氟基-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(100 mg, 299 μmol)于 DMF(3 mL)中的溶液中加入叠氮化钠(97.0 mg, 1.50 mmol)和氯化铵(80.0 mg, 1.50 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 24 小时。待使之冷却至室温之后, 向反应混合物中加水。滤集沉淀的不溶物。该固体用水和乙酸乙酯洗涤, 悬浮于乙醇中并加热回流。待使之冷却至室温之后, 滤集不溶物, 得到标题化合物, 其为白色粉末(105 mg, 93%)。

熔点: 258-260°C

实施例 159

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(苯基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向苄醇(99 mg, 920 μmol)于 DMA(6 mL)中的溶液中加入氢化钠(60%的油分散体, 122 mg, 3.06 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入得自实施例 110 的 5-氟-N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(200 mg, 611 μmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并 1N 盐酸调节至 pH 3-4。将该混合物用乙酸乙酯-THF 混合溶剂萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(207 mg, 81%)。

熔点: 188-190°C

下面的实施例 160~174 是按与实施例 159 相同的方式合成的。

实施例 160

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(3-苯基丙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-苯基丙醇代替苄醇合成的。

熔点: 165-167°C

实施例 161

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(2-苯基乙基)硫基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-苯乙基乙硫醇代替苄醇合成的。

熔点: 178-180°C

实施例 162

4-[(2-[(3-[(3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧基)甲基]苯甲酸

该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 268-270°C

实施例 163

5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟苄醇代替苄醇合成的。

熔点: 216-218°C

实施例 164

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-甲氧基苄醇代替苄醇合成的。

熔点: 197-199°C

实施例 165

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(吡啶-3-基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-吡啶甲醇代替苄醇合成的。

熔点: 191-193°C

实施例 166

3-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸

该化合物是利用 3-(羟基甲基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 246-248°C

实施例 167

2-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸

该化合物是利用 2-(羟基甲基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 193-195°C

实施例 168

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-[(2-甲基-2-苯基丙基)氧]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-甲基-2-苯基丙-1-醇代替苄醇合成的。

熔点: 145-147°C

实施例 169

5-[(2-环己基乙基)氧]-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-环己基乙醇代替苄醇合成的。

熔点: 130-132°C

实施例 170

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(2-哌啶-1-基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 N-(2-羟基乙基)哌啶代替苄醇合成的。

熔点: 225-227°C

实施例 171

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-[(2-吗啉-4-基乙基)氧]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 N-(2-羟基乙基)吗啉代替苄醇合成的。

熔点: 130-132°C

实施例 172

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-(苄氧基)乙醇代替苄醇合成的。

熔点: 136-138°C

实施例 173

({4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯基}氧基)乙酸

该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯氧基乙酸代替苄醇合成的。

熔点: 133-135°C

实施例 174

{4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯基}乙酸

该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯基乙酸代替苄醇合成的。

熔点: 215-217°C

实施例 175

4-氧代-5-[(苯基甲基)氧]-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 159 相同的方式, 由得自实施例 111 的 5-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

熔点: 190-192°C

下面的实施例 176~181 是按与实施例 159 相同的方式, 由得自实施例 113 的 5,6-二氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

实施例 176

6-氟-5-[(4-氟苯基)甲基]氧基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟苄醇代替苄醇合成的。

熔点: 195-197°C

实施例 177

4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸

该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 248-250°C

实施例 178

6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-苯基乙醇代替苄醇合成的。

熔点: 134-135°C

实施例 179

4-[2-({6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸

室温下, 将得自实施例 113 的 5,6-二氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(500 mg, 1.45 mmol)和 4-(2-羟基乙基)苯甲酸(241 mg, 1.45 mmol)于 DMA(5 mL)中的溶液, 滴加到 60%的氢氧化钠(165 mg, 4.34 mmol)于 DMA(2.5 mL)中的悬浮液中, 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后在 80°C 下加热搅拌 1.5 小时。将反应混合物用冰冷却, 并依次滴水(5 mL)、乙酸乙酯(10 mL)、1N 盐酸(6 mL)和己烷(10 mL)。滤集沉淀的固体, 并用水和甲醇洗涤。将所得固体悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 70°C 下加热搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(501 mg, 70%)。

熔点: 227-229°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ : 3.18 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.32 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.44 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.81-6.84 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J = 6.3, 4.8$ Hz), 7.79 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.50 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 12.20 (1H, bs), 12.87 (1H, bs)。

实施例 180

6-氟-5-{[2-(4-氟苯基)乙基]氧基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-(4-氟苯基)乙醇代替苕醇合成的。

熔点: 146-148°C

实施例 181

5-{[2-(4-氨基苯基)乙基]氧基}-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-(4-氨基苯基)乙醇代替苕醇合成的。

熔点: 129-131°C

下面的实施例 182~183 是按与实施例 159 相同的方式, 由得自实施例 114 的 5,6-二氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

实施例 182

6-氟-5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-氟苕醇代替苕醇合成的。

熔点: 183-185°C

实施例 183

4-{[(6-氟-4-氧代-2-{[(2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧]甲基}苯甲酸

该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯甲酸代替苕醇合成的。

熔点: 263-265°C

实施例 184

4-[(6-氟-2-{[(2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基)氧基]甲基}苯甲酸

该化合物是按与实施例 159 相同的方式,由 4-(羟基甲基)苯甲酸和得自实施例 115 的 5,6-二氟-N-{{2-(甲氧基)吡啶-4-基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

熔点: 231-233°C

实施例 185

N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氨基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

将得自实施例 110 的 5-氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(100 mg, 309 μ mol)和 2-苯基乙胺(187 mg, 1.55 mmol)于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中的溶液在 80°C 下加热搅拌 2 天。加入 2-苯基乙胺(93 mg, 770 μ mol),并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 天。将反应混合物减压浓缩并加入乙酸乙酯。将该混合物用 0.1N 盐酸和饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后,将该混合物减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶,得到标题化合物,其为黄色粉末(68 mg, 51%)。

熔点: 164-166°C

实施例 186

6-氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-5-({[3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 185 相同的方式,由得自实施例 113 的 5,6-二氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 141-143°C

实施例 187

5-{{[(4-氟基苯基)甲基]氧基}-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 110 的 5-氟-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(1.40 g, 4.28 mmol)于 N,N-二甲基乙酰胺(20 mL)中的溶液中加入氢化钠(60%的油分散体, 856 mg, 21.4 mmol),并将该混合在室温下搅拌

30 分钟。向反应混合物中加入 4-碘苄醇(1.50 g, 6.42 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 1N 盐酸调节至 pH 3-4, 并用乙酸乙酯-THF 混合溶剂稀释。有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 将有机层减压浓缩得到淡黄色粉末(1.70 g)。向上述淡黄色粉末(1.14 g)和氰化锌(72 mg, 610 μ mol)于 DMF 中的悬浮液(10 mL)中加入四(三苯基膦)钯(0)(64 mg, 55 μ mol), 并将该混合物在氮气氛围和 80°C 下搅拌 6 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。将所得浓缩剩余物溶解于乙酸乙酯-THF 中, 并将该混合物用水和饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 将该混合物浓缩。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(25-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化。所得粗结晶用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(46 mg, 0.4%)。

熔点: 218-220°C

实施例 188

4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

向得自实施例 162 的 4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸(100 mg, 218 μ mol)和 EtOH(100 μ L)于 THF(4 mL)中的悬浮液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(63 mg, 326 μ mol)和 4-二甲基氨基吡啶(2.5 mg, 21 μ mol), 并将该混合物在 40°C 下搅拌 15 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用 0.1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤。将该混合物用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(95 mg, 89%)。

熔点: 205-207°C

实施例 189

5-([4-(氨基羰基)苯基]甲基}氧基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 162 的 4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸(100 mg, 218 μ mol)于 THF(4 mL)中的悬浮液中加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(63 mg, 326

μmol)和 1-羟基-1H-苯并三唑铵盐(50 mg, 326 μmol), 并将该混合物在 40°C 下搅拌 15 小时。再次加入 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(63 mg, 326 μmol)、1-羟基-1H-苯并三唑铵盐(50 mg, 326 μmol)和 DMF(2 mL), 并将该混合物在 40°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯-THF 混合溶剂稀释, 并用水、0.1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 将该混合物减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(80 mg, 80%)。

熔点: 267-269°C

实施例 190

5-羟基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向 2-(4-氯苯基)乙醇(87 mg, 556 μmol)于 DMA(5 mL)中的溶液中加入氢氧化钠(60%于油中, 92 mg, 2.32 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 30 分钟。加入得自实施例 110 的 5-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(150 mg, 463 μmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 1N 盐酸调节至 pH 3-4, 并用乙酸乙酯稀释。有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(110 mg, 73%)。

熔点: 187-189°C

实施例 191

6-氟-5-羟基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 113 的 5,6-二氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(100 mg, 290 μmol)于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中的溶液中加入氢氧化钠(60%的油分散体, 46 mg, 1.16 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 15 分钟。加入 2-苯基乙醇(53 mg, 430 μmol), 并将该混合物在室温下加热搅拌 3 小时。将反应混合物用 1N 盐酸调节至 pH 3-4, 并用乙酸乙酯稀释。有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。浓缩的剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化。所得粗结晶用乙醇结晶,

得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(25 mg, 25%)。

熔点: 201-203°C

实施例 192

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-({[4-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基}氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 187 的 5-{[(4-氟基苯基)甲基]氧基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(130 mg, 295 μ mol)于 DMF(5 mL)中的溶液中加入叠氮化钠(96 mg, 1.48 mmol)和氯化铵(79 mg, 1.48 mmol), 并将该混合物在 100°C 下加热搅拌 15 小时。再次加入叠氮化钠(96 mg, 1.48 mmol)和氯化铵(79 mg, 1.48 mmol), 并将该混合物在 100°C 下加热搅拌 15 小时。待使之冷却至室温之后, 向反应混合物中加入 1N 盐酸和水, 并将该混合物用乙酸乙酯-THF 混合溶剂萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(100 mg, 70%)。

熔点: 227-229°C

实施例 193

5-[(2-羟基乙基)氧]-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 172 的 N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(670 mg, 1.46 mmol)于 THF(14 mL)-甲醇(6 mL)中的溶液中加入 10%钨-碳(300 mg), 并将该混合物在氢气氛(1 atm)和室温下搅拌 18 小时。滤除不溶物, 并将反应混合物浓缩和溶解在甲醇(20 mL)中。再次加入 10%钨-碳(300 mg), 并在氢气氛(3 atm)下将该混合在室温下搅拌 4 小时。滤除不溶物, 浓缩反应混合物, 并将浓缩的剩余物用乙醇结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(327 mg, 61%)。

熔点: 173-174°C

实施例 194

5-[(2-羟基乙基)氧]-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-1,2,3,4-四氢喹唑

啉-2-羧酰胺

按与实施例 193 相同的方式, 得到标题化合物, 其为淡黄色无定形物(62 mg, 11%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 3.57-3.66 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.90-3.97 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 4.24 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 4.86-4.89 (1H, m), 5.19-5.24 (1H, m), 6.35 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.43 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.64-6.77 (3H, m), 7.12-7.18 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 8.45 (1H, t, $J=5.4$ Hz).

实施例 195

1-[2-((2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)乙基]哌啶-4-羧酸

向得自实施例 193 的 5-[(2-羟基乙基)氧]-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(240 mg, 650 μmol)于 THF(6 mL)中的悬浮液中加入三乙胺(181 μL , 1.30 mmol)和对甲苯磺酰氯(186 mg, 975 μmol), 并将该混合在室温下搅拌 15 小时。再次加入三乙胺(362 μL , 2.60 mmol)、对甲苯磺酰氯(372 mg, 1.95 mmol)和 DMF(2 mL), 并将该混合在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(50-83%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 4-甲基苯磺酸 2-[(1-(二甲基氨基)-2-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-3,9-二氧代-1,2,3,9-四氢咪唑并[5,1-b]喹唑啉-8-基)氧]乙酯, 其为白色粉末(164 mg, 44%)。向上述化合物(125 mg, 216 μmol)和 4-哌啶甲酸乙酯(40 mg, 259 μmol)于乙腈中的悬浮液(10 mL)中加入 *N*-乙基二异丙基胺(75 μL , 430 μmol), 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 12 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水和饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 将该混合物浓缩。将所得浓缩剩余物溶解于乙酸(4 mL)。加入 6N 盐酸(0.8 mL), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 加水, 并用 1N 氢氧化钠水溶液调节该混合物至 pH 5。滤集沉淀的不溶物, 并将该固体用水洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(77 mg, 两个步骤为 74%)。

熔点: 127-130°C

实施例 196

[(4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基}氧基)乙基]苯基}氨基)磺酰基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

将得自实施例 181 的 5-{[2-(4-氨基苯基)乙基]氧基}-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-羧酰胺(100 mg, 216 μmol)和{[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基}{[4-(二甲基亚氨基)吡啶-1(4H)-基]磺酰基}氮阴离子(azanide)(按 *Org. Lett.*, 2001, 3(14), 2241 等中所述方法合成)(78 mg, 259 μmol)于 THF 中的悬浮液(6 mL)在 50°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释。有机层用 0.1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤,待用无水硫酸钠干燥之后,减压浓缩有机层,得到标题化合物,其为淡黄色无定形物(140 mg, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 1.33-1.36 (9H, m), 3.05 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.21-4.26 (2H, m), 4.44 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.90 (2H, bs), 6.81-6.83 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.21-7.29 (3H, m), 7.53 (1H, dd, $J=9.3$, 4.8 Hz), 7.79 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 9.49-9.53 (1H, m), 10.15 (1H, bs), 11.15 (1H, bs), 12.15 (1H, bs)。

实施例 197

5-[(2-{4-[(氨基磺酰基)氨基]苯基}乙基)氧]-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹啉-2-羧酰胺

向得自实施例 196 的[(4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹啉-5-基}氧基)乙基]苯基}氨基)磺酰基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(138 mg, 216 μmol)于乙酸乙酯(2 mL)-THF(1 mL)中的溶液中加入 4N 的氯化氢-乙酸乙酯(2 mL),并将该混合在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩并用乙醇结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(58 mg, 50%)。

熔点: 204-206°C

实施例 198

6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-({2-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]乙基}氧基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向得自实施例 181 的 5-{[2-(4-氨基苯基)乙基]氧基}-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(100 mg, 216 μmol)、胍基甲酸甲酯(21 mg, 240 μmol)和原甲酸三甲酯(25 mg, 240 μmol)于甲醇(3 mL)中的悬浮液中加入一水合对甲苯磺酸(1.6 mg, 8.6 μmol), 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 4 小时。再次加入胍基甲酸甲酯(7 mg, 80 μmol)和原甲酸三甲酯(8 mg, 80 μmol), 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入甲醇钠(44 mg, 810 μmol)于甲醇(1 mL)中的溶液, 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 5 小时。将反应混合物冷却至室温, 并 1N 盐酸调节至 pH 3-4。将该混合物用乙酸乙酯-THF 混合溶剂萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩该有机层。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(99 mg, 86%)。

熔点: 196-198°C

实施例 199

5-({2-[4-(2,5-二氧代咪唑烷-1-基)苯基]乙基}氧基)-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

向异氰酰基乙酸乙酯(isocyanatoacetate, 46 mg, 350 μmol)于 THF(3 mL)中的溶液中加入得自实施例 181 的 5-{[2-(4-氨基苯基)乙基]氧基}-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(150 mg, 324 μmol), 并将该混合在室温下搅拌 3 小时。再次加入异氰酰基乙酸乙酯(15 mg, 110 μmol), 并将该混合在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 加入乙醇(4 mL)、THF(3 mL)和 6N 盐酸(4 mL), 并将该混合物加热回流 8 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤该固体, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(155 mg, 88%)。

熔点: 181-183°C

实施例 200

{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}乙酸

标题化合物是按与实施例 203 相同的方式, 由得自实施例 228 的

{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}乙酸甲酯得到的。

熔点: 223-224°C

实施例 201

5-{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}戊酸

标题化合物是按与实施例 203 相同的方式, 由得自实施例 52 的 5-{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}戊酸甲酯得到的。

熔点: 182-183°C

实施例 202

N-[3-{[2-(甲基氨基)-2-氧代乙基]氧基}苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 121 相同的方式, 由得自实施 200 的 {[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}乙酸和 40%甲胺水溶液得到的。

熔点: 201°C

实施例 203

4-[(6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基]甲基]苯甲酸

将得自实施例 81 的 4-[(6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基]甲基]苯甲酸甲酯(250 mg, 0.681 mmol)、4N 氢氧化钠水溶液(1 mL)、THF(5 mL)、MeOH (5 mL)和水(5 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 30 分钟。在减压下蒸发溶剂, 并将该混合物用乙酸乙酯-THF 的混合物萃取。将该混合物用 1N 盐酸-饱和盐水、饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 在减压下蒸发溶剂。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物(232 mg, 97%), 其为白色粉末。

熔点: 287-288°C

实施例 204

3-([6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]羰基}氨基)甲基]苯甲酸

标题化合物是按与实施例 203 相同的方式, 由得自实施例 80 的 3-([6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]羰基}氨基)甲基]苯甲酸甲酯得到的。

熔点: 290°C

实施例 205

5-([3-([6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]羰基}氨基)甲基]苯基}氧基)戊酸

标题化合物是按与实施例 203 相同的方式, 由得自实施例 82 的 5-([3-([6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基]羰基}氨基)甲基]苯基}氧基)戊酸甲酯得到的。

熔点: 218°C

实施例 206

(-)-6-氟-4-氧代-N-([2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

将得自实施例 59 的 6-氟-4-氧代-N-([2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(250 mg)通过制备性 HPLC 进行纯化, 浓缩保留时间较短的洗脱液, 加入己烷并干燥, 得到标题化合物, 其为白色粉末(110 mg)。

HPLC 制备条件

柱子: CHIRALPAK AS 50 mmID×500 mmL (CC001)

流动相: 正己烷/乙醇 = 1/1

流速: 70 mL/分钟

温度: 26°C

检测: UV 220 nm

1 次注射 40 mg

$[\alpha]_D^{20} = -12.9^\circ$ (c = 0.498, CHCl₃)

实施例 207

(+)-6-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 206 相同的方式, 以白色粉末(109 mg)的形式得到, 由具有较长保留时间的洗脱液, 并利用得自实施例 59 的 6-氟-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(250 mg)合成的。

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.1^{\circ} (c = 0.481, \text{CHCl}_3)$$

实施例 208

1-甲基-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由根据 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1983), 31(7), 2234-43 等中所述的方法制得的 1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酸甲酯合成的。

熔点: 209-212°C

下面的实施例 209~210 是按与实施例 1 中相同的方式, 由得自参考例 26 中的 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 209

N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

熔点: 179-182°C

实施例 210

4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 163-166°C

实施例 211

N-{{4-溴-3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧

酰胺

向得自实施例 209 的 N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(281 mg, 892 μmol)于氯仿(6 mL)中的溶液中加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(159 mg, 892 μmol), 并将该混合在室温下搅拌 2 小时。再次加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(159 mg, 892 μmol), 并将该混合在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩并分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后, 浓缩有机层。所得浓缩剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化, 并将所得粗结晶用乙醇结晶, 得到标题化合物, 其为黄色粉末(49 mg, 14%)。

熔点: 196-198°C

实施例 212

5-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由根据 US 4054656 中所述方法得到的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯合成的。

熔点: 148-151°C

实施例 213

5-甲基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由根据 US 4054656 中所述方法得到的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯, 利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 171°C

实施例 214

6-甲基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由根据 BE 859818 19780417

等中所述方法得到的 6-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯, 利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 202-203°C

实施例 215

5,6-二甲基-4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由根据 US 4054656 19771018 等中所述方法得到的 5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯, 利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 183°C

实施例 216

N-{{3-(甲氧基)苄基}甲基}-4-氧代-5-{{[(苄基甲基)氧]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

步骤 1

将根据 US 4054656 中所述方法得到的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.00 g, 4.20 mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(784 mg, 4.41 mmol)、2,2'-偶氮-二异丁腈(68.9 mg, 0.420 mmol)和四氯化碳(30 mL)的混合物加热回流 3 小时。在减压下蒸发溶剂。所得剩余物用乙酸乙酯萃取, 并将该混合物用水(3 次)和饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 蒸发溶剂。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(662 mg, 50%), 其为淡黄色粉末。

熔点: 176°C

步骤 2

向苄醇(157 μ L)于 THF(10 mL)中的溶液中逐步加入 60%氢化钠(116 mg, 3.03 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 10 分钟。立即加入得自步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(400 mg, 1.26

mmol), 并将该混合在室温下搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取。将该混合物用 1N 盐酸及 1N 盐酸-饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 蒸发溶剂。将剩余物悬浮于乙醚中, 过滤, 干燥并悬浮于 THF(5 mL)中。加入草酰氯(550 μ L, 6.31 mmol)和 DMF(一滴), 并将该混合在室温下搅拌 2.5 小时。在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物溶解于 EtOH-THF(1:1)溶液, 并将该混合在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取, 用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(20-40%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 4-氧代-5-[[[(苯基甲基)氧]甲基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(68.7 mg, 16%), 其为无色的粉末。

熔点: 155-156°C

步骤 3

标题化合物是按与实施例 1 中相同的方式, 由得自步骤 2 的 4-氧代-5-[[[(苯基甲基)氧]甲基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯得到的。

熔点: 145°C

实施例 217

4-[[[(2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基]苯甲酸

0°C 下, 向 4-(羟基甲基)苯甲酸甲酯(2.88g, 17.3 mmol)于 THF(35 mL)中的溶液中逐步加入 60%氢化钠(664 mg, 17.3 mmol), 并将该混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。立即加入得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.69 g, 5.33 mmol), 并将该混合在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取, 将该混合物用 1N 盐酸及饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 蒸发溶剂。将剩余物悬浮于乙醚中, 过滤, 干燥并将 690 mg (1.84 mmol)悬浮于 THF(7 mL)中。加入草酰氯(804 μ L, 9.22 mmol)和 DMF(一滴), 并将该混合在室温下搅拌 5 小时。在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物溶解于 EtOH-THF(1:1, 5 mL)溶液, 并将该混合在室温下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取, 用饱和碳酸氢钠水溶液(2 次)、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 并用

无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂。将所得剩余物悬浮于乙醚，过滤，干燥并在 EtOH(12 mL)中与 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(707 μ L, 5.53 mmol)一起在 80°C 下搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂，剩余物用乙酸乙酯萃取，用 0.1N 盐酸(2 次)、水和饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后，蒸发溶剂。将剩余物悬浮于乙醚中，过滤，干燥并溶解于 THF-MeOH-水(1:1:1, 45 mL)中。加入 4N 氢氧化钠水溶液(1150 μ L, 4.61 mmol)，并将该混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂，并用 1N 盐酸酸化。将该混合物用乙酸乙酯-THF 的混合物萃取，并用饱和盐水洗涤。待用无水硫酸钠干燥之后，蒸发溶剂。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶，得到标题化合物(348 mg, 39%)，其为白色粉末。

熔点: 229-230°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6)

δ : ppm 3.73 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.0$ Hz), 4.74 (2 H, s), 4.89 (2 H, s), 6.82 (1 H, dd, $J=8.5, 1.9$ Hz), 6.86 - 6.97 (2 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.51 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.66 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.51 (1 H, s), 12.87 (1 H, s)

实施例 218

4-([(4-氧代-2-([(2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)氨基]羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

将得自实施例 220 的 4-([(4-氧代-2-([(2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)氨基]羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸(100 mg, 0.182 mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺盐酸盐(46.9 mg, 0.273 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.2 mg, 0.018 mmol)、EtOH (100 μ L, 1.72 mmol)和 THF(4 mL)的混合物在室温搅拌 12 小时。在减压下蒸发溶剂，并将该混合物用乙酸乙酯-THF 的混合物萃取，用 0.1N 盐酸(2 次)和饱和盐水洗涤，待用无水硫酸钠干燥之后，在减压下蒸发溶剂。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶，得到标题化合物(78 mg, 74%)，其为白色粉末。

熔点: 225°C

实施例 219

4-氧代-5-{[(苯基甲基)氧]甲基}-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 1 中相同的方式,由得自实施例 216 步骤 2 的 4-氧代-5-{[(苯基甲基)氧]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯,利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 141-142°C

实施例 220

4-({[(4-氧代-2-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)氨基)羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸

该化合物是按与实施例 217 相同的方式,利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺合成的。

熔点: 209°C

实施例 221~222 是按与实施例 1 中相同的方式,由得自参考例 27 的 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-羧酸乙酯合成的。

实施例 221

N-({3-(甲氧基)苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-羧酰胺

熔点: 201-202°C

实施例 222

4-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 181-183°C

实施例 223

N-({3-(甲氧基)苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式,由得自参考例 24 的 4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯合成的。

熔点: 181-183°C

实施例 224

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-羧酰胺

该化合物是按与实施例 1 中相同的方式,由得自参考例 25 的 4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸乙酯合成的。

熔点: 231-233°C

实施例 225

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酰胺

将得自参考例 99 的 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸(105 mg), 3-甲氧基苄基胺(98 mg), 1-羟基-1-H-苯并三唑一水合物(95 mg)和 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(130 mg)于 DMF(5 mL)中的溶液在室温下搅拌 1 天。向反应混合物中加入 10%的柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,干燥并浓缩。所得粗结晶用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(39 mg)。

熔点: 206-210°C

实施例 226

1-氧代-N-({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-1,2-二氢异喹啉-3-羧酰胺

该化合物是按与实施例 225 相同的方式,利用得自参考例 29 的({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 208-210°C

实施例 227

N-[(3-氨基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 1 中相同的方式,利用 3-氨基苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 229-238°C

实施例 228

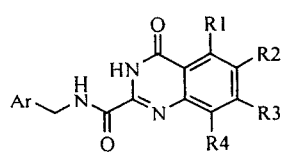
{[3-({[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}乙酸甲酯

标题化合物是按与实施例 1 中相同的方式,利用得自参考例 89 的{[3-(氨基甲基)苯基]氧基}乙酸甲酯盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 154°C

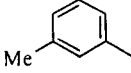
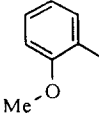
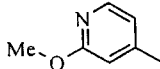
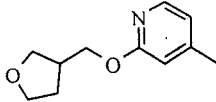
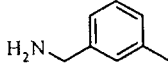
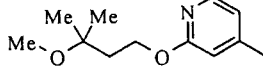
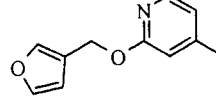
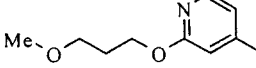
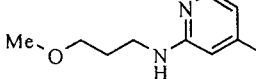
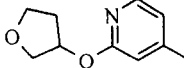
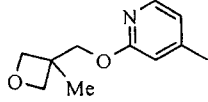
在实施例 1~228 中合成的化合物的结构式如下。

[表 1]

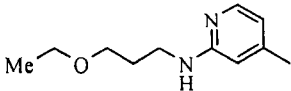
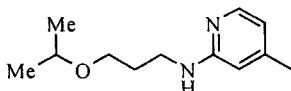
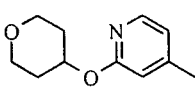
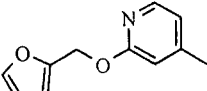
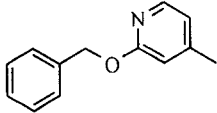
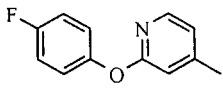
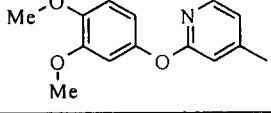
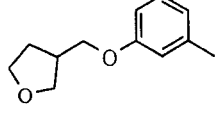
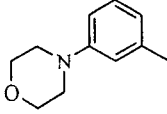
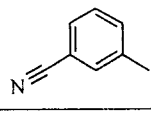
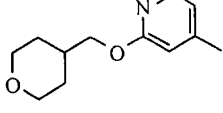


实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
1		H	H	H	H
2		H	H	H	H
3		H	H	H	H
4		H	H	H	H
5		H	H	H	H
6		H	H	H	H
7		H	H	H	H
8		H	H	H	H
9		H	H	H	H
10		H	H	H	H

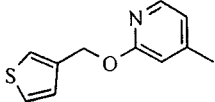
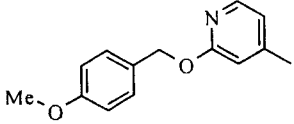
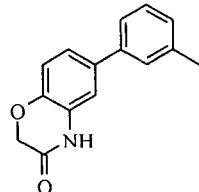
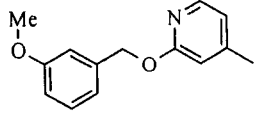
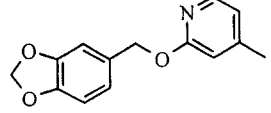
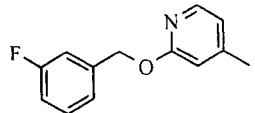
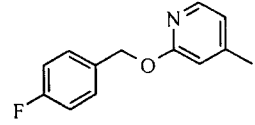
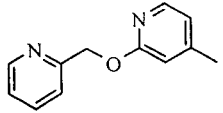
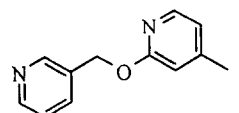
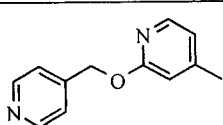
[表 2]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
11		H	H	H	H
12		H	H	H	H
13		H	H	H	H
14		H	H	H	H
15		H	H	H	H
16		H	H	H	H
17		H	H	H	H
18		H	H	H	H
19		H	H	H	H
20		H	H	H	H
21		H	H	H	H

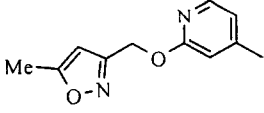
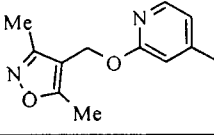
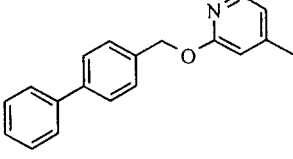
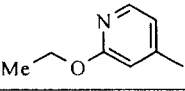
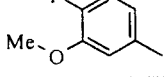
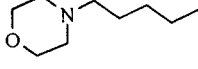
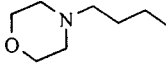
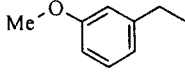
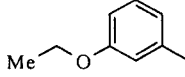
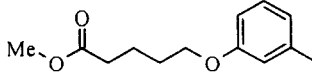
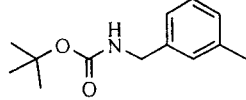
[表 3]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
22		H	H	H	H
23		H	H	H	H
24		H	H	H	H
25		H	H	H	H
26		H	H	H	H
27		H	H	H	H
28		H	H	H	H
29		H	H	H	H
30		H	H	H	H
31		H	H	H	H
32		H	H	H	H

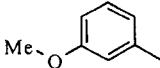
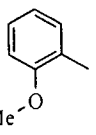
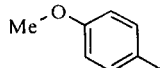
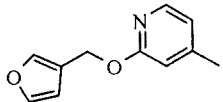
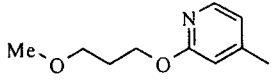
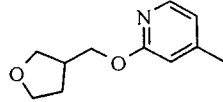
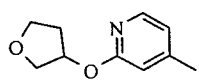
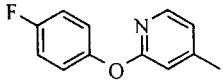
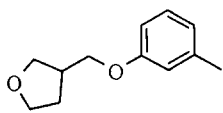
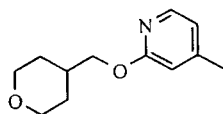
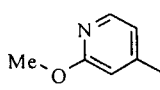
[表 4]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
33		H	H	H	H
34		H	H	H	H
35		H	H	H	H
36		H	H	H	H
37		H	H	H	H
38		H	H	H	H
39		H	H	H	H
40		H	H	H	H
41		H	H	H	H
42		H	H	H	H

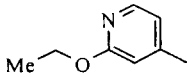
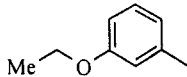
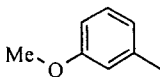
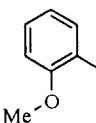
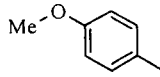
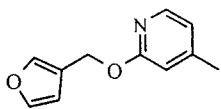
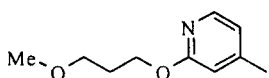
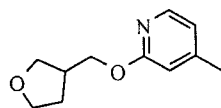
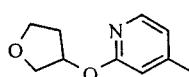
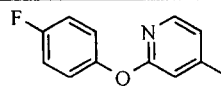
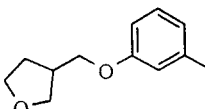
[表 5]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
43		H	H	H	H
44		H	H	H	H
45		H	H	H	H
46		H	H	H	H
47		H	H	H	H
48		H	H	H	H
49		H	H	H	H
50		H	H	H	H
51		H	H	H	H
52		H	H	H	H
53		H	H	H	H

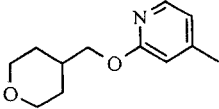
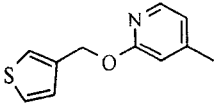
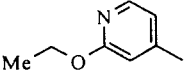
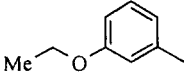
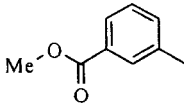
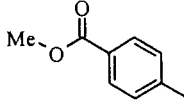
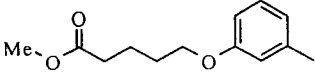
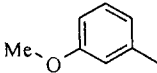
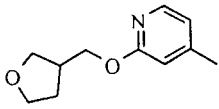
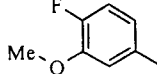
[表 6]

实 施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
54		H	F	H	H
55		H	F	H	H
56		H	F	H	H
57		H	F	H	H
58		H	F	H	H
59		H	F	H	H
60		H	F	H	H
61		H	F	H	H
62		H	F	H	H
63		H	F	H	H
64		H	F	H	H

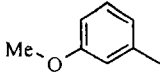
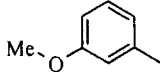
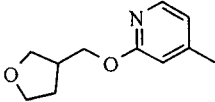
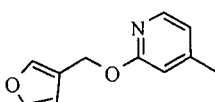
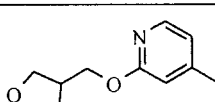
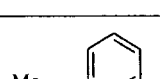
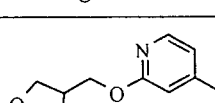
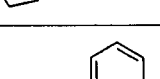
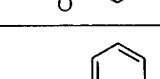
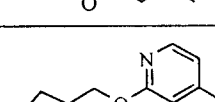
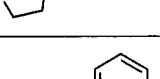
[表 7]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
65		H	F	H	H
66		H	F	H	H
67		H	OMe	H	H
68		H	OMe	H	H
69		H	OMe	H	H
70		H	OMe	H	H
71		H	OMe	H	H
72		H	OMe	H	H
73		H	OMe	H	H
74		H	OMe	H	H
75		H	OMe	H	H

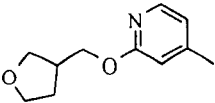
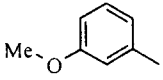
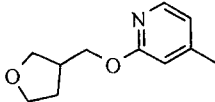
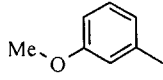
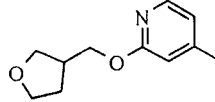
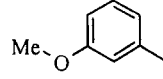
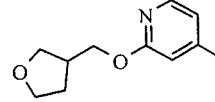
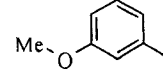
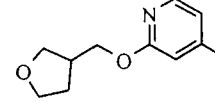
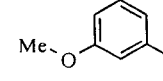
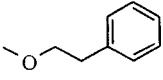
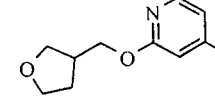
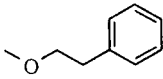
[表 8]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
76		H	OMe	H	H
77		H	OMe	H	H
78		H	OMe	H	H
79		H	OMe	H	H
80		H	OMe	H	H
81		H	OMe	H	H
82		H	OMe	H	H
83		H	Cl	H	H
84		H	Cl	H	H
85		H	Cl	H	H

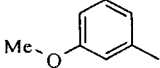
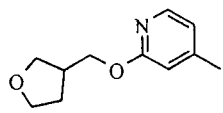
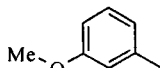
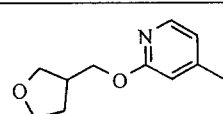
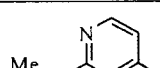
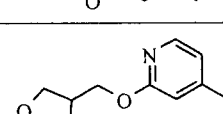
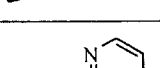
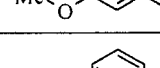
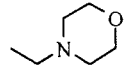
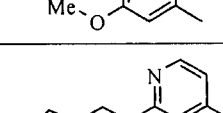
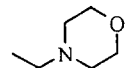
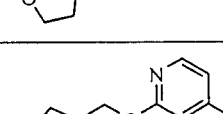
[表 9]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
86		H	NO ₂	H	H
87		H	Me	H	H
88		H	Me	H	H
89		H	Me	H	H
90		H	CF ₃	H	H
91		H	CF ₃	H	H
92		H	OCF ₃	H	H
93		H	OCF ₃	H	H
94		OMe	H	H	H
95		OMe	H	H	H
96		H	H	OMe	H

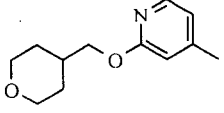
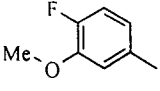
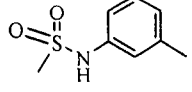
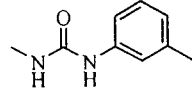
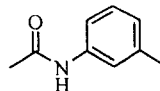
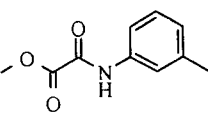
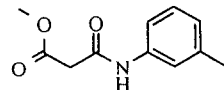
[表 10]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
97		H	H	OMe	H
98		H	H	H	OMe
99		H	H	H	OMe
100		H	NH2	H	H
101		H	NH2	H	H
102		H	OCH2Ph	H	H
103		H	OCH2Ph	H	H
104		H	I	H	H
105		H	I	H	H
106			H	H	H
107			H	H	H

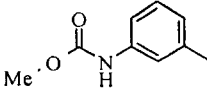
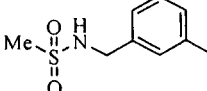
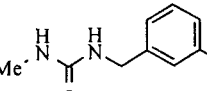
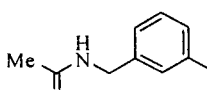
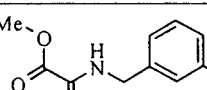
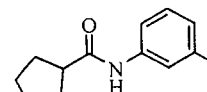
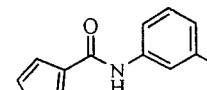
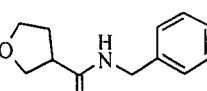
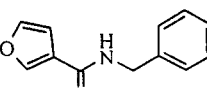
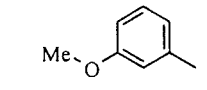
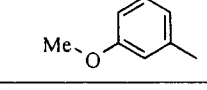
[表 11]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
108		Me	H	H	H
109		Me	H	H	H
110		F	H	H	H
111		F	H	H	H
112		F	H	H	H
113		F	F	H	H
114		F	F	H	H
115		F	F	H	H
116		H		H	H
117		H		H	H
118		H	CH ₂ OMe	H	H

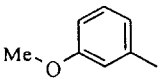
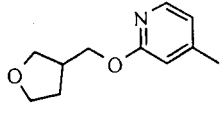
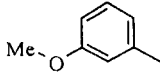
[表 12]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
119		H	CN	H	H
120		H	CN	H	H
125		H	H	H	H
126		H	H	H	H
127		H	H	H	H
128		H	H	H	H
129		H	H	H	H

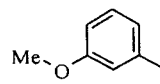
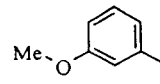
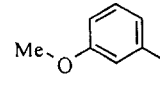
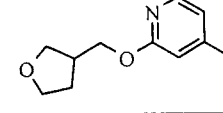
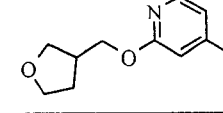
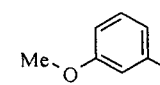
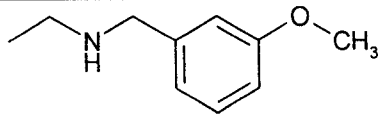
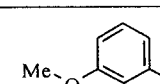
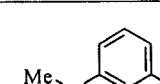
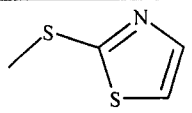
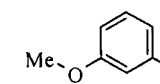
[表 13]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
130		H	H	H	H
131		H	H	H	H
132		H	H	H	H
133		H	H	H	H
134		H	H	H	H
135		H	H	H	H
136		H	H	H	H
137		H	H	H	H
138		H	H	H	H
139		H	NHCOEt	H	H
140		H	NHCOMe	H	H

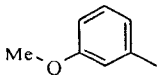
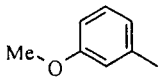
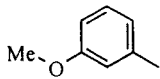
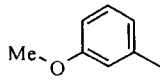
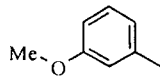
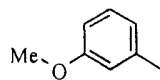
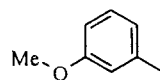
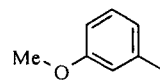
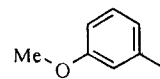
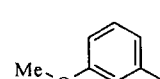
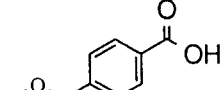
[表 14]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
141		H	NHMs	H	H
142		H	NHMs	H	H
143		H	NHCOCH ₂ OPh	H	H

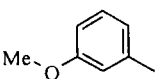
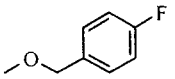
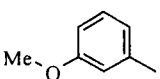
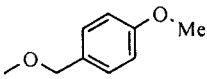
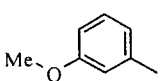
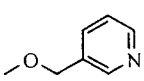
[表 15]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
144		H	OH	H	H
145		H	OEt	H	H
146		H	CN	H	H
147		H	CN	H	H
148		H	CONH ₂	H	H
149		H		H	H
150		H	Ph	H	H
151		H		H	H
152		H	OCSNMe ₂	H	H

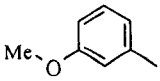
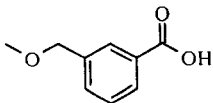
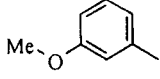
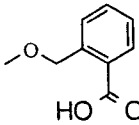
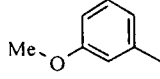
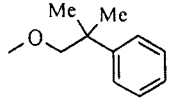
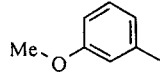
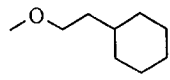
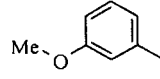
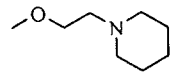
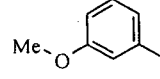
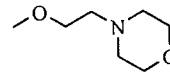
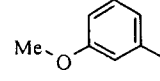
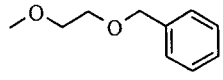
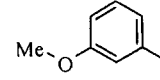
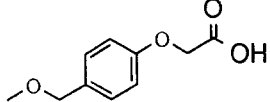
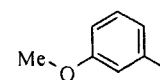
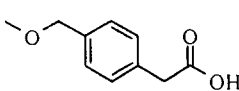
[表 16]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
153		H	SCONMe ₂	H	H
154		H	SH	H	H
155		H	SMe	H	H
156		H	SO ₂ Me	H	H
157		H	OCH ₂ COPh	H	H
158		H		H	H
159		OCH ₂ Ph	H	H	H
160		OCH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
161		SCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
162			H	H	H

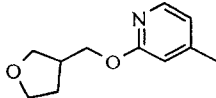
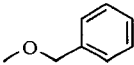
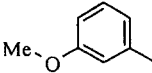
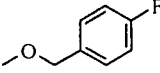
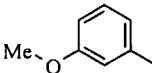
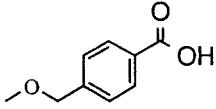
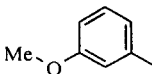
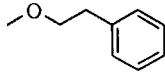
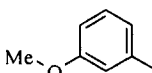
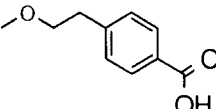
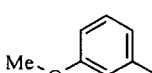
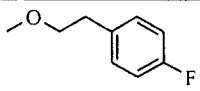
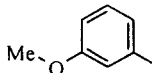
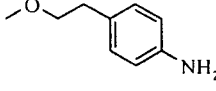
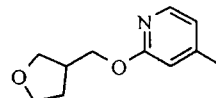
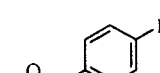
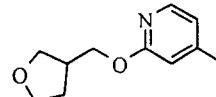
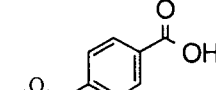
[表 17]

实施 例号	Ar	R1	R2	R3	R4
163			H	H	H
164			H	H	H
165			H	H	H

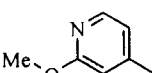
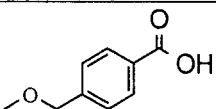
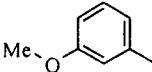
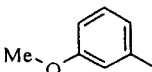
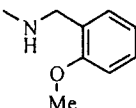
[表 18]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
166			H	H	H
167			H	H	H
168			H	H	H
169			H	H	H
170			H	H	H
171			H	H	H
172			H	H	H
173			H	H	H
174			H	H	H

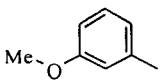
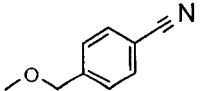
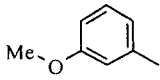
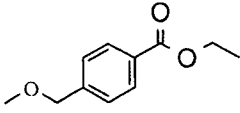
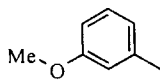
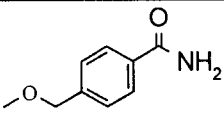
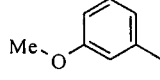
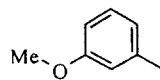
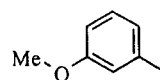
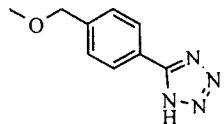
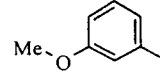
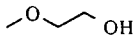
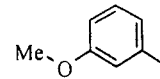
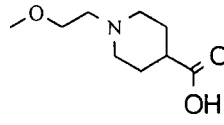
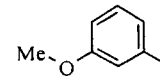
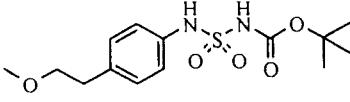
[表 19]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
175			H	H	H
176			F	H	H
177			F	H	H
178			F	H	H
179			F	H	H
180			F	H	H
181			H	H	H
182			F	H	H
183			F	H	H

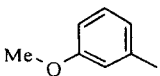
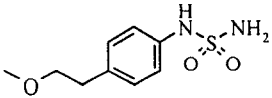
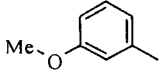
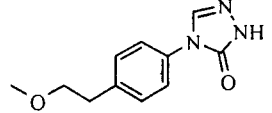
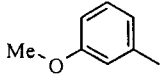
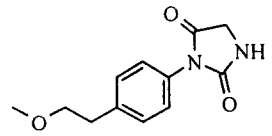
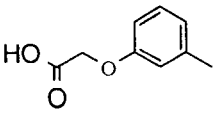
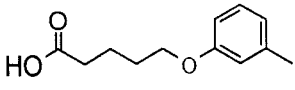
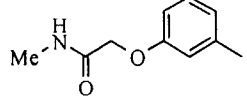
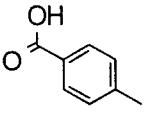
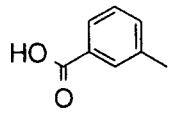
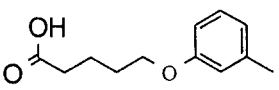
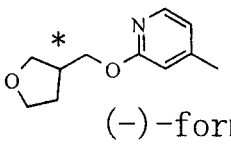
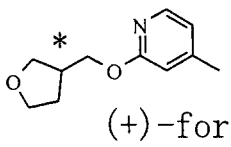
[表 20]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
184			F	H	H
185		NHCH ₂ CH ₂ Ph	H	H	H
186			F	H	H

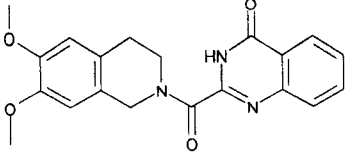
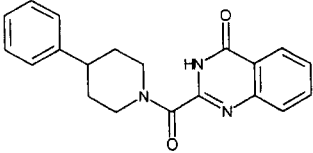
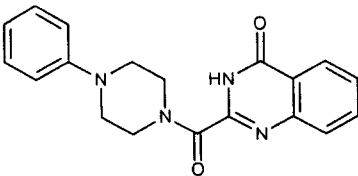
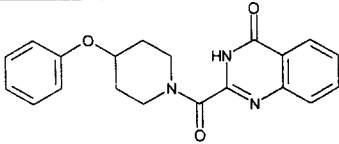
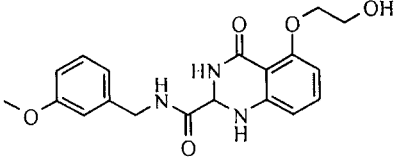
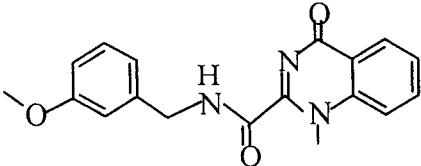
[表 21]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
187			H	H	H
188			H	H	H
189			H	H	H
190		OH	H	H	H
191		OH	F	H	H
192			H	H	H
193			H	H	H
195			H	H	H
196			F	H	H

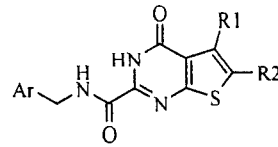
[表 22]

实施例号	Ar	R1	R2	R3	R4
197			F	H	H
198			F	H	H
199			F	H	H
200		H	H	H	H
201		H	H	H	H
202		H	H	H	H
203		H	OMe	H	H
204		H	OMe	H	H
205		H	OMe	H	H
206	 (-)-form	H	F	H	H
207	 (+)-form	H	F	H	H

[表 23]

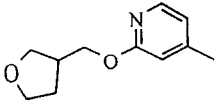
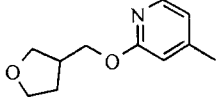
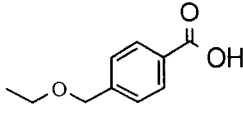
实施例号	化合物结构
121	
122	
123	
124	
194	
208	

[表 24]

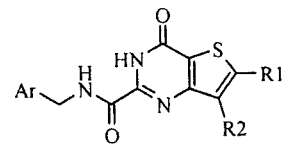


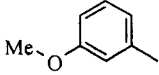
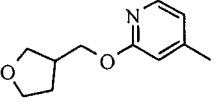
实施例号	Ar	R1	R2
209		H	H
210		H	H
211		H	H
212		Me	H
213		Me	H
214		H	Me
215		Me	Me
216		CH ₂ OCH ₂ Ph	H
217			H
218			H

[表 25]

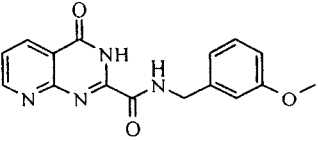
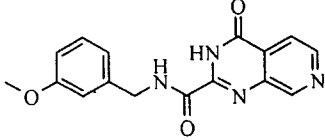
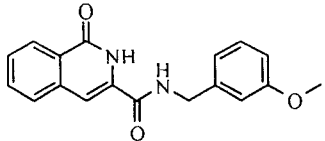
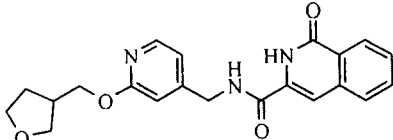
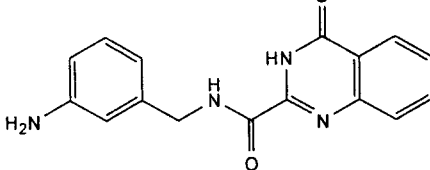
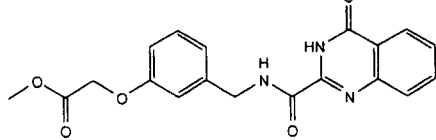
实施例号	Ar	R1	R2
219		CH ₂ OCH ₂ Ph	H
220			H

[表 26]



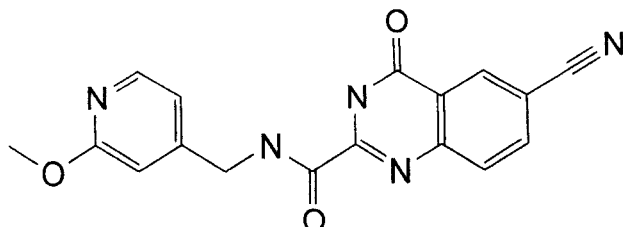
实施例号	Ar	R1	R2
221		H	H
222		H	H

[表 27]

实施例号	化合物结构
223	
224	
225	
226	
227	
228	

实施例 229

6-氰基-N-{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

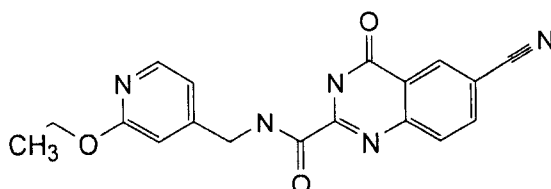


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法,利用[(2-甲氧基吡啶-4-基)甲基]胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成)代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 246-247°C

实施例 230

6-氰基-N-{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

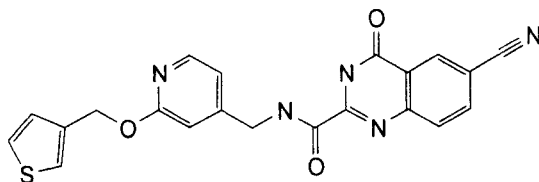


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法,利用得自参考例 69 的{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 230-231°C

实施例 231

6-氰基-4-氧代-N-({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

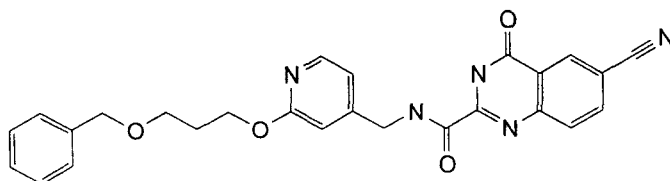


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 利用得自参考例 39 的({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 244-246°C

实施例 232

6-氰基-4-氧代-N-{[2-({3-[(苯基甲基)氧]丙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

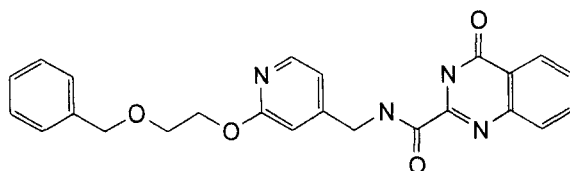


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 利用得自参考例 106 的{[2-({3-[(苯基甲基)氧]丙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 145-146°C

实施例 233

4-氧代-N-{[2-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

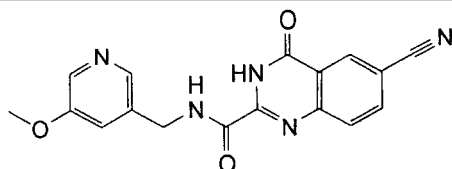


{[2-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺, 作为黄色油状物, 是按与参考例 31 类似的方法, 由在参考例 107 中合成的 2-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)吡啶-4-腈得到的。标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 利用 {[2-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 171-172°C

实施例 234

6-氰基-N-{[5-(甲氧基)吡啶-3-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

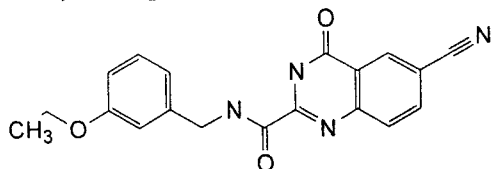


{[5-(甲氧基)吡啶-3-基]甲基}胺，作为绿色油状物，是按与参考例 29 类似的方法，由在参考例 104 中合成的 5-(甲氧基)吡啶-3-腈得到的。标题化合物是按与实施例 1 类似的方法，利用 {[5-(甲氧基)吡啶-3-基]甲基}胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点：267-268°C

实施例 235

6-氰基-N-([3-(乙氧基)苯基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

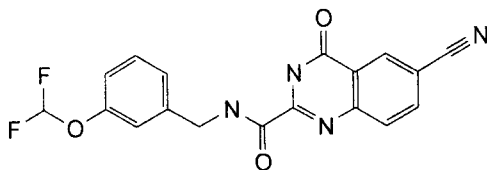


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法，利用得自参考例 87 的 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点：216-218°C

实施例 236

6-氰基-N-({3-[(二氟甲基)氧]苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

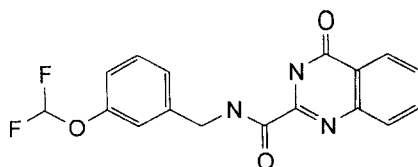


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法，利用({3-[(二氟甲基)氧]苯基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点：261-263°C

实施例 237

N-({3-[(二氟甲基)氧]苯基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

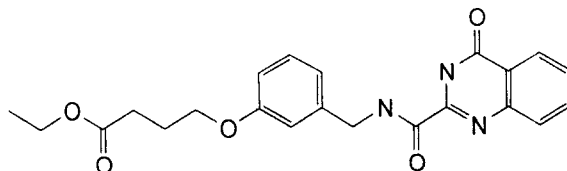


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 利用({3-[(二氟甲基)氧]苯基}甲基)胺代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 202-203°C

实施例 238

4-{{3-([[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}丁酸乙酯

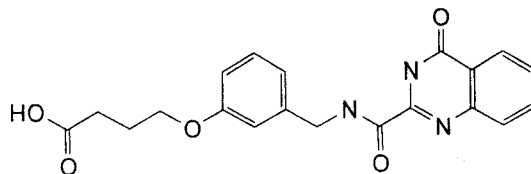


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 利用得自参考例 109 的 4-{{3-([[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}丁酸乙酯盐酸盐代替 3-甲氧基苄基胺得到的。

熔点: 132-134°C

实施例 239

4-{{3-([[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}丁酸

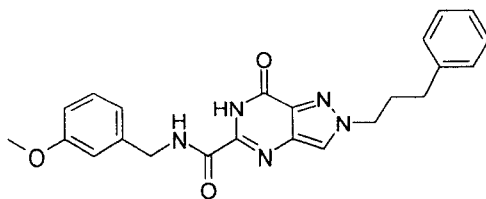


将得自实施例 238 的 4-{{3-([[(4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-基)羰基]氨基}甲基)苯基]氧基}丁酸乙酯(525 mg, 1.28 mmol)、4N 氢氧化钠水溶液(1.6 mL)、THF(10 mL)、MeOH(10 mL)和水(10 mL)的混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温并在减压下蒸发溶剂。向浓缩的剩余物中加入水和 1N 盐酸(6.41 mL), 滤集所生成的沉淀物, 用水洗涤并干燥。所得粗结晶用乙醇重结晶, 得到标题化合物(339 mg, 69%), 其为白色粉末。

熔点: 259-260°C

实施例 240

N-(3-甲氧基苄基)-7-氧代-2-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酰胺



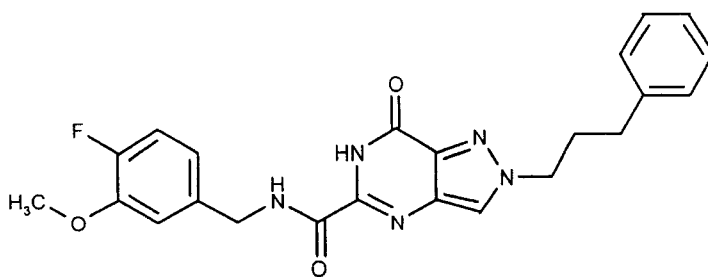
将得自参考例 113 的 7-氧代-2-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(102 mg, 0.313 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(90 mg, 0.656 mmol)于乙醇(5 ml)中的溶液加热回流过夜。冷却之后,在减压下蒸发溶剂,加入 10%柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤、干燥并浓缩。所得粗结晶用乙醇-二异丙醚重结晶,得到标题化合物(103 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.30-2.42 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.4$ Hz) 3.81 (3H, s), 4.35 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.61 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.83-6.96 (3H, m), 7.13-7.22 (2H, m), 7.22-7.33 (4H, m), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

熔点: 122-124°C

实施例 241

N-(4-氟-3-甲氧基苄基)-7-氧代-2-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酰胺



将得自参考例 113 的 7-氧代-2-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(101 mg, 0.309 mmol)、4-氟-3-甲氧基苄基胺盐酸盐(按照 WO03/029224 A1 中所述方法合成; 156 mg, 0.814 mmol)和三乙胺(0.13 ml, 0.933 mmol)于乙醇(5 ml)中的溶液加热回流过夜。冷却之后,在减压下蒸发溶剂,加入 10%的柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用

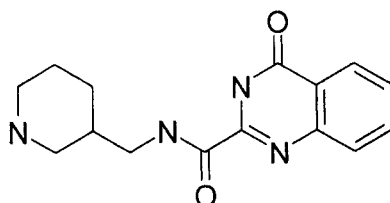
水和饱和盐水洗涤、干燥并浓缩。所得粗结晶用乙醇-二异丙醚重结晶，得到标题化合物(103 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.30-2.41 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.35 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.58 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J=10.9, 8.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=7.4$ Hz), 7.21-7.33 (3H, m), 7.83-7.94 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

熔点: 137-140°C

实施例 242

4-氧代-N-(哌啶-3-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

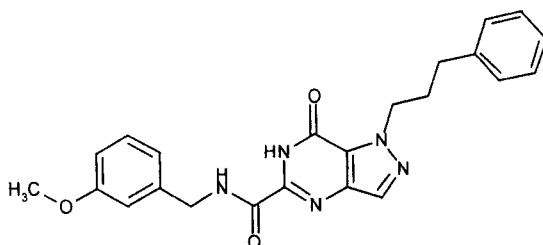


将 4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(2.19 g, 10.0 mmol)和 1-哌啶-3-基甲胺(1.74 g, 15.2 mmol)于 DMF(10 ml)中的溶液在 100°C 下搅拌 3 小时。冷却之后，向反应混合物中加入乙酸乙酯，并滤集沉淀物。所滤集的固体用 Et_2O 洗涤，得到标题化合物(2.612 g)。

熔点: 216-220°C(分解)

实施例 243

N-(3-甲氧基苄基)-7-氧代-1-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酰胺



将得自参考例 115 的 7-氧代-1-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(165 mg, 0.506 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(137 mg, 1.00 mmol)于乙醇(5 ml)中的溶液加热回流 7 小时。冷却之后，滤集沉淀的粗结晶，并用二异丙醚洗涤，得到标题化合物(177 mg)。

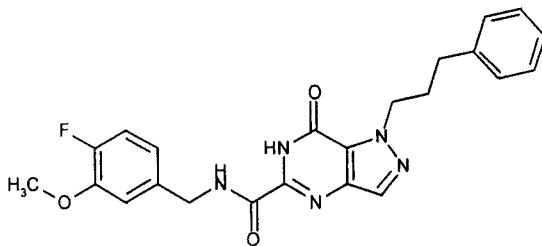
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.12-2.19 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.61 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 6.80-6.84 (1H, m), 6.88-6.91 (2H, m), 7.15-7.21 (3H, m), 7.22-7.26 (3H, m), 8.12 (1H, s), 9.57 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.26 (1H, s)。

分析计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 66.17; H, 5.55; N, 16.78。测量值: C, 66.02; H, 5.53; N, 16.86。

熔点: 138-140°C

实施例 244

N-(4-氟-3-甲氧基苄基)-7-氧代-1-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酰胺



将得自参考例 115 的 7-氧代-1-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(203 mg, 0.622 mmol)、4-氟-3-甲氧基苄基胺盐酸盐(按照 WO03/029224 A1 中所述方法合成; 237 mg, 1.24 mmol)和三乙胺(0.17 ml, 1.22 mmol)于乙醇(10 ml)中的溶液加热回流 24 小时。冷却之后, 加入水。滤集沉淀的粗结晶, 并用水、乙醇和二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(199 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.07-2.20 (2H, m), 2.52-2.58 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 4.59 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.12-7.19 (5H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 8.11 (1H, s), 9.57 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 12.24 (1H, s)。

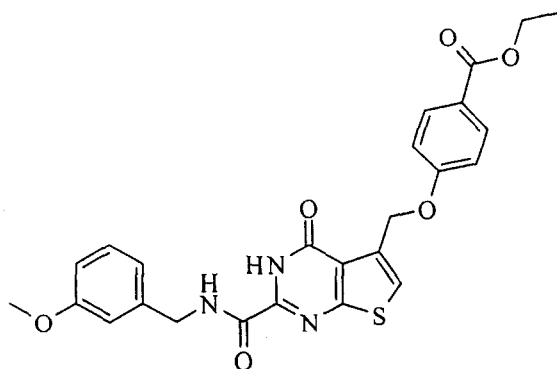
分析计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}$: C, 63.44; H, 5.09; N, 16.08。测量值: C, 63.12; H, 5.07; N, 16.13。

熔点: 155-157°C

实施例 245

4-[(2-[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-

基)甲氧基]苯甲酸乙酯



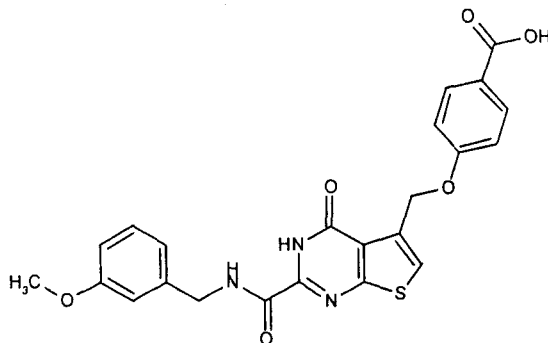
将得自参考例 116 的 5-{[4-(乙氧基羰基)苯氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.203 g, 0.504 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(0.151 g, 1.10 mmol)于乙醇(5 ml)中的溶液加热回流 6 小时。冷却之后, 滤集沉淀的粗结晶, 并用乙酸乙酯和乙醚洗涤, 得到标题化合物(169 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.43 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 5.48 (2H, s), 6.80-6.87 (1H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 9.68 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.56 (1H, s)。

熔点: 230-232°C

实施例 246

4-[(2-{[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲氧基]苯甲酸



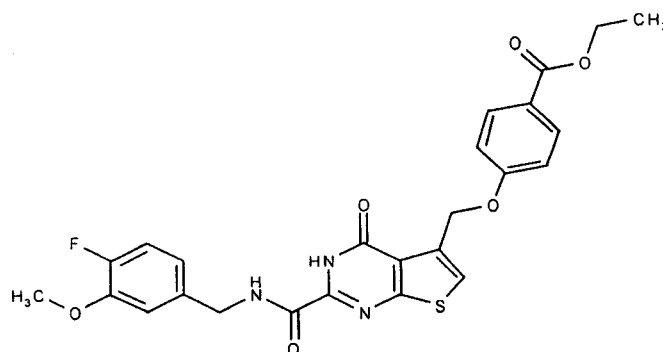
向得自参考例 245 的 4-[(2-{[(3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基氧]苯甲酸甲酯(152 mg, 0.308 mmol)于 THF(8 ml)和甲醇(4 ml)中的溶液中, 加入 4N 氢氧化钠水溶液, 并将该混合物加热回流 6 小时。冷却之后, 加入 10%的柠檬酸水溶液, 并在减压下蒸

发溶剂。所得粗结晶用水、乙醇和乙醚洗涤，得到标题化合物(143 mg)。

熔点: 297-299°C

实施例 247

4-[(2-{[(4-氟-3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲氧基]苯甲酸乙酯



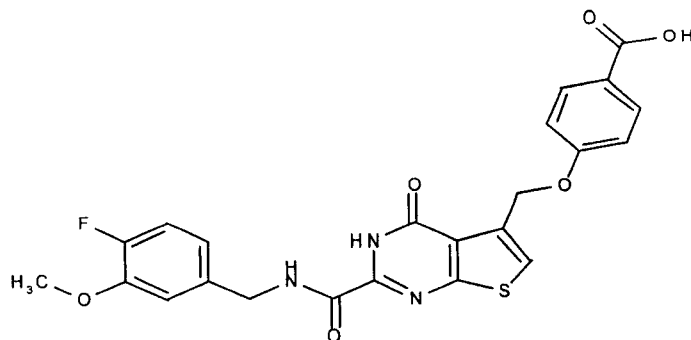
将得自参考例 116 的 5-{[4-(乙氧基羰基)苯氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.301 g, 0.75 mmol)、4-氟-3-甲氧基苄基胺盐酸盐(0.289 g, 1.5 mmol)和三乙胺(0.32 ml, 2.3 mmol)于乙醇(15 ml)中的溶液加热回流 6 小时。冷却之后，在减压下蒸发溶剂。滤集所得的粗结晶，并用水、乙醇和乙醚洗涤，得到标题化合物(232 mg)。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.31 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 4.28 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 4.42 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 5.48 (2H, s), 6.85-6.93 (1H, m), 7.09-7.21 (4H, m), 7.74 (1H, m), 7.93 (2H, d, *J* = 8.9 Hz), 9.68 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 12.58 (1H, s)。

熔点: 247-250°C

实施例 248

4-[(2-{[(4-氟-3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲氧基]苯甲酸

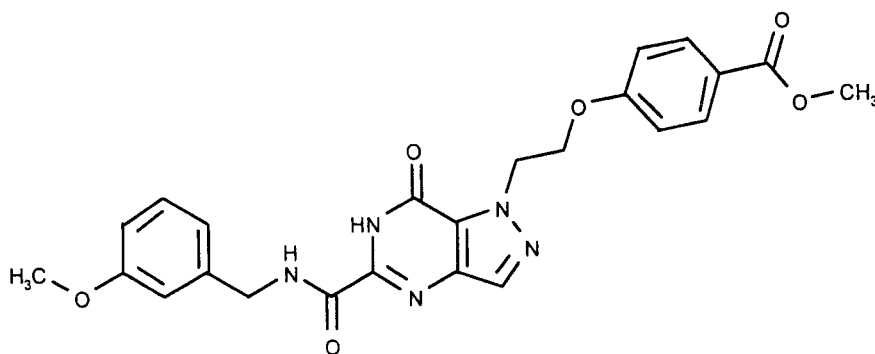


向得自实施例 247 的 4-[(2-[(4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基氧]苯甲酸乙酯(160 mg, 0.313 mmol)于 THF(30 ml)和甲醇(10 ml)中的溶液中,加入 2N 氢氧化钠水溶液(0.5 ml),并将该混合物加热回流 7 小时。冷却之后,加入 1N 盐酸,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,干燥并浓缩。所得粗结晶用 THF-二异丙醚重结晶,得到标题化合物(64 mg)。

熔点: 276-281°C

实施例 249

4-[2-(5-[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯



将得自参考例 118 的 1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(0.081 g, 0.21 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(0.073 g, 0.53 mmol)于乙醇(10 ml)中的溶液加热回流 24 小时。冷却之后,加入 10%的柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤、干燥并浓缩。所得粗结晶用乙酸乙酯-己烷重结晶,得到标题化合物(107 mg)。

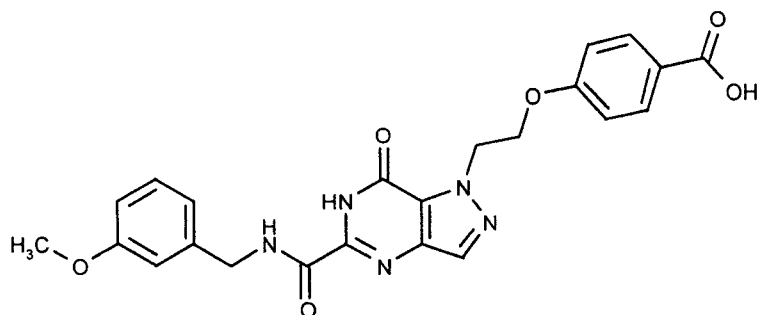
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.51 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.61 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.08 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.86 (4H,

d, $J = 10.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.94 (4H, d, $J = 10.7$ Hz), 10.20 (1H, s)。

熔点: 174-177°C

实施例 250

4-[2-(5-{[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]苯甲酸



向得自实施例 249 的 4-[(2-{5-[(3-(甲氧基)苄基)甲基]氨基]羰基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基}乙基)氧]苯甲酸甲酯(89 mg, 0.186 mmol)于 THF(6 ml)和甲醇(3 ml)中的溶液中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液(0.5 ml), 并将该混合物加热回流过夜。冷却之后, 加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用 THF-二异丙醚重结晶, 得到标题化合物(86 mg)。

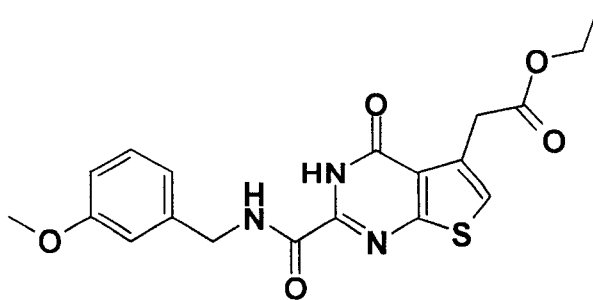
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.73 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.53 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.99 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.79 - 6.86 (1H, m), 6.87 - 6.97 (4H, m), 7.23 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.16 (1H, s), 9.57 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 12.34 (1H, s), 12.62 (1H, s)。

分析计算 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$: C, 58.47; H, 4.69; N, 14.82。测量值: C, 58.79; H, 4.49; N, 14.62。

熔点: 230-231°C

实施例 251

(2-{[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙酸乙酯



将得自参考例 119 的 5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.805 g, 2.59 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(0.717 g, 5.19 mmol)于乙醇(30 ml)中的溶液加热回流 6 小时。冷却之后, 加入乙醚, 并滤集沉淀的粗结晶, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物(0.849 g)。

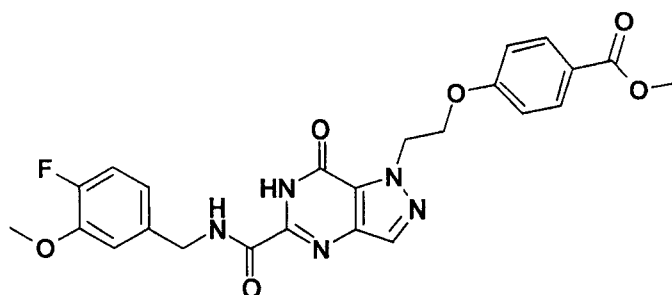
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.07 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.42 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79-6.85 (1H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.51 (1H, s), 9.64 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 12.38 (1H, s)。

分析计算 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 56.85; H, 4.77; N, 10.47。测量值: C, 56.84; H, 4.71; N, 10.44。

熔点: 169-171°C

实施例 252

4-[2-(5-[(4-氟-3-甲氧基苄基)氨基]羰基)-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯



将得自参考例 118 的 1-[2-(4-[(甲氧基)羰基]苄基)氧基)乙基]-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯(0.205 g, 0.531 mmol)、4-氟-3-甲氧基苄基胺盐酸盐(按照 WO03/029224 A1 中所述方法合成; 0.208 g, 1.09 mmol)和三乙胺(0.16 ml, 1.17 mmol)于乙醇(15 ml)中溶液加热回流 14 小时。冷却之后, 在减压下蒸发溶剂。滤集所得的粗结晶, 并用水和乙醚洗涤, 得

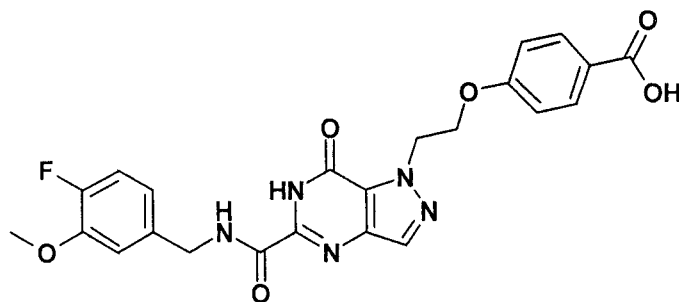
到标题化合物(217 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.99 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.84-6.92 (1H, m, $J = 8.2, 4.5, 1.9$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09-7.22 (2H, m), 7.85 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.15 (1H, s), 9.58 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 12.38 (1H, s)

分析计算 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_6\text{F} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, 57.66; H, 4.54; N, 14.01。测量值: C, 57.62; H, 4.51; N, 14.16。

实施例 253

4-[2-(5-{[(4-氟-3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]苯甲酸



向得自实施例 252 的 4-[2-(5-{[(4-氟-3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]苯甲酸甲酯(183 mg, 0.369 mmol)于 THF(12 ml)和甲醇(6 ml)中的溶液中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液(1.0 ml), 并将该混合物加热回流过夜。冷却之后, 加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用 THF-甲醇重结晶, 得到标题化合物(129 mg)。

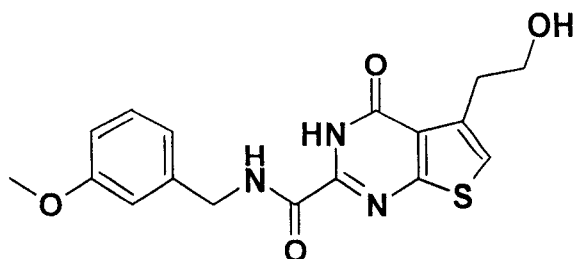
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.82 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 6.2$ Hz), 4.53 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.99 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 6.84-6.91 (1H, m, 1 H), 6.94 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.09-7.20 (2H, m), 7.83 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.16 (1H, s), 9.59 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 12.27-12.70 (2H, m)。

熔点: 228-230°C

实施例 254

5-(2-羟基乙基)-N-(3-甲氧基苄基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-

羧酰胺

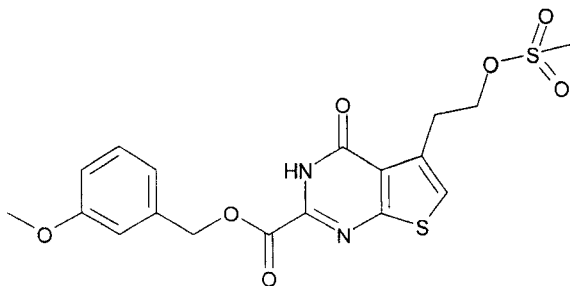


0°C 下, 向得自实施例 251 的 {2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基}羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酸乙酯(0.597 g, 1.5 mmol)于 THF(15 ml)中的溶液中, 加入氢化铝锂(0.055 g, 1.4 mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时并小心地加水。滤除不溶物, 并减压浓缩滤液。所得固体用乙酸乙酯/己烷(1/1)混合溶液洗涤, 得到标题化合物(0.289 g), 其为无定形固体。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.08 (2H, t, *J* = 6.5 Hz), 3.65 (2H, s), 3.73 (3H, s), 4.41 (2H, d, *J* = 6.2 Hz), 5.19 (1H, s), 6.78-6.86 (1H, m), 6.86-6.95 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.23 (1H, t, *J* = 8.1 Hz), 9.35 (1H, s)。

实施例 255

5-{2-[(甲基磺酰基)氧]乙基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 3-甲氧基苄酯



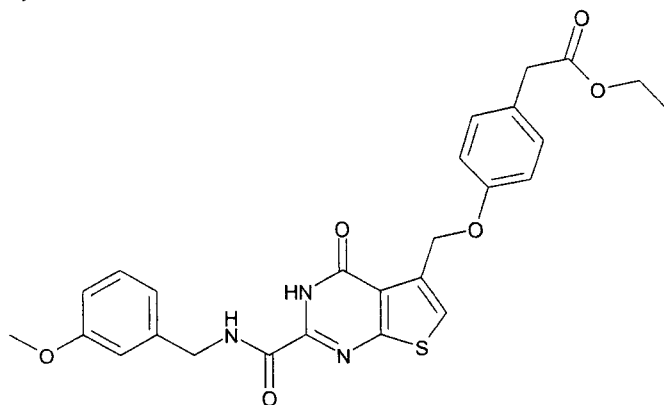
0°C 下, 向得自实施例 254 的 5-(2-羟基乙基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(319 mg, 0.89 mmol)和三乙胺(0.37 ml, 2.7 mmol)于 N,N-二甲基乙酰胺(8 ml)中的溶液中加入甲磺酰氯(0.21 ml, 2.7 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 加水, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 干燥, 减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物(0.218 g)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.97 (3H, s), 3.45 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.56 (2H, t, *J* = 6.4 Hz), 4.62 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.85-6.96

(3H, m), 7.21 (1H, s), 7.30 (1H, td, $J=7.4, 1.6$ Hz), 7.93 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 10.23 (1H, s)。

实施例 256

{4-[(2-[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲氧基]苯基}乙酸乙酯



0°C 下, 向 60%油性氢氧化钠(0.28 g, 7.0 mmol)于 THF(10 ml)中的悬浮液中滴加得自实施例 261 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.507 g, 4.8 mmol)和对羟基苯基乙酸乙酯(0.94 g, 5.2 mmol)于 THF(30 ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用 THF/乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。所得固体用乙酸乙酯-己烷(1/1)的混合物溶液洗涤, 得到 5-[(4-[2-(乙氧基)-2-氧代乙基]苯基}氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(479 mg)。

将 5-[(4-[2-(乙氧基)-2-氧代乙基]苯基}氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(479 mg)和 3-甲氧基苄基胺(0.34 g, 2.48 mmol)于 THF(10 ml)-乙醇(10 ml)中的溶液加热回流 3 小时。在减压下蒸发溶剂, 并将剩余物溶解于乙酸乙酯和 THF 的混合溶液。将该混合物用 10%柠檬酸水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。将所得粗结晶溶解于 THF, 加入活性炭, 滤除活性炭, 并浓缩滤液。所得粗结晶用 THF-二异丙醚重结晶, 得到标题化合物(0.407 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.58 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.06 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.43 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 5.38 (2H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.89-6.99 (4H, m), 7.17-7.27 (3H, m), 7.69 (1H,

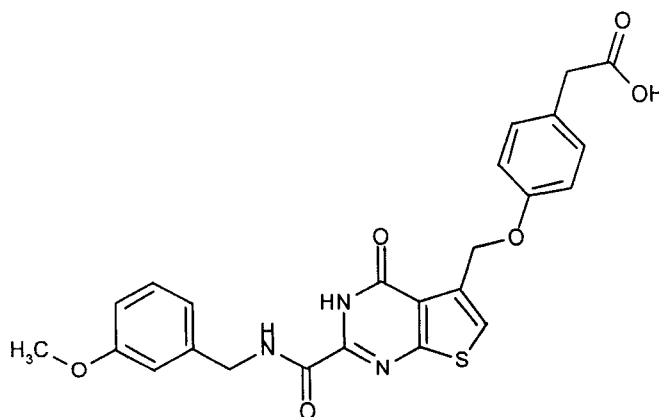
s), 9.67 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 12.52 (1H, s)。

分析计算 $C_{26}H_{25}N_3O_6S \cdot H_2O$: C, 59.42; H, 5.18; N, 8.00。测量值:
C, 59.40; H, 4.75; N, 8.40。

熔点: 175-178°C

实施例 257

{4-[(2-{[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲氧基]苯基}乙酸



向得自实施例 256 的 {4-[(2-{[(3-(甲氧基)苄基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]苯基}乙酸乙酯(0.35 g, 0.69 mmol)于 THF(5 ml)-甲醇(5 ml)中的溶液中,加入 2N 氢氧化钠水溶液(1.8 ml),并将该混合物加热回流 8 小时。冷却之后,加入 1N 盐酸,并将该混合物用 THF-乙酸乙酯的混合溶液萃取。有机层用饱和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。所得粗结晶用 THF-二异丙醚重结晶,得到标题化合物(0.191 g)。

^1H -NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.49 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J = 6.40$ Hz), 5.39 (2H, s), 6.82 (1H, ddd, $J = 8.19, 2.35, 0.94$ Hz), 6.89-6.98 (4H, m), 7.16-7.27 (3H, m), 7.68 (1H, s), 9.67 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 12.23 (1H, s), 12.52 (1H, s)。

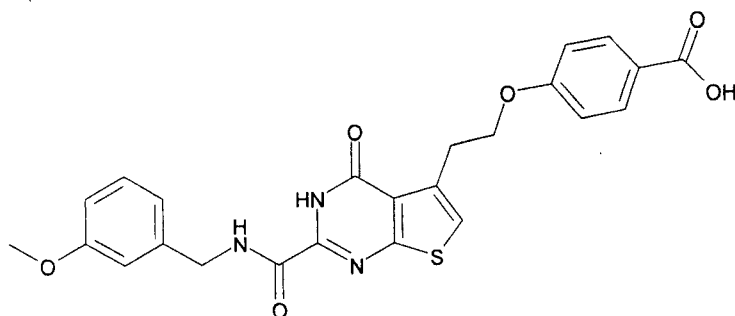
分析计算 $C_{24}H_{21}N_3O_6S$: C, 60.12; H, 4.41; N, 8.76。测量值: C, 59.71; H, 4.56; N, 8.54。

熔点: 228-230°C

实施例 258

4-[2-(2-{[(3-甲氧基苄基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶

-5-基)乙氧基]苯甲酸



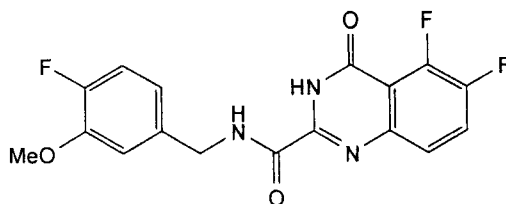
向得自参考例 121 的 4-{{[2-(6-(二甲基氨基)-7-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4,8-二氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)乙基]氧基}苯甲酸乙酯(0.100 g, 0.18 mmol)于乙酸(3 ml)中的溶液中, 加入 6N 盐酸(1 ml), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 24 小时。冷却之后, 滤集沉淀的固体, 用水、乙醇和乙醚洗涤, 悬浮在乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。冷却之后, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇和乙醚洗涤, 得到标题化合物(57 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.40 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.73 (3H, s, 3 H), 4.33 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.42 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79-6.84 (1H, m, 1 H), 6.87-6.93 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 9.63 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 12.52 (2H, s)。

熔点: 237-241°C

实施例 259

5,6-二氟-N-{{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



将得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.00 g, 3.93 mmol)、按照 WO03/029224 A1 中所述方法合成的 1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐(1.13 g, 5.90 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.03 mL, 5.90 mmol)于乙醇(15 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 6 小时。将反应混合物冷却至

室温，并滤集沉淀的固体。将该固体用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(960 mg, 67%)。

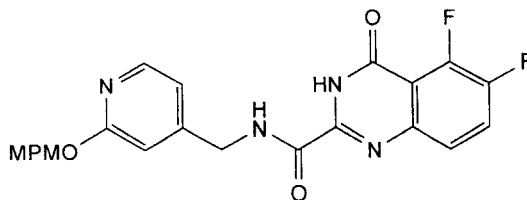
熔点: 197-199°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 3.82 (3H, s), 4.44 (2H, d $J=6.3$ Hz), 6.86-6.91 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 9.57 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.45 (1H, bs)。

实施例 260

5,6-二氟-N-{{[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



将得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(500 mg, 1.97 mmol)和得自参考例 57 的{{[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺(577 mg, 2.36 mmol)于乙醇(10 mL)-DMA(4 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 4 小时。将反应混合物冷却至室温，并减压浓缩。将浓缩的剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水和饱和盐水洗涤，并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，并将浓缩的剩余物用乙醇结晶，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(669 mg, 75%)。

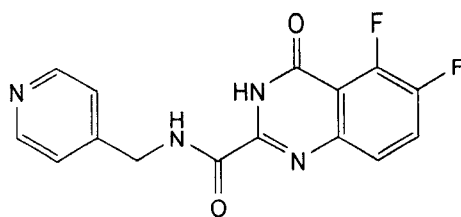
熔点: 166-168°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 3.74 (3H, s), 4.45 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 5.24 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.89-6.95 (3H, m), 7.36 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.4$ Hz), 9.63 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 12.46 (1H, bs)。

实施例 261

5,6-二氟-4-氧代-N-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



将得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.00 g, 3.93 mmol)和 1-吡啶-4-基甲胺(638 mg, 5.90 mmol)于乙醇(20 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物冷却至室温,并滤集沉淀的固体。将该固体用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(1.11 g, 89%)。

熔点: 229-232°C

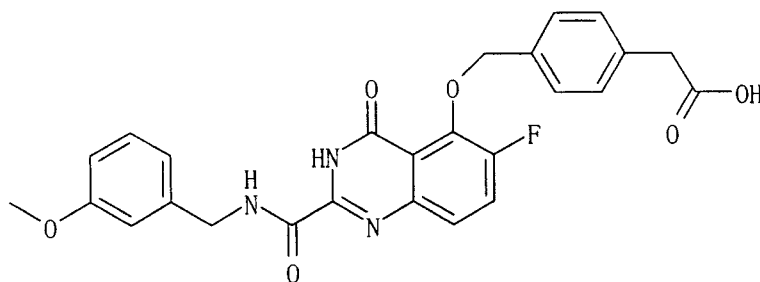
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 4.49 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.64-7.59 (1H, m), 8.01-7.91 (1H, m), 8.50 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 9.66 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 12.44 (1H, bs)。

下面的实施例 262~265 是按与实施例 159 类似的方法,由得自实施例 113 的 5,6-二氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

实施例 262

{4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯基}乙酸



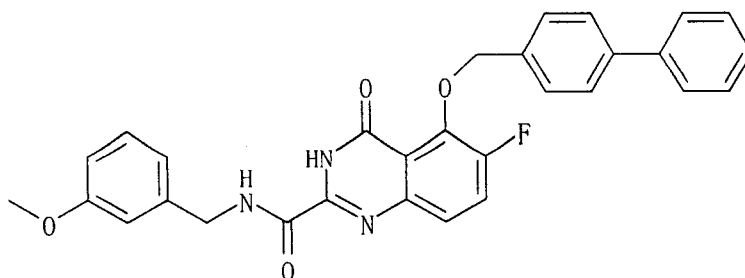
该化合物是利用[4-(羟基甲基)苯基]乙酸代替苄醇合成的。

熔点: 218-220°C

实施例 263

5-[(联苯-4-基甲基)氧]-6-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢

喹唑啉-2-羧酰胺

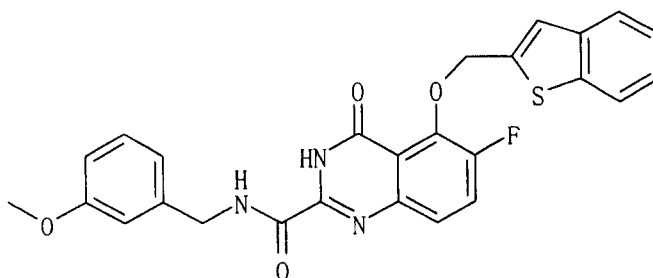


该化合物是利用联苯-4-基甲醇代替苄醇合成的。

熔点：187-189°C

实施例 264

5-[(1-苯并噻吩-2-基甲基)氧]-6-氟-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

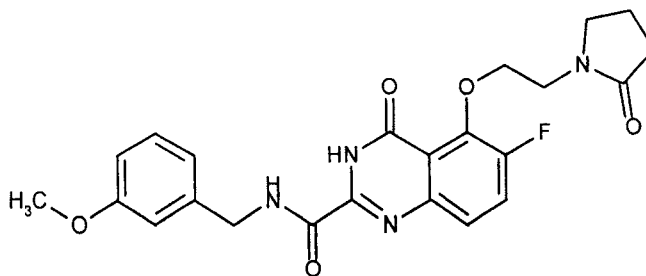


该化合物是利用 1-苯并噻吩-2-基甲醇代替苄醇合成的。

熔点：191-193°C

实施例 265

6-氟-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-5-[[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]氧基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



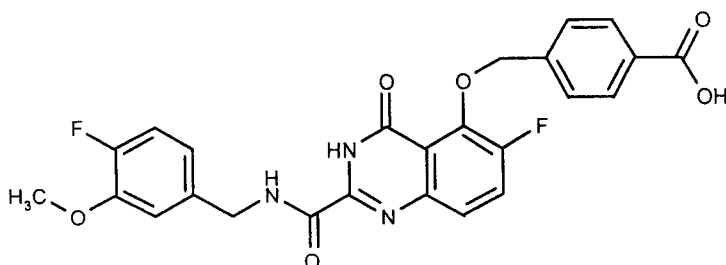
该化合物是利用 1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-酮代替苄醇合成的。

熔点: 189-191°C

下面的实施例 266~269 是按与实施例 159 类似的方法, 由得自实施例 259 的 5,6-二氟-N-{{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

实施例 266

4-[(6-氟-2-[(4-氟-3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸

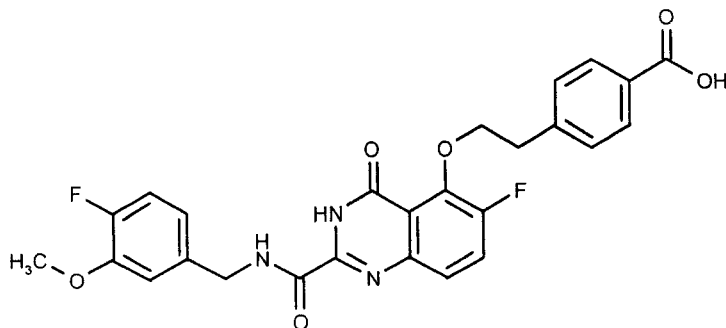


该化合物是利用 4-(羟基甲基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 268-270°C

实施例 267

4-[2-((6-氟-2-[(4-氟-3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸

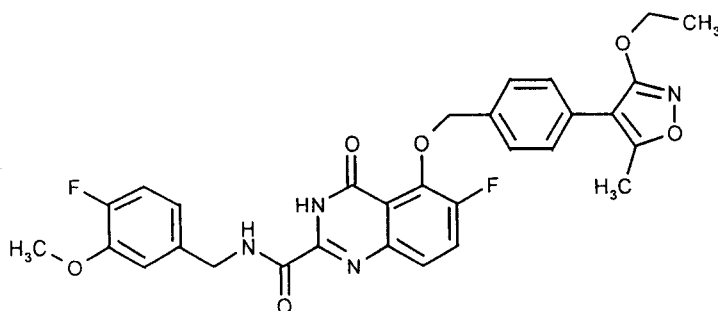


该化合物是利用 4-(2-羟基乙基)苯甲酸代替苄醇合成的。

熔点: 242-244°C

实施例 268

5-[(4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基)甲基]氧]-6-氟-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

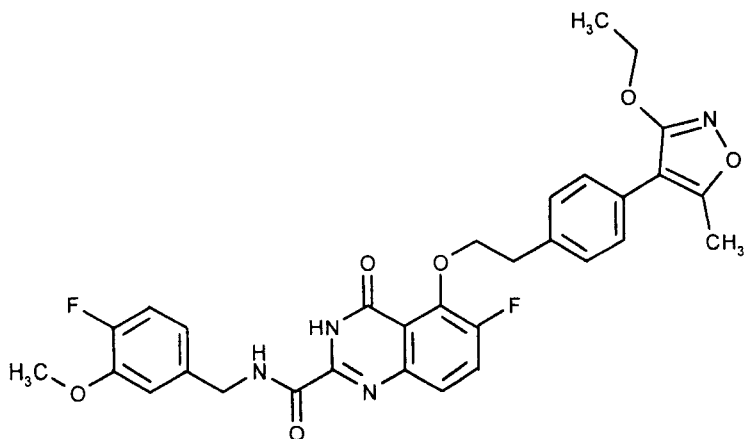


该化合物是利用得自参考例 122 的{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}甲醇代替苄醇合成的。

熔点: 177-179°C

实施例 269

5-[(2-{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}乙基)氧]-6-氟-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

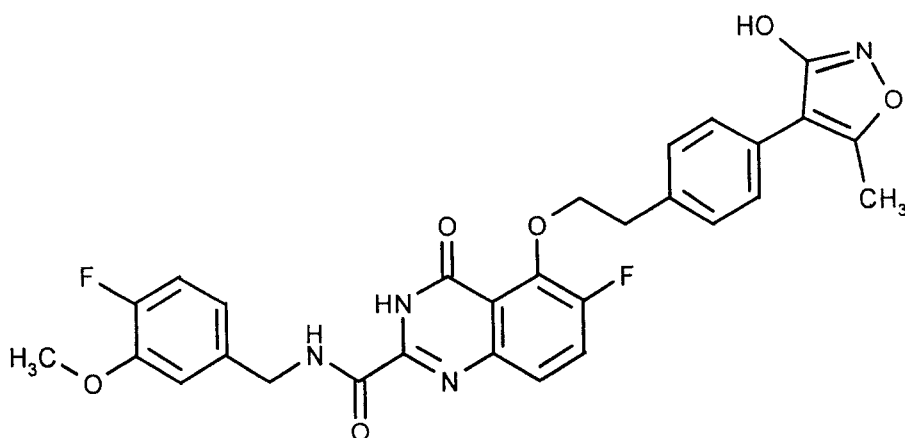


该化合物是利用得自参考例 123 的 2-{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}乙醇代替苄醇合成的。

熔点: 170-172°C

实施例 270

6-氟-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-({2-[4-(3-羟基-5-甲基异噁唑-4-基)苯基]乙基}氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

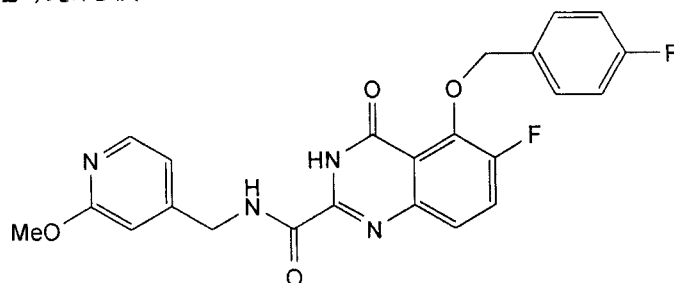


将得自实施例 269 的 5-[(2-{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}乙基)氧]-6-氟-N-{[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(95 mg, 160 μ mol)和 25%的溴化氢/乙酸溶液(3 mL)的混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温,并减压浓缩。将浓缩的剩余物悬浮于乙醇(2 ml)中,并将该混合物加热回流 15 分钟。再次使该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体,并用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(67 mg, 74%)。

熔点: 240-242°C

实施例 271

6-氟-5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-N-{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

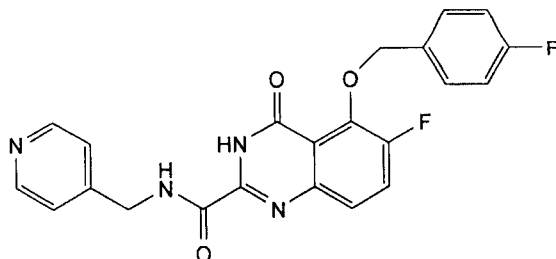


该化合物是按类似于实施例 159 的方法,由得自实施例 115 的 5,6-二氟-N-{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和(4-氟苯基)甲醇合成的。

熔点: 190-192°C

实施例 272

6-氟-5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-4-氧代-N-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

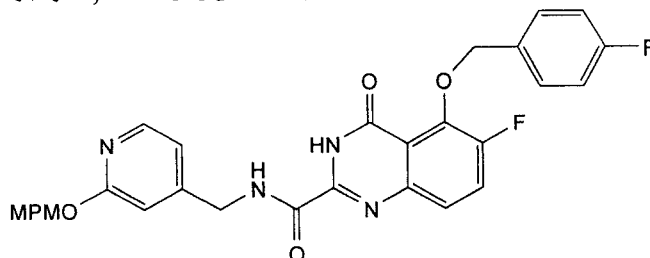


该化合物是按类似于实施例 159 的方法, 由得自实施例 261 的 5,6-二氟-4-氧代-N-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和(4-氟苯基)甲醇合成的。

熔点: 218-220°C

实施例 273

6-氟-5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-N-{[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

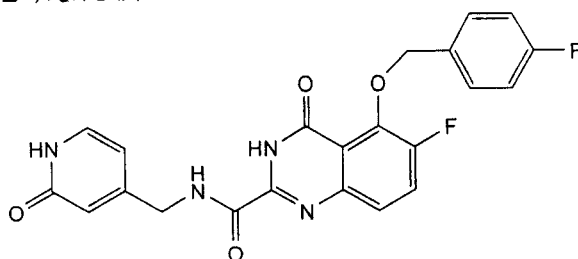


该化合物是按类似于实施例 159 的方法, 由得自实施例 260 的 5,6-二氟-N-{[2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和(4-氟苯基)甲醇合成的。

熔点: 165-167°C

实施例 274

6-氟-5-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}-4-氧代-N-[(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

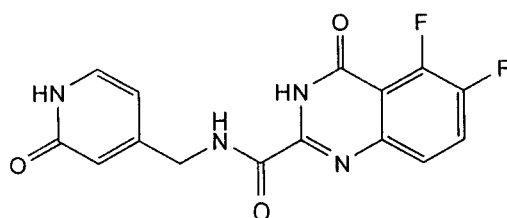


将得自实施例 273 的 6-氟-5-{{[4-氟苯基]甲基}氧基}-N-{{2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(105 mg, 188 μ mol)溶解于含 0.5%三氟乙酸的二氯甲烷(6 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩, 并用乙酸乙酯结晶。滤集沉淀的结晶, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(73 mg, 89%)。

熔点: 248-250°C

实施例 275

5,6-二氟-4-氧代-N-[(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

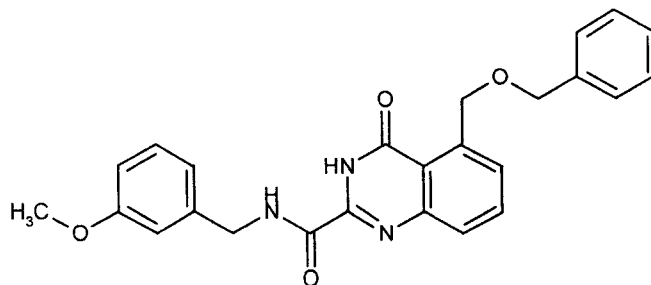


该化合物是按类似于实施例 274 的方法, 由得自实施例 260 的 5,6-二氟-N-{{2-({[4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺合成的。

熔点: 285-287°C

实施例 276

N-{{3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-{{[(苯基甲基)氧]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

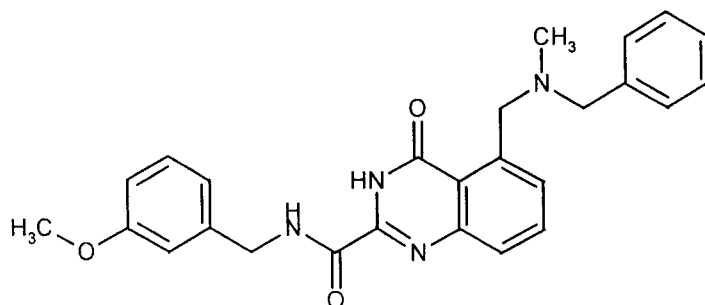


该化合物是按类似于实施例 1 的方法, 利用得自参考例 124 的 4-氧代-5-{{[(苯基甲基)氧]甲基}-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 160-161°C

实施例 277

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-{[甲基(苯基甲基)氨基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

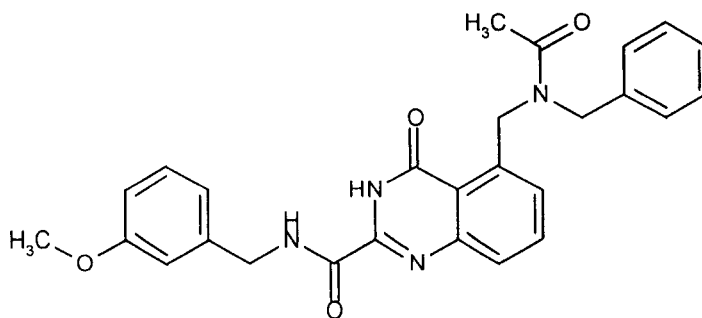


该化合物是按类似于实施例 1 的方法, 利用得自参考例 126 的 5-{[甲基(苯基甲基)氨基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 127-128°C

实施例 278

5-{[乙酰基(苯基甲基)氨基]甲基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



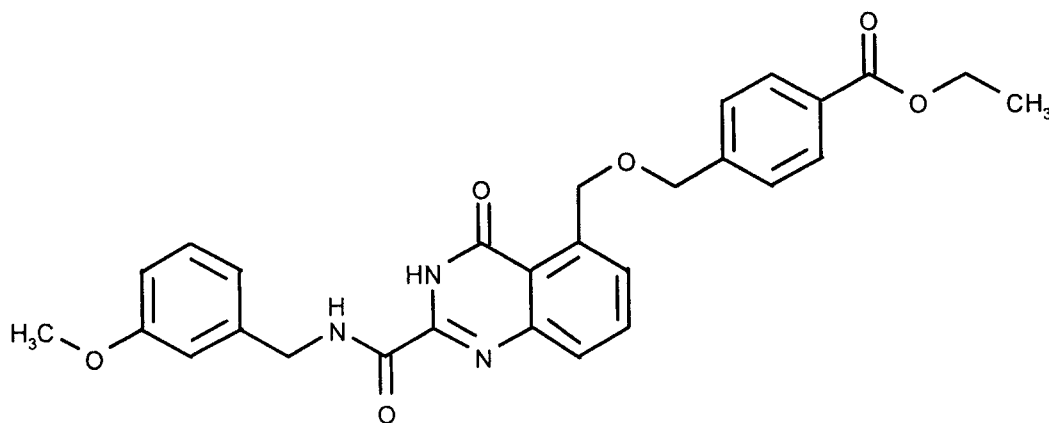
0°C 下, 向得自参考例 125 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(300 mg, 0.964 mmol)于 THF(6 mL)-DMF(2 mL)中悬浮液中, 加入吡啶(0.078 mL, 0.964 mmol)和 1-苯基甲胺(0.116 mL, 1.06 mmol), 并将该混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌 30 小时。将反应混合物再次冷却至 0°C, 加入吡啶(0.156 mL, 1.93 mmol)和乙酰氯(0.150 mL, 2.12 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并将乙醚-乙醇加到浓缩的剩余物中。滤集沉淀的固体, 得到 5-{[乙酰基(苯

基甲基)氨基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯, 其为白色粉末(190 mg)。标题化合物是按类似于实施例1的方法, 利用前述5-{[乙酰基(苯基甲基)氨基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯和3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 210-212°C

实施例 279

4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯



将得自参考例151的5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(200 mg, 487 μ mol)和3-甲氧基苄基胺(100 mg, 731 μ mol)于乙醇(6 mL)中的悬浮液在80°C下加热搅拌15小时。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇和乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(222 mg, 91%)。

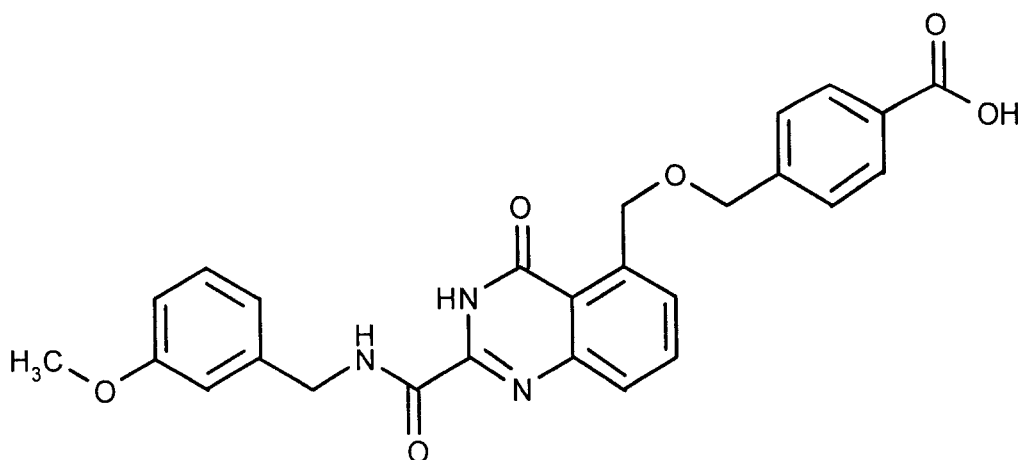
熔点: 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 1.33 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.32 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.45 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 4.81 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.82-6.85 (1H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.81-7.91 (2H, m), 7.98 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 9.53 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 12.17 (1H, bs)。

实施例 280

4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸



向得自实施例 279 的 4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯(160 mg, 319 μmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中, 加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.200 mL, 798 μmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化, 并在减压下蒸发 THF 和甲醇。滤集浓缩剩余物中的固体, 所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(130 mg, 86%)。

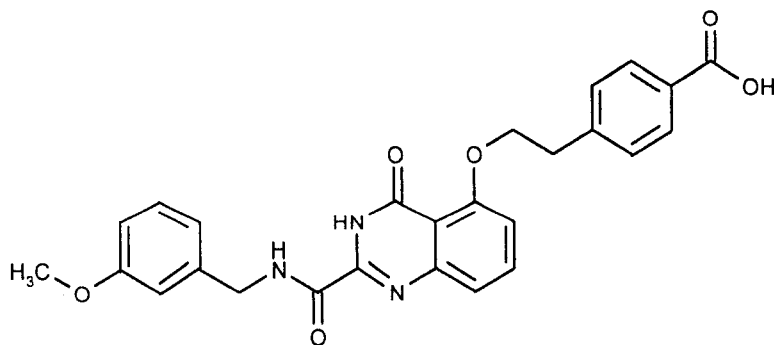
熔点: 230-232°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 3.73 (3H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 4.79 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.84-6.80 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.54 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.80-7.90 (2H, m), 7.95 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 9.51 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.16 (1H, bs), 12.90 (1H, bs)。

实施例 281

4-[2-({2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸

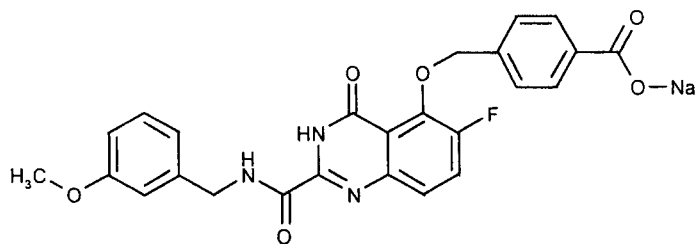


室温下, 将得自实施例 110 的 5-氟-N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(1.00 g, 3.06 mmol)和 4-(2-羟基乙基)苯甲酸(0.508 g, 3.06 mmol)于 DMA(20 mL)中的溶液, 滴加至 60%的氢化钠(0.466 g, 12.2 mmol)于 DMA(10 mL)中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并将该混合物在 90℃ 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 加水(60 mL), 水层用乙酸乙酯洗涤(60 mL×3)。将水层用 1N 盐酸(约 18 mL)酸化, 并用乙酸乙酯(60 mL×2)萃取目标产物。合并有机层, 用 0.1N 盐酸(60 mL×2)和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物用甲醇结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(170 mg, 12%)。

熔点: 228-230℃

实施例 282

4-[(6-氟-2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)甲基]苯甲酸钠



通过在 70℃ 下加热, 将得自实施例 177 的 4-[(6-氟-2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)甲基]苯甲酸(200 mg, 419 μmol)溶解于 THF(32 mL)与乙醇(8 mL)的混合溶剂中, 并在 70℃ 下向该溶液中滴加碳酸氢钠(35.0 mg, 419 μmol)的水溶液(2 mL)。将反应混合物在 70℃ 加热 15 分钟, 然后在室温搅拌 2 小时。减压蒸发 THF 和乙醇, 将浓缩的剩余物悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80℃ 下加热搅拌 30 分钟。将该混

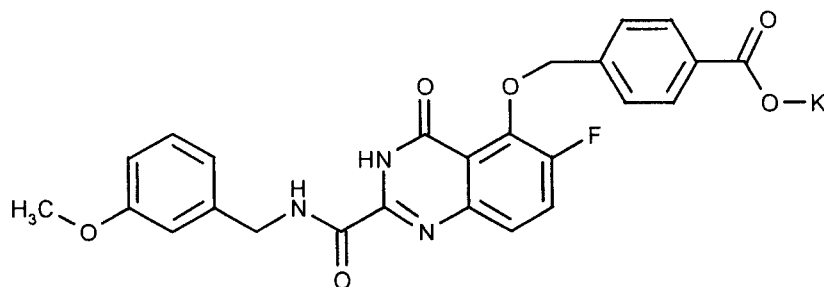
合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(195 mg, 93%)。

熔点: 289-292°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.74 (3H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.83 (1H, dd, $J=8.1, 2.4$ Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.47-7.52 (3H, m), 7.68 (1H, t, $J=9.6$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.41 (1H, t, $J=6.3$ Hz)。

实施例 283

4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸钾



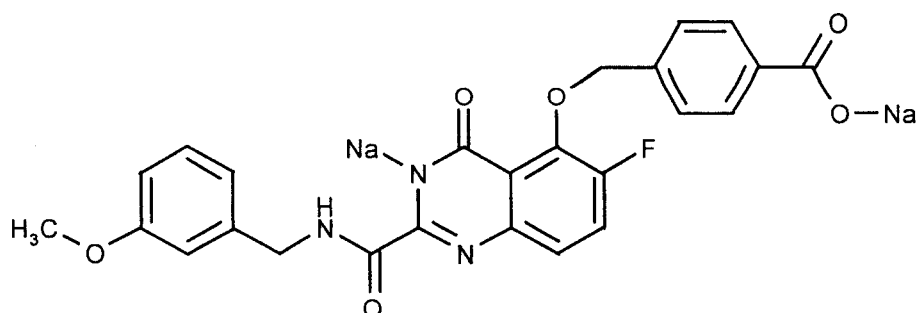
通过在 70°C 下加热，将得自实施例 177 的 4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)甲基]苯甲酸(100 mg, 209 μmol)溶解于 THF(16 mL)和乙醇(4 mL)的混合溶剂中，并在 70°C 下向该溶液中滴加碳酸氢钾(21.0 mg, 209 μmol)的水溶液(2 mL)。将反应混合物在 70°C 加热 15 分钟，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。减压蒸发 THF 和乙醇，并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇中。将该混合物在 80°C 下加热搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(90 mg, 84%)。

熔点: 237-240°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.82 (1H, dd, $J=8.1, 2.4$ Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.66 (1H, t, $J=9.9$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 9.36 (1H, t, $J=6.3$ Hz)。

实施例 284

4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基]氧基)甲基]苯甲酸二钠



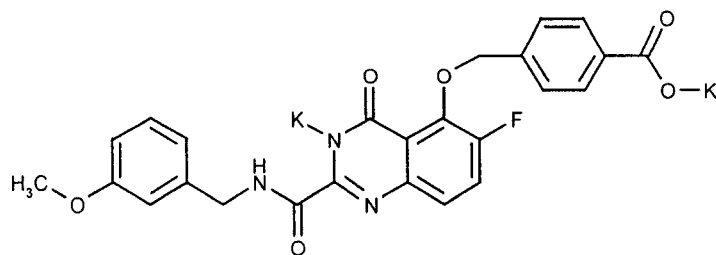
通过在 70°C 下加热, 将得自实施例 177 的 4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)甲基]苯甲酸(100 mg, 209 μmol)溶解于 THF(16 mL)和乙醇(4 mL)的混合溶剂中。在 70°C 下, 向该溶液中滴加碳酸氢钠(35.0 mg, 419 μmol)的水溶液(2 mL), 并将反应混合物在 70°C 加热 15 分钟, 然后在室温搅拌 2 小时。滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(77 mg, 71%)。

熔点: 330°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.39-7.45 (4H, m), 7.83 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.17 (1H, t, $J = 6.3$ Hz)。

实施例 285

4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基]氧基)甲基]苯甲酸二钾



通过在 70°C 下加热, 将得自实施例 177 的 4-[(6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)甲基]苯甲酸(100 mg, 209 μmol)溶解于 THF(16 mL)和乙醇(4 mL)的混合溶剂中, 并在 70°C 下向该溶液中滴加碳酸氢钾(41.9 mg, 418 μmol)的水溶液(2 mL)。将反应混合物在 70°C 加热 15 分钟, 然后在室温下搅拌 2 小时。滤集沉淀的固体, 并用乙醇

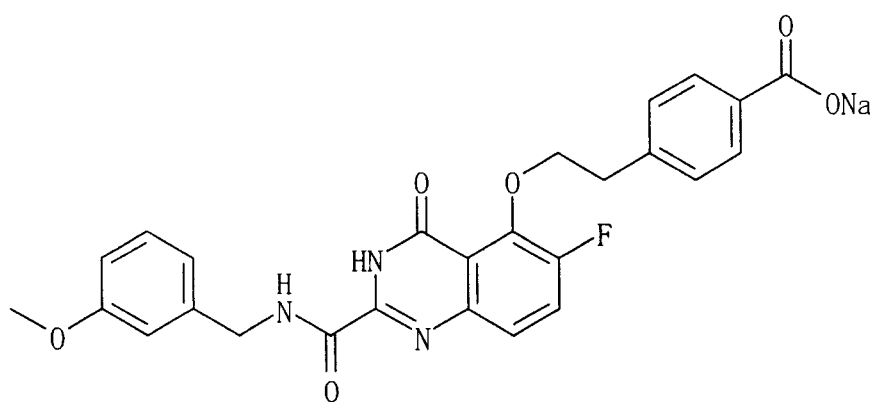
洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(104 mg, 90%)。

熔点: 290°C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.74 (3H, s), 4.42 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.80-6.83 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 7.21-7.31 (2H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.79 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.02 (1H, t, $J = 6.3$ Hz)。

实施例 286

4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸钠



通过在 80°C 下加热, 将得自实施例 179 的 4-[2-({6-氟-2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸(300 mg, 610 μmol)溶解于 THF(10 mL)和甲醇(2.5 mL)的混合溶剂中, 并在 80°C 下向该溶液中加入碳酸氢钠(51.2 mg, 610 μmol)的水溶液(2.5 mL)。将反应混合物在 80°C 下加热 10 分钟, 并减压蒸发 THF 和甲醇。将浓缩的剩余物悬浮于甲醇(10 mL)中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(250 mg, 80%)。

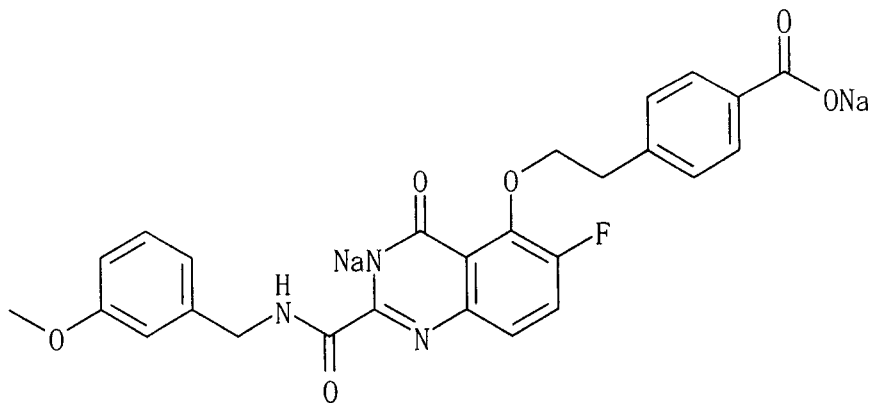
熔点: 319-321°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

δ : 3.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.43 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.79-6.91 (3H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.45-7.50 (1H, m), 7.65 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 9.39 (1H, t, $J = 6.0$ Hz)。

实施例 287

4-[2-((6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基)-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基]氧基)乙基]苯甲酸二钠



通过在 80°C 下加热, 将得自实施例 179 的 4-[2-({6-氟-2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基}氧基)乙基]苯甲酸(300 mg, 610 μ mol)溶解于 THF(9 mL)和甲醇(3 mL)的混合溶剂中, 并在 80°C 下向该溶液中滴加碳酸氢钠(103 mg, 0.122 mmol)的水溶液(3 mL)。将反应混合物在 80°C 下加热 10 分钟, 并减压蒸发 THF 和甲醇。将浓缩的剩余物悬浮于乙醇(10 mL)中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(285 mg, 87%)。

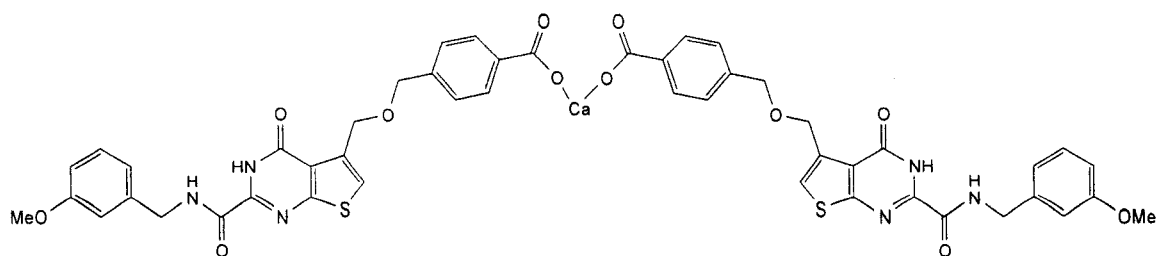
熔点: 331-333°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆)

δ : 3.05 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.44 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 7.15-7.25 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.22 (1H, t, $J = 6.3$ Hz).

实施例 288

二(4-[[[2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸)钙



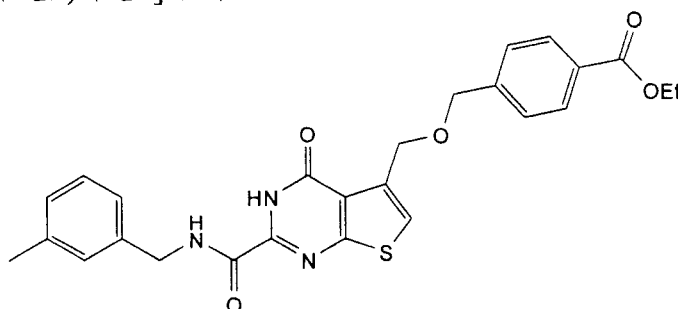
在 80°C, 向得自实施例 217 的 4-{{{[2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸(200 mg, 417 μ mol)和 1N 氢氧化钠水溶液(4.17 mL, 417 μ mol)于甲醇(16 mL)-水(4 mL)中的溶液中, 滴加氯化钙(23.1 mg, 209 μ mol)的水溶液(4 mL)。将反应混合物在 80°C 下加热 30 分钟, 并将其冷却至室温。滤集沉淀的结晶并用水洗涤, 且将其再次悬浮于甲醇中。将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(190 mg, 91%)。

熔点: 350°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.72 (3H, s), 4.40 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 4.71 (2H, s), 4.88 (2H, s), 6.79-6.90 (3H, m), 7.22 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.44-7.50 (3H, m), 7.91 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 9.51 (1H, m)。

实施例 289

4-([2-([3-甲基苯基]甲基)氨基]羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯

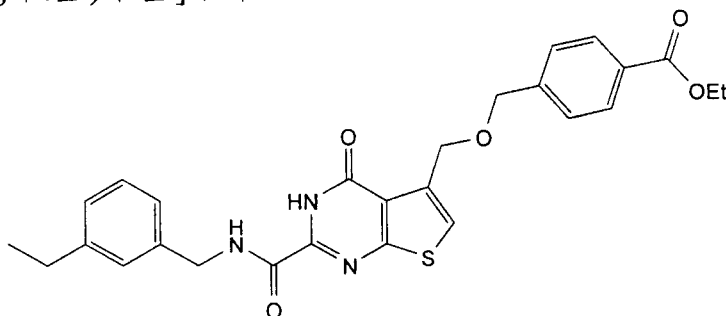


将得自参考例 158 的 5-([4-([乙氧基]羰基)苯基]甲基)氧}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3-甲基苯基)甲胺(0.175 g, 1.44 mmol)于乙醇(8 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(398 mg, 84%)。

熔点: 198-200°C

实施例 290

4-[[([2-([[(3-乙基苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

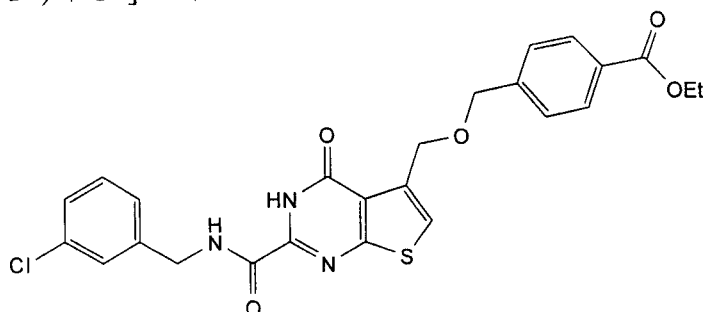


将得自参考例 158 的 5-[[([4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.300 g, 0.720 mmol)和得自参考例 127 的 1-(3-乙基苯基)甲胺(0.195 g, 1.44 mmol)于 DMA(6 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。在减压下蒸发溶剂, 并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇。滤集沉淀的固体, 用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(276 mg, 76%)。

熔点: 196-198°C

实施例 291

4-[[([2-([[(3-氯苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

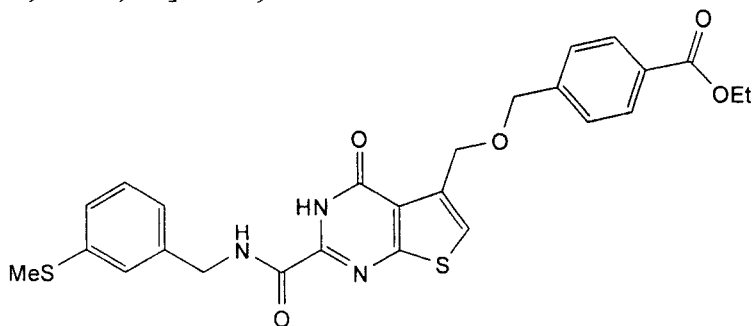


将得自参考例 158 的 5-[[([4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3-氯苯基)甲胺(0.204 g, 1.44 mmol)于乙醇(8 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(426 mg, 87%)。

熔点: 236-238°C

实施例 292

4-[[[2-[[[3-(甲基硫基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸乙酯

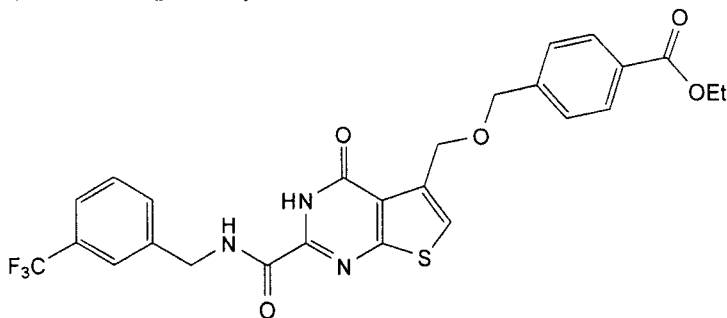


将得自参考例 158 的 5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.300 g, 0.720 mmol), 得自参考例 129 的 1-[3-(甲基硫基)苯基]甲胺盐酸盐(0.232 g, 1.22 mmol)和三乙胺(0.175 g, 1.73 mmol)于乙醇(15 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(311 mg, 82%)。

熔点: 207-209°C

实施例 293

4-[[[4-氧代-2-[[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸乙酯

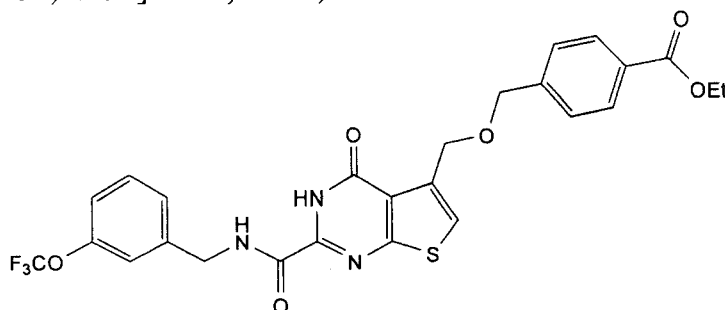


将得自参考例 158 的 5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-[3-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.252 g, 1.44 mmol)于乙醇(8 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(433 mg, 83%)。

熔点: 235-237°C

实施例 294

4-({[(4-氧代-2-{{[(3-[(三氟甲基)氧]苯基}甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

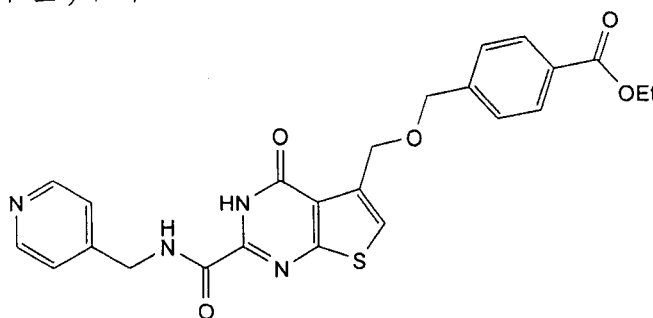


将得自参考例 158 的 5-{{[(4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-{{3-[(三氟甲基)氧]苯基}甲胺}(0.276 g, 1.44 mmol)于乙醇(8 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(440 mg, 82%)。

熔点: 232-234°C

实施例 295

4-({[(4-氧代-2-{{[吡啶-4-基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

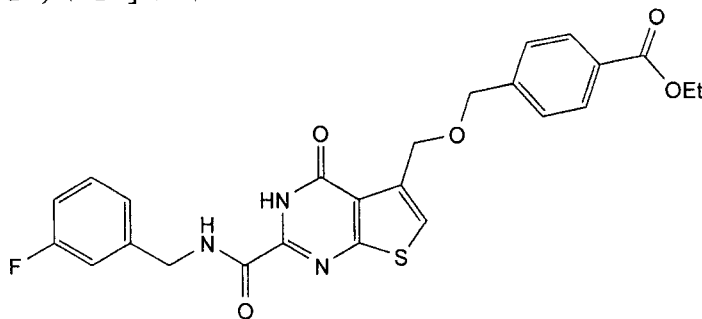


将得自参考例 158 的 5-{{[(4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.300 g, 0.720 mmol)和 1-吡啶-4-基甲胺(0.156 g, 1.44 mmol)于 DMA(6 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。在减压下蒸发溶剂，并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇。滤集沉淀的固体，用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(252 mg, 73%)。

熔点: 256-258°C

实施例 296

4-[(2-([(3-氟苯基)甲基]氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

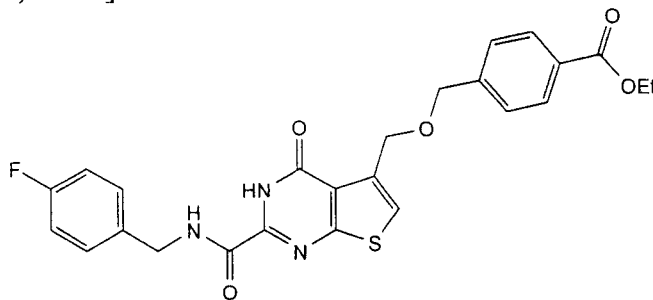


将得自参考例 158 的 5-([(4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3-氟苯基)甲胺(0.204 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(421 mg, 88%)。

熔点: 240-241°C

实施例 297

4-[(2-([(4-氟苯基)甲基]氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

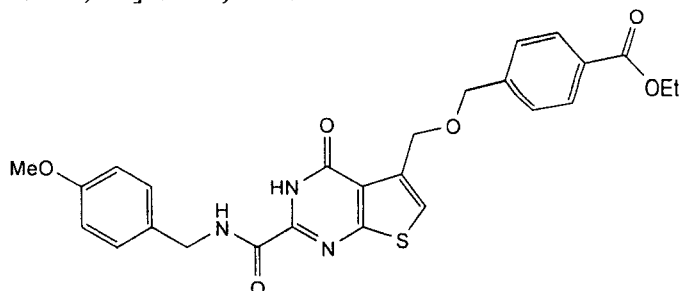


将得自参考例 158 的 5-([(4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(4-氟苯基)甲胺(0.204 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(422 mg, 89%)。

熔点: 252-254°C

实施例 298

4-{{{2-[(4-(甲氧基)苯基)甲基]氨基}羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯

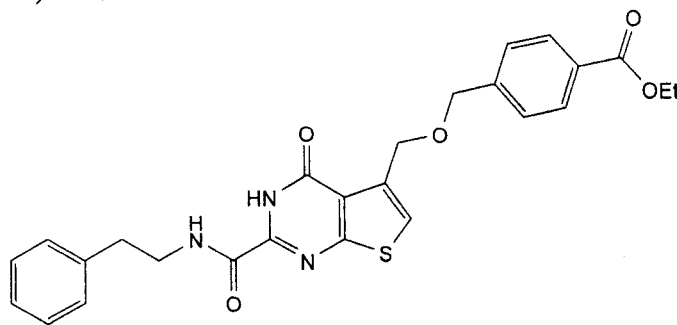


将得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-[4-(甲氧基)苯基]甲胺(0.224 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(429 mg, 88%)。

熔点: 206-208°C

实施例 299

4-{{{4-氧代-2-[(2-苯基乙基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧基}甲基}苯甲酸乙酯



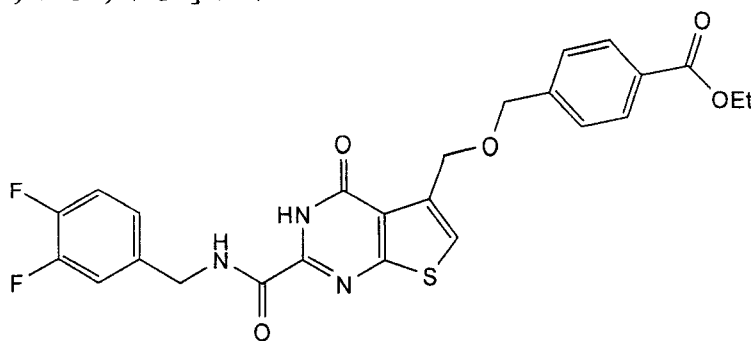
将得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 2-苯基乙胺(0.198 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(423 mg, 90%)。

熔点: 194-196°C

实施例 300

4-{{{2-[(3,4-二氟苯基)甲基]氨基}羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]

嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

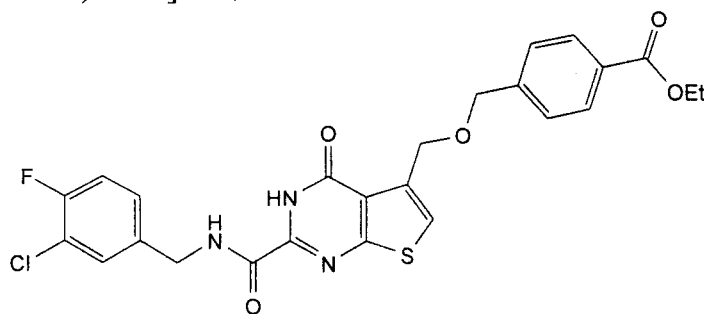


将得自参考例 158 的 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3,4-二氟苯基)甲胺(0.234 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(463 mg, 94%)。

熔点: 254-256°C

实施例 301

4-[[({2-([[(3-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯



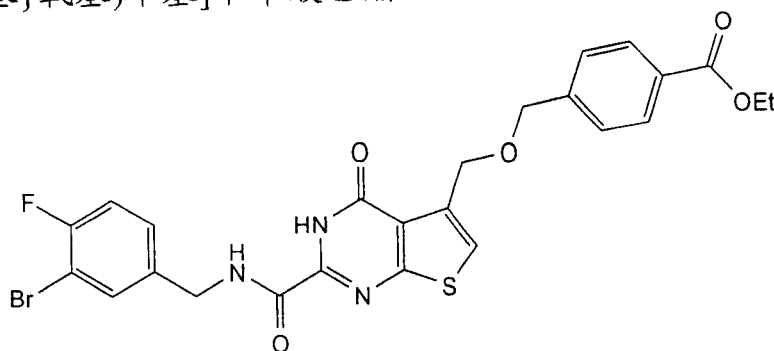
将得自参考例 158 的 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3-氯-4-氟苯基)甲胺(0.261 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(478 mg, 94%)。

熔点: 249-251°C

实施例 302

4-[[({2-([[(3-溴-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]

嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

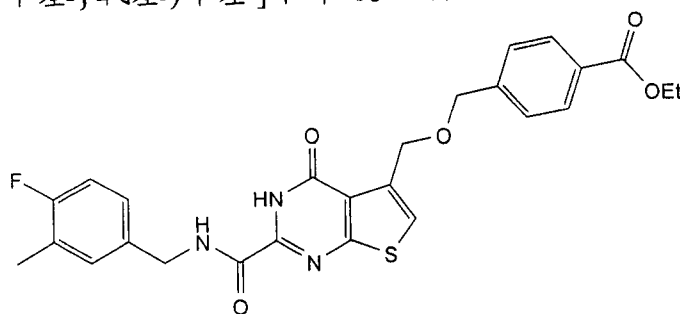


将得自参考例 158 的 5-{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol), 1-(3-溴-4-氟苯基)甲胺盐酸盐(0.393 g, 1.63 mmol)和三乙胺(0.233 g, 2.31 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(500 mg, 91%)。

熔点: 241-243°C

实施例 303

4-(((2-(((4-氟-3-甲基苯基)甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯



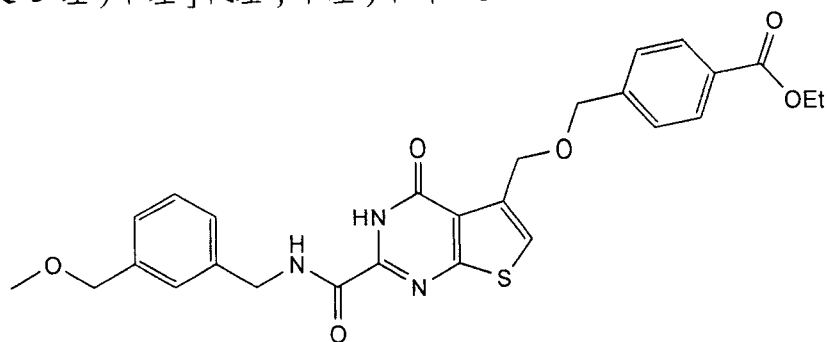
将得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(4-氟-3-甲基苯基)甲胺(0.227 g, 1.63 mmol)于乙醇(15 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(463 mg, 94%)。

熔点: 232-234°C

实施例 304

4-(((2-(((3-[(甲氧基)甲基]苯基}甲基)氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩

并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

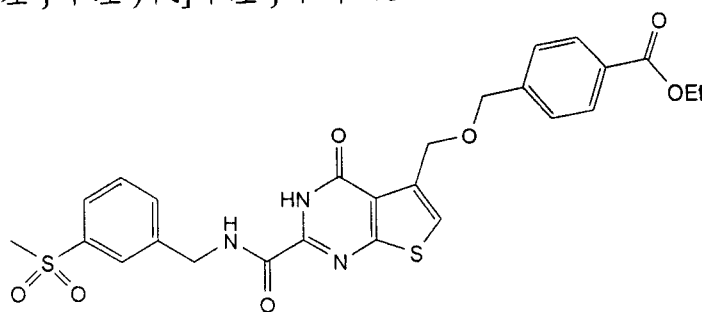


将得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氧}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和得自参考例 131 的 1-{3-[(甲氧基)甲基]苯基}甲胺(0.247 g, 1.63 mmol)于乙醇(15 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(450 mg, 90%)。

熔点: 189-191°C

实施例 305

4-{{{2-[[[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧}甲基}苯甲酸乙酯

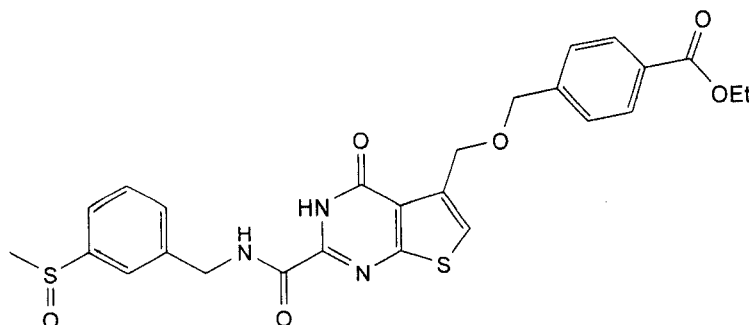


将得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氧}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.280 g, 0.672 mmol)和得自参考例 134 的 1-[3-(甲基磺酰基)苯基]甲胺(0.212 g, 1.14 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(463 mg, 94%)。

熔点: 245-247°C

实施例 306

4-{{{2-[[[3-(甲基亚磺酰基)苯基]甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧}甲基}苯甲酸乙酯

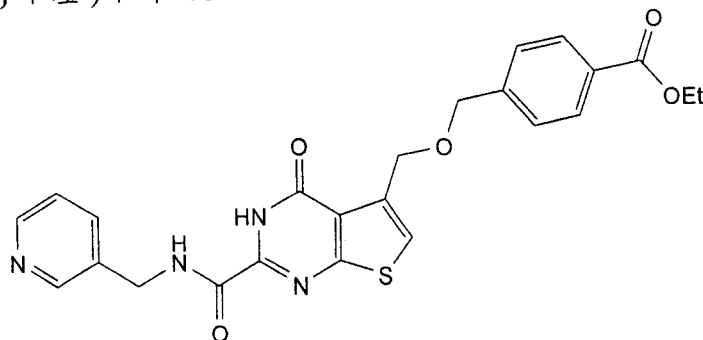


室温下,向得自实施例 292 的 4-({[2-({[3-(甲基磺基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯(0.300 g, 0.573 mmol)于氯仿(30 mL)中的溶液中,加入 3-氯过苯甲酸(0.132 g, 0.573 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇(15 mL),将该混合物在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(295 mg, 95%)。

熔点: 184-186°C

实施例 307

4-({[4-氧代-2-({[吡啶-3-基甲基]氨基}羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

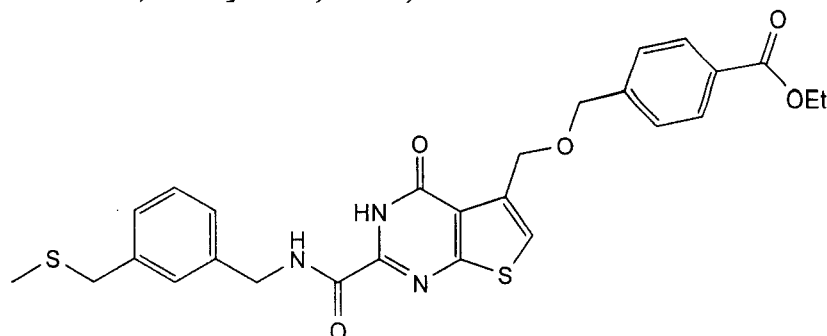


将得自参考例 158 的 5-({[4-({[乙氧基]羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-吡啶-3-基甲胺(0.177 g, 1.63 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(429 mg, 93%)。

熔点: 229-231°C

实施例 308

4-({[(2-{{[(3-[(甲基硫基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

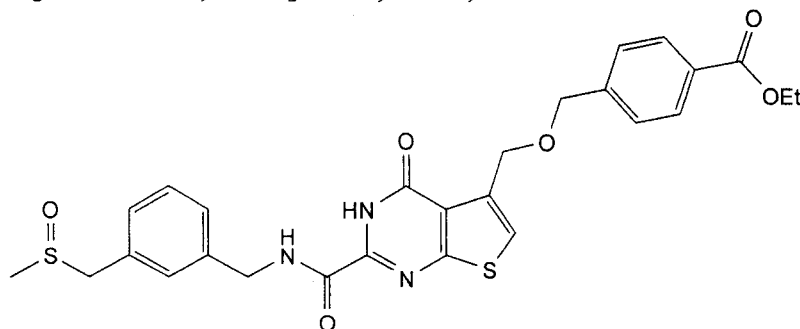


将得自参考例 158 的 5-{{[(4-[(乙氧基)羰基]苯基)甲基]氧}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.00 g, 2.40 mmol)和得自参考例 136 的 1-{3-[(甲基硫基)甲基]苯基}甲胺(0.683 g, 4.08 mmol)于乙醇(40 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(1.19 g, 92%)。

熔点：185-186°C

实施例 309

4-({[(2-{{[(3-[(甲基亚磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

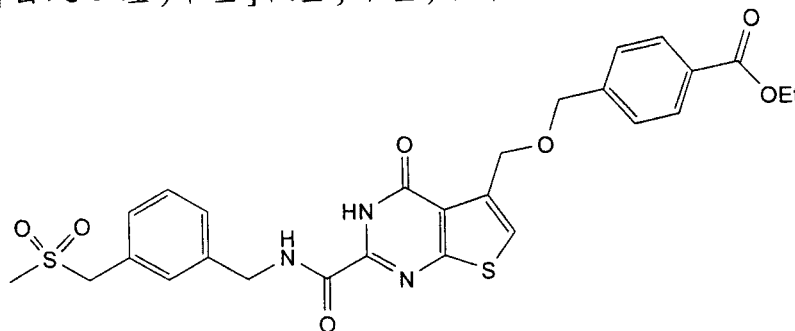


0°C 下，向得自实施例 308 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲基硫基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.400 g, 0.744 mmol)于氯仿(20 mL)中的溶液中，加入 3-氯过苯甲酸(0.186 g, 0.744 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩，并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇(15 mL)中。将该混合物在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(380 mg, 92%)。

熔点：195-196°C

实施例 310

4-({[(2-{{[(3-[(甲基磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯

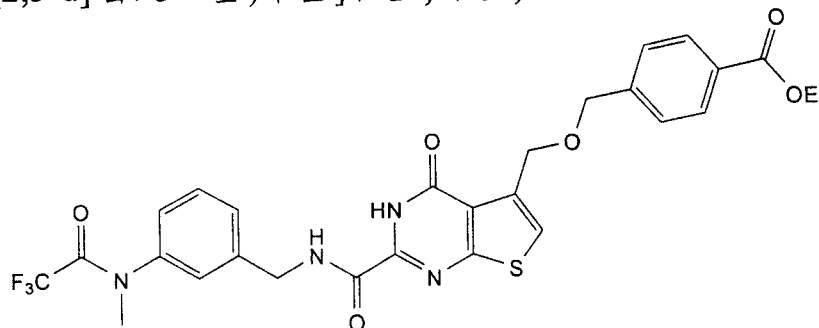


室温下,向得自实施例 308 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲基磺基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.280 g, 0.744 mmol)于氯仿(15 mL)中的溶液中,加入 3-氯过苯甲酸(0.260 g, 1.04 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,并将浓缩的剩余物悬浮于乙醇(15 mL)中。该混合物在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(279 mg, 94%)。

熔点: 227-229°C

实施例 311

4-({[(2-{{[(3-[甲基(三氟乙酰基)氨基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯



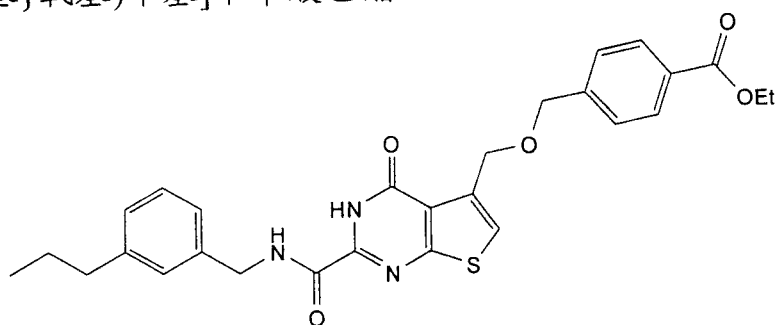
将得自参考例 158 的 5-{{[(4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.200 g, 0.480 mmol),得自参考例 141 的 N-[3-(氨基甲基)苯基]-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺盐酸盐(0.219 g, 0.816 mmol)和三乙胺(0.121 g, 1.20 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下加

热搅拌 24 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(216 mg, 75%)。

熔点: 208-209°C

实施例 312

4-[[({4-氧代-2-({[(3-丙基苯基)甲基]氨基}羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯

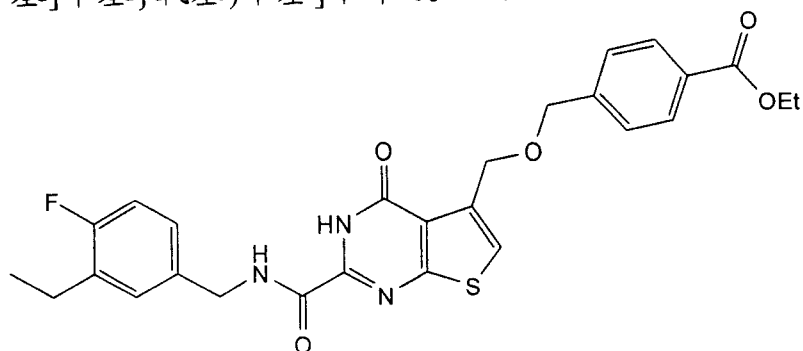


将得自参考例 158 的 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.200 g, 0.480 mmol)和得自参考例 137 的 1-(3-丙基苯基)甲胺(0.122 g, 0.816 mmol)于乙醇(12 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(215 mg, 86%)。

熔点: 181-182°C

实施例 313

4-[[({2-({[(3-乙基-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯



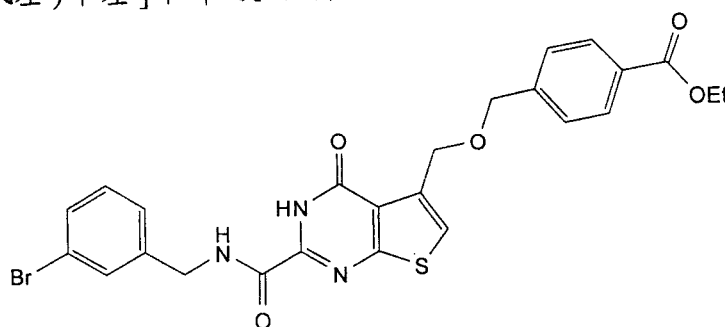
将得自参考例 158 的 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.350 g, 0.840 mmol)和得自参考例 138 的 1-(3-乙基-4-氟苯基)甲胺(0.219 g, 1.43 mmol)于乙醇(15 mL)中的悬浮

液在 80°C 下加热搅拌 48 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(370 mg, 84%)。

熔点: 204-206°C

实施例 314

4-[[[2-([[(3-溴苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基]甲基]苯甲酸乙酯

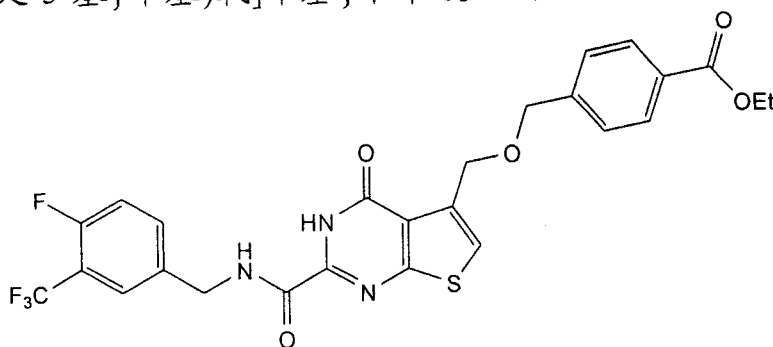


将得自参考例 158 的 5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol), 1-(3-溴苯基)甲胺盐酸盐(0.363 g, 1.63 mmol)和三乙胺(0.243 g, 2.40 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 24 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(490 mg, 92%)。

熔点: 226-227°C

实施例 315

4-[[[2-([[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基]甲基]苯甲酸乙酯



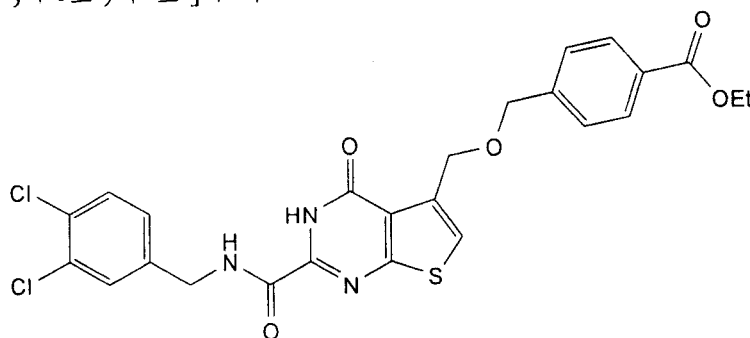
将得自参考例 158 的 5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.350 g, 0.840 mmol)和 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.315 g, 1.63 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下

加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(397 mg, 73%)。

熔点: 227-229°C

实施例 316

4-[[([2-([[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基)氧基)甲基]苯甲酸乙酯

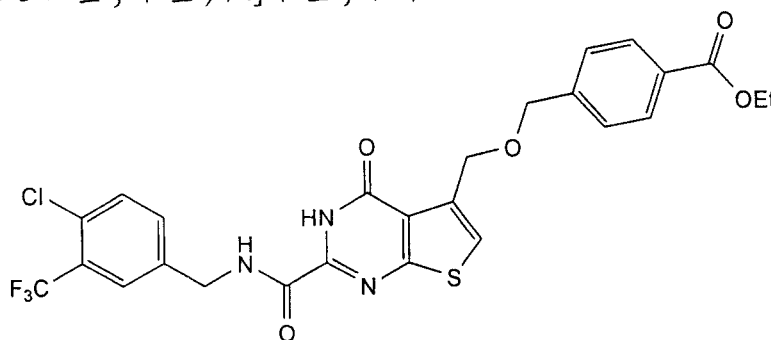


将得自参考例 158 的 5-[[([4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基)氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-(3,4-二氯苯基)甲胺(0.287 g, 1.63 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(475 mg, 91%)。

熔点: 253-254°C

实施例 317

4-[[([2-([([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基)氧基]甲基]苯甲酸乙酯



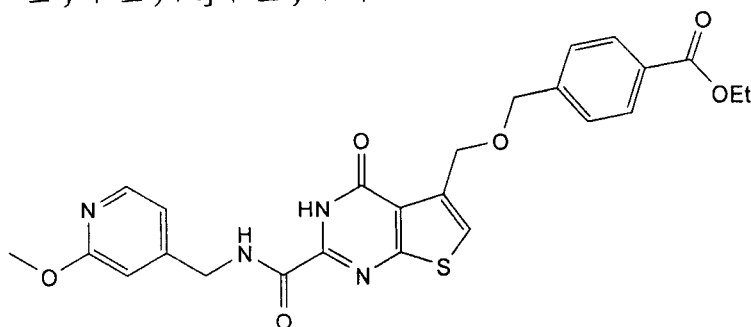
将得自参考例 158 的 5-[[([4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基)氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol)和 1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲胺(0.342 g, 1.63 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下

加热搅拌 24 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(500 mg, 90%)。

熔点: 238-239°C

实施例 318

4-{{{[2-{{{[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲基}氨基}羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧}甲基}苯甲酸乙酯

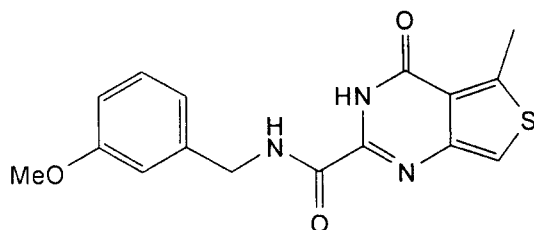


将得自参考例 158 的 5-{{{[4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基]氧}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.400 g, 0.961 mmol), 1-[2-(甲氧基)吡啶-4-基]甲胺(按 Journal of Medicinal Chemistry (1993), 36(15), 2362-2372 中所述方法合成)(0.226 g, 1.63 mmol)和三乙胺(0.243 g, 2.40 mmol)于乙醇(16 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 48 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(348 mg, 71%)。

熔点: 215-216°C

实施例 319

5-甲基-N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-羧酰胺



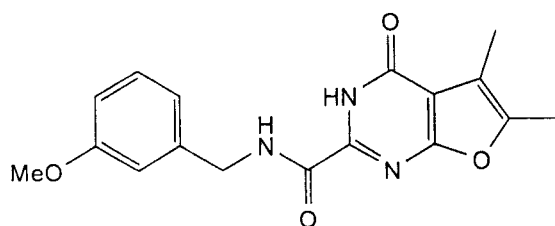
将得自参考例 142 的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.150 g, 0.630 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(0.130 g, 0.945 mmol)于乙醇(3 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤。所得固体通过硅胶柱色谱(50%乙酸乙酯/己烷)

进行纯化。所得粗结晶用乙醚结晶，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(158 mg, 76%)。

熔点: 168-170°C

实施例 320

5,6-二甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢呋喃并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

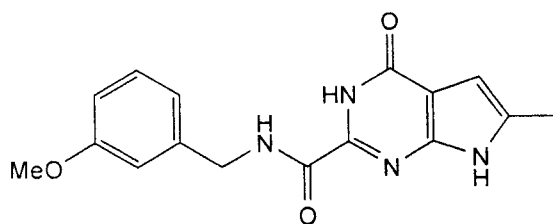


将得自参考例 148 的 5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢呋喃并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.100 g, 0.423 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(0.0870 g, 0.635 mmol)于乙醇(4 mL)中的悬浮液在 80°C 下加热搅拌 12 小时。使该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(122 mg, 88%)。

熔点: 178-180°C

实施例 321

6-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

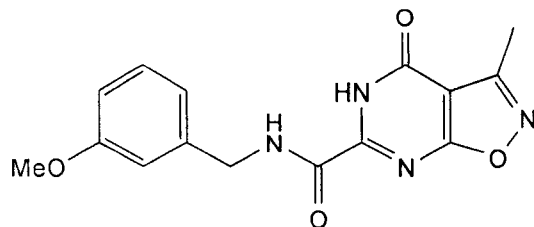


将得自参考例 143 的 6-甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.100 g, 0.452 mmol)，3-甲氧基苄基胺(0.0930 g, 0.678 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.0876 g, 0.678 mmol)于 DMA(2 mL)中溶液在 80°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩，并将浓缩的剩余物用乙醇结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(121 mg, 86%)。

熔点: 255-256°C

实施例 322

3-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-4,5-二氢异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-羧酰胺

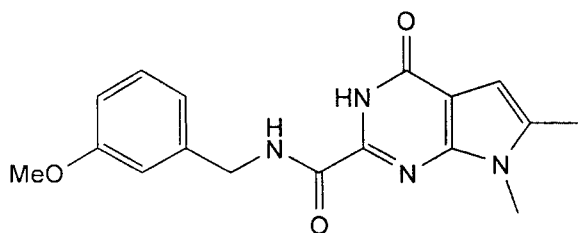


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 由 3-甲基-4-氧代-4,5-二氢异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-羧酸乙酯(按 Heterocycles (1996), 42(2), 691 中所述方法合成)和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 236-237°C

实施例 323

6,7-二甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺

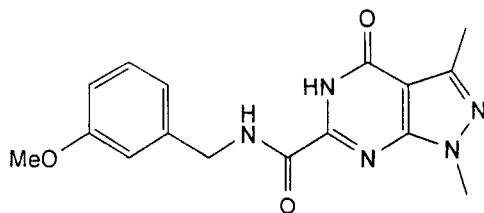


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 由得自参考例 144 的 6,7-二甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 205-207°C

实施例 324

1,3-二甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酰胺



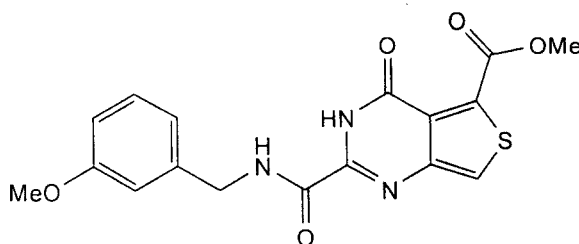
标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 由得自参考例 149 的 1,3-二甲

基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸乙酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 186-188°C

实施例 325

2-[(3-(甲氧基)苄基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-5-羧酸甲酯

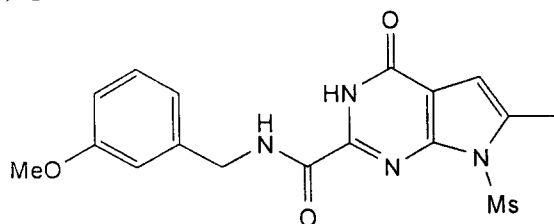


标题化合物是按与实施例 1 类似的方法, 由得自参考例 150 的 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2,5-二羧酸 5-甲基酯 2-乙基酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 173-174°C

实施例 326

6-甲基-N-{[3-(甲氧基)苄基]甲基}-7-(甲基磺酰基)-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



步骤 1

向得自实施例 321 的 6-甲基-N-{[3-(甲氧基)苄基]甲基}-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(0.100 g, 0.320 mmol)于 DMA(2 mL)中的溶液中, 加入三乙胺(0.648 g, 6.40 mmol)和甲磺酰氯(0.496 g, 6.40 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 27 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并将浓缩的剩余物用乙醇结晶, 得到 6-甲基-2-[(3-(甲氧基)苄基)甲基]氨基)羰基]-7-(甲基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基甲磺酸酯, 其为淡黄色粉末

(100 mg, 73%)。

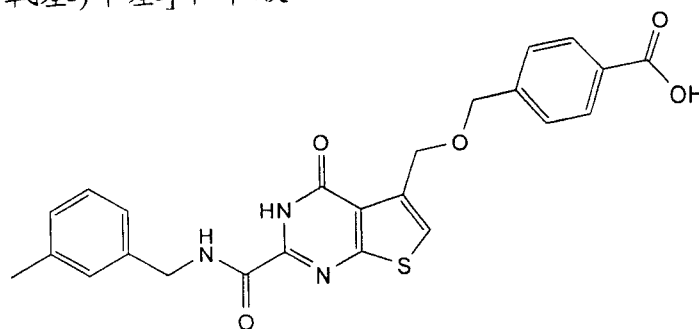
步骤 2

向 6-甲基-2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基}羰基]-7-(甲基磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基甲磺酸酯(0.099 g, 0.211 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)中的溶液中, 加入 1N 氢氧化钠水溶液(0.247 mL, 0.247 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸(0.247 mL, 0.247 mmol), 并将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并将浓缩的剩余物用乙醇结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(28 mg, 33%)。

熔点: 211-213°C

实施例 327

4-[(2-[(3-甲基苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

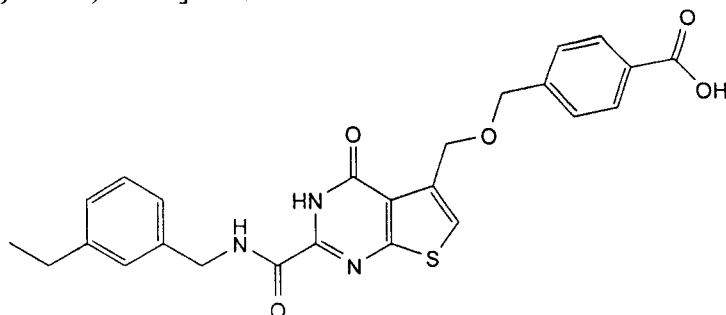


向得自实施例 289 的 4-[(2-[(3-甲基苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.288 g, 0.586 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中, 加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.366 mL, 1.47 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(252 mg, 93%)。

熔点: 237-239°C

实施例 328

4-[(2-([(3-乙基苯基)甲基]氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

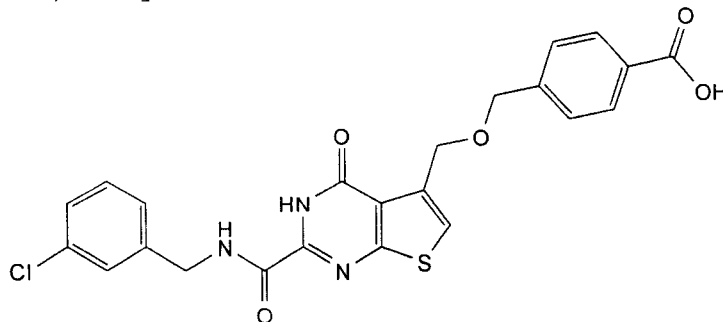


向得自实施例 290 的 4-[(2-([(3-乙基苯基)甲基]氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.200 g, 0.396 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)中的悬浮液中, 加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.248 mL, 0.990 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(177 mg, 94%)。

熔点: 240-242°C

实施例 329

4-[(2-([(3-氯苯基)甲基]氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸



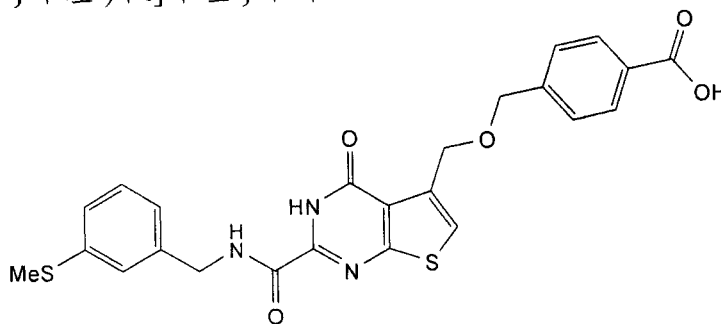
向得自实施例 291 的 4-[(2-([(3-氯苯基)甲基]氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.316 g, 0.617 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.386 mL, 1.54 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将

该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(280 mg, 94%)。

熔点: 236-238°C

实施例 330

4-{{{2-[[{3-(甲基硫基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸

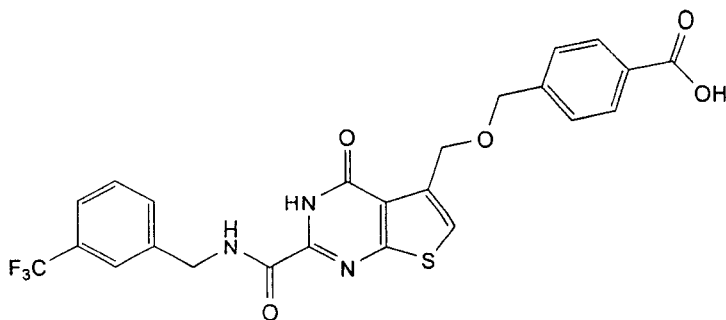


向得自实施例 292 的 4-{{{2-[[{3-(甲基硫基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯(0.200 g, 0.382 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)中的悬浮液中，加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.239 mL, 0.955 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(175 mg, 92%)。

熔点: 252-254°C

实施例 331

4-{{{4-氧代-2-[[{3-(三氟甲基)苯基}甲基}氨基]羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸

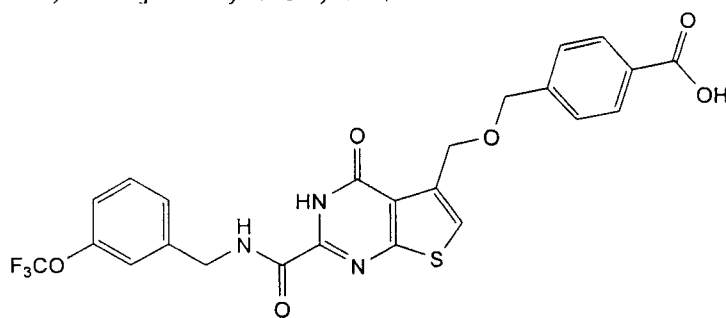


向得自实施例 293 的 4-({[(4-氧代-2-({[3-(三氟甲基)苯基]甲基}氨基)羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯(0.323 g, 0.592 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.370 mL, 1.48 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(285 mg, 93%)。

熔点: 261-263°C

实施例 332

4-({[(4-氧代-2-({[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基}甲基)苯甲酸



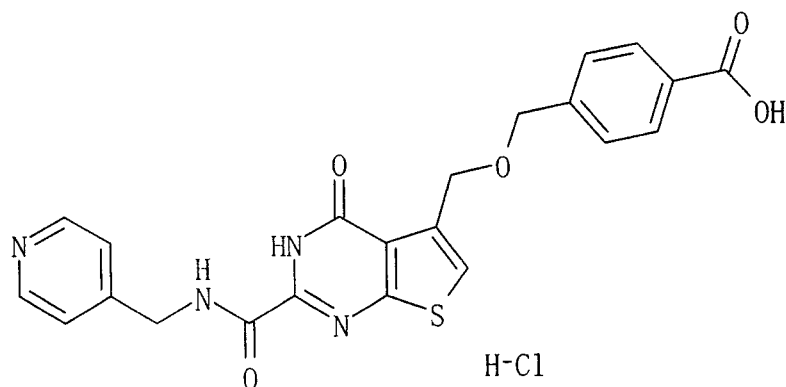
向得自实施例 294 的 4-({[(4-氧代-2-({[3-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.330 g, 0.588 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.368 mL, 1.47 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷

却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(286 mg, 91%)。

熔点: 248-250°C

实施例 333

4-({[(4-氧代-2-{{[(吡啶-4-基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸盐酸盐

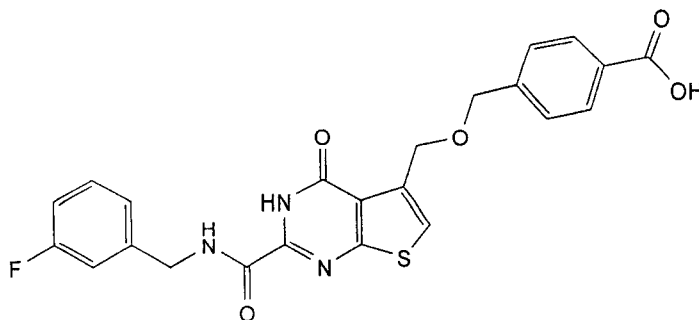


向得自实施例 295 的 4-({[(4-氧代-2-{{[(吡啶-4-基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.200 g, 0.418 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.261 mL, 1.05 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(170 mg, 90%)。

熔点: 288-291°C

实施例 334

4-([2-({[(3-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸

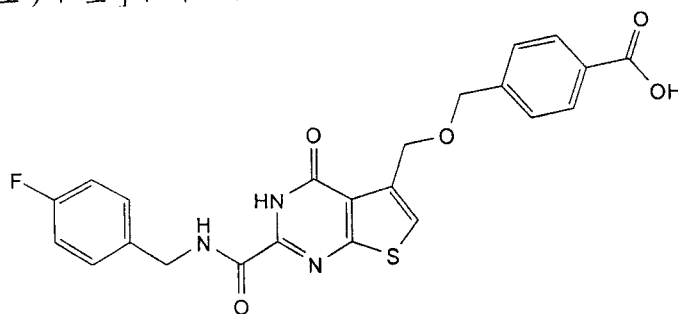


向得自实施例 296 的 4-[(2-((3-氟苯基)甲基)氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.340 g, 0.686 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.429 mL, 1.72 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(293 mg, 90%)。

熔点: 256-280°C

实施例 335

4-[(2-((4-氟苯基)甲基)氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸



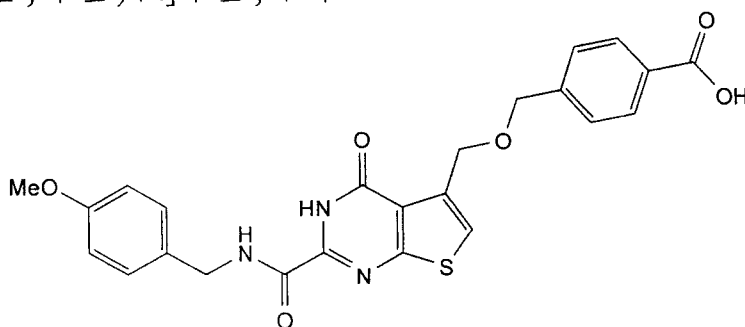
向得自实施例 297 的 4-[(2-((4-氟苯基)甲基)氨基)羧基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.340 g, 0.686 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.429 mL, 1.72 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温,

滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(298 mg, 93%)。

熔点: 267-269°C

实施例 336

4-{{{2-[[{4-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸

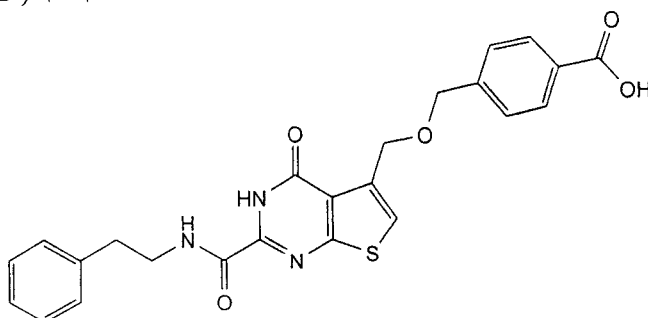


向得自实施例 298 的 4-{{{2-[[{4-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯(0.340 g, 0.670 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.419 mL, 1.68 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(285 mg, 89%)。

熔点: 271-273°C

实施例 337

4-([[4-氧代-2-{{(2-苯基乙基)氨基}羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧基}甲基)苯甲酸

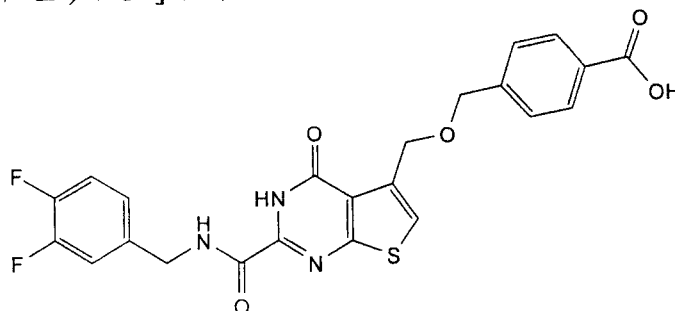


向得自实施例 299 的 4-([[(4-氧代-2-[(2-苯基乙基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.340 g, 0.692 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.433 mL, 1.73 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 3 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(306 mg, 95%)。

熔点: 227-229°C

实施例 338

4-([[(2-([[(3,4-二氟苯基)甲基]氨基]羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基)甲基]苯甲酸

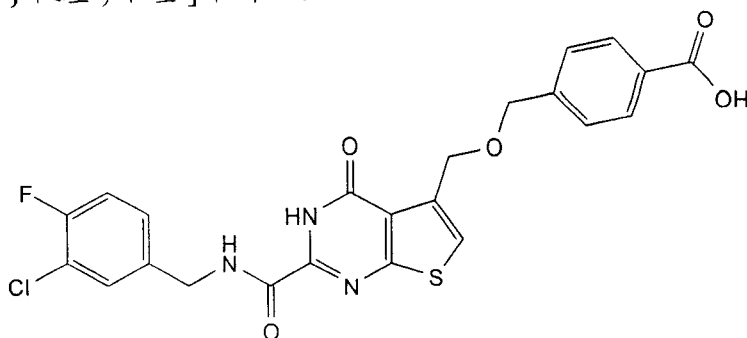


向得自实施例 300 的 4-([[(2-([[(3,4-二氟苯基)甲基]氨基]羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.380 g, 0.740 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.463 mL, 1.85 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(331 mg, 92%)。

熔点: 249-251°C

实施例 339

4-[[[2-({[(3-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸



向得自实施例 301 的 4-[[[2-({[(3-氯-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.390 g, 0.736 mmol)于 THF(2 mL)-甲醇(2 mL)-水(2 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.460 mL, 1.84 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于乙醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(330 mg, 89%)。

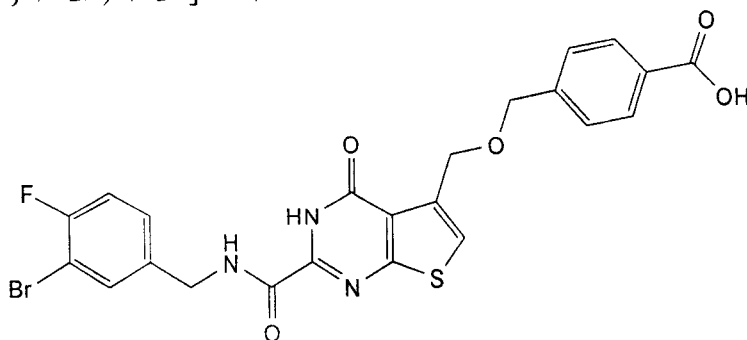
熔点: 228-230°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆)

δ: 4.42 (2H, d, *J* = 6.6 Hz), 4.74 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.34-7.40 (2H, m), 7.48-7.56 (3H, m), 7.63 (1H, s), 7.93 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.71 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 12.44 (1H, bs), 12.92 (1H, bs)。

实施例 340

4-[[[2-({[(3-溴-4-氟苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸

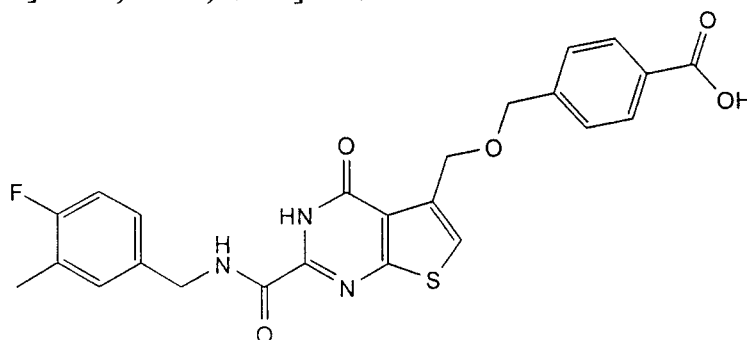


向得自实施例 302 的 4-[(2-((3-溴-4-氟苯基)甲基)氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.430 g, 0.749 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.468 mL, 1.87 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(380 mg, 93%)。

熔点: 231-233°C

实施例 341

4-[(2-((4-氟-3-甲基苯基)甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸



向得自实施例 303 的 4-[(2-((4-氟-3-甲基苯基)甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.410 g, 0.805 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.503 mL, 2.01 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(340 mg, 88%)。

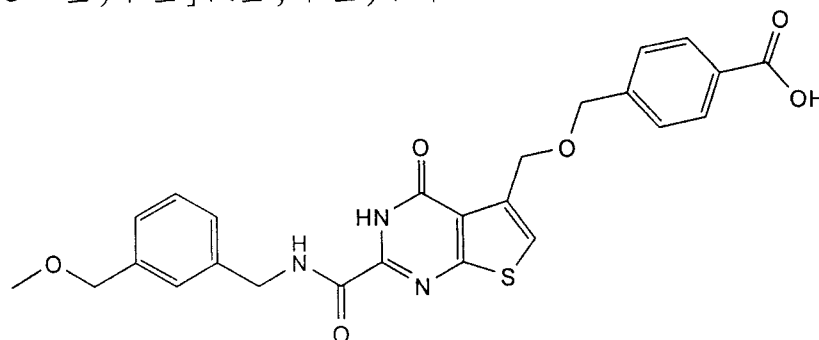
熔点: 246-248°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆)

δ : 2.20 (3H, s), 4.38 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 4.74 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.06 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.14-7.24 (2H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.65 (1H, t, $J = 6.3$ Hz), 12.42 (1H, bs), 12.90 (1H, bs)。

实施例 342

4-({[(2-{{[(3-[(甲氧基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸

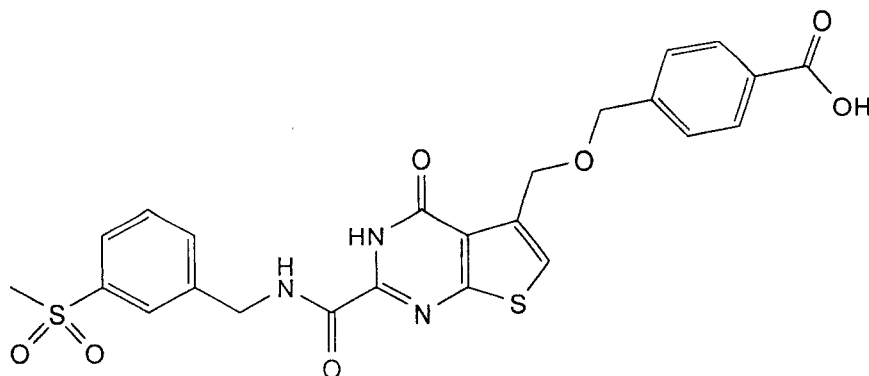


向得自实施例 304 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲氧基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯 (0.380 g, 0.729 mmol) 于 THF (3 mL)-甲醇 (3 mL)-水 (3 mL) 中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液 (0.456 mL, 1.82 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸 (约 2 mL) 酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末 (342 mg, 95%)。

熔点: 242-244°C

实施例 343

4-{{[(2-{{[(3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧基}甲基}苯甲酸

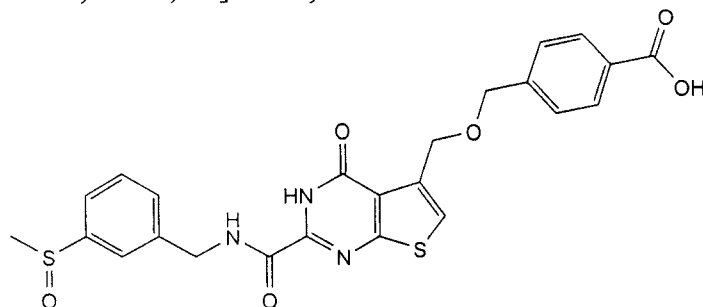


向得自实施例 305 的 4-[[[2-[[[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧]甲基}苯甲酸乙酯(0.278 g, 0.500 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.313 mL, 1.25 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(240 mg, 91%)。

熔点: 265-267°C

实施例 344

4-[[({2-[(3-(甲基亚磺酰基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸



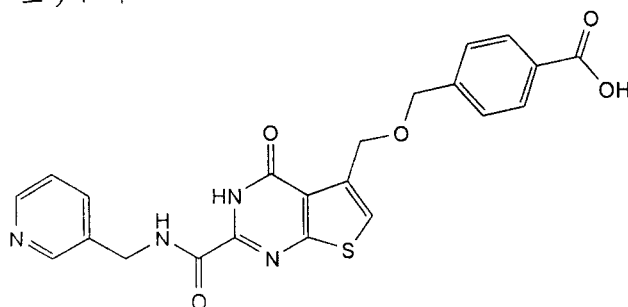
向得自实施例 306 的 4-[[({2-[[({3-(甲基亚磺酰基)苯基}甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸乙酯(0.250 g, 0.463 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.290 mL, 1.16 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再

次悬浮于甲醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(228 mg, 96%)。

熔点: 227-228°C

实施例 345

4-({[(4-氧代-2-{{(吡啶-3-基甲基)氨基}羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸

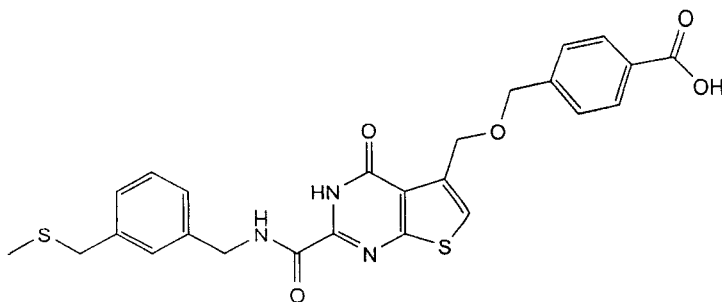


向得自实施例 307 的 4-({[(4-氧代-2-{{(吡啶-3-基甲基)氨基}羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.349 g, 0.729 mmol)于 THF(3 mL)-甲醇(3 mL)-水(3 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.456 mL, 1.82 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 2 mL)较弱地酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(286 mg, 87%)。

熔点: 309-311°C

实施例 346

4-({[(2-{{(3-[(甲基硫基)甲基]苯基)甲基)氨基}羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸

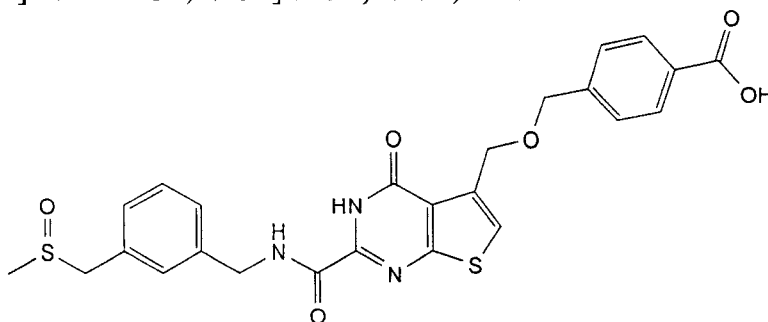


向得自实施例 308 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲基硫基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯 (0.300 g, 0.558 mmol) 于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.349 mL, 1.39 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(271 mg, 95%)。

熔点: 222-223°C

实施例 347

4-({[(2-{{[(3-[(甲基亚磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸



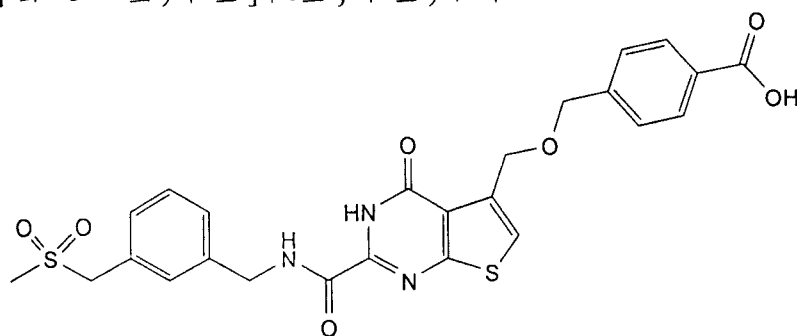
向得自实施例 309 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲基亚磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯 (0.330 g, 0.596 mmol) 于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.373 mL, 1.49 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合

物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(283 mg, 90%)。

熔点: 198-200°C

实施例 348

4-({[(2-{{[(3-[(甲基磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸

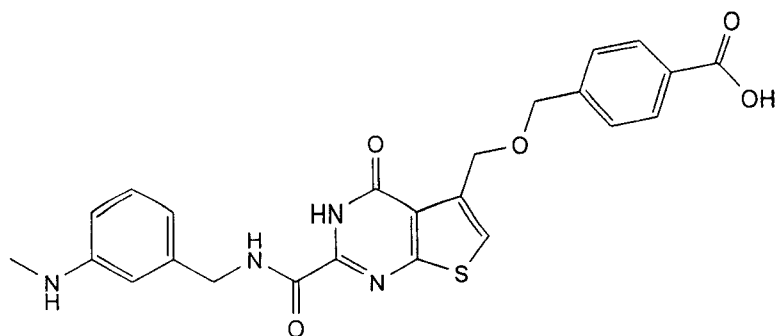


向得自实施例 310 的 4-({[(2-{{[(3-[(甲基磺酰基)甲基]苯基}甲基)氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(0.230 g, 0.404 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.252 mL, 1.01 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(205 mg, 94%)。

熔点: 246-248°C

实施例 349

4-{{[(2-{{[(3-[(甲基氨基)苯基]甲基}氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基]苯甲酸

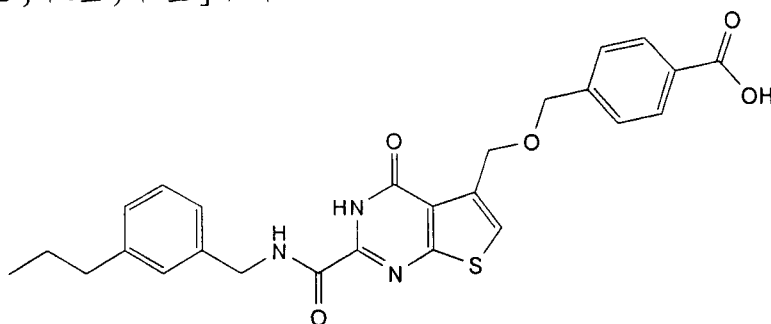


向得自实施例 311 的 4-([2-([3-[甲基(三氟乙酰基)氨基]苯基]甲基)氨基]羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.170 g, 0.282 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.247 mL, 0.987 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)较弱地酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(125 mg, 93%)。

熔点: 223-224°C

实施例 350

4-([4-氧代-2-([3-(丙基苯基)甲基]氨基]羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸



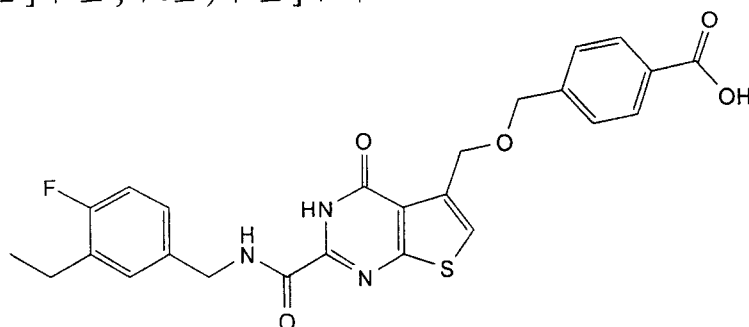
向得自实施例 312 的 4-([4-氧代-2-([3-(丙基苯基)甲基]氨基]羰基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.170 g, 0.327 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.204 mL, 0.818 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于

甲醇中,并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体,并用甲醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(142 mg, 88%)。

熔点: 235-237°C

实施例 351

4-[(2-((3-乙基-4-氟苯基)甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

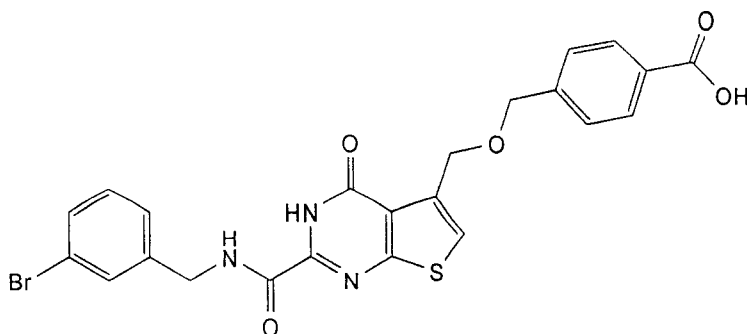


向得自实施例 313 的 4-[(2-((3-乙基-4-氟苯基)甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.295 g, 0.563 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.352 mL, 1.41 mmol),并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温,并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇,并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中,并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体,并用甲醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(260 mg, 93%)。

熔点: 229-231°C

实施例 352

4-[(2-((3-溴苯基)甲基)氨基)羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

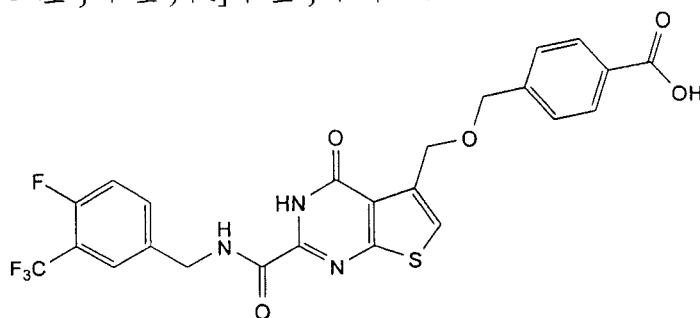


向得自实施例 314 的 4-[(2-[(3-溴苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基]甲基]苯甲酸乙酯(0.400 g, 0.719 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.449 mL, 1.80 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2.5 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(350 mg, 92%)。

熔点: 231-233°C

实施例 353

4-[(2-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基]甲基]苯甲酸



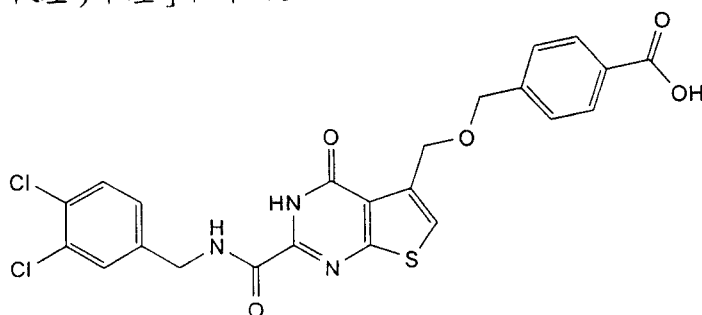
向得自实施例 315 的 4-[(2-[(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧基]甲基]苯甲酸乙酯(0.310 g, 0.550 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.344 mL, 1.38 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷

却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(270 mg, 92%)。

熔点: 258-259°C

实施例 354

4-[[([2-([[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

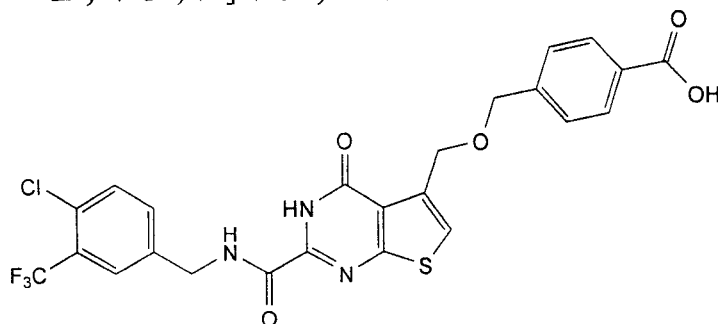


向得自实施例 316 的 4-[[([2-([[(3,4-二氯苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸乙酯(0.390 g, 0.714 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.446 mL, 1.78 mmol)，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温，并用 1N 盐酸(约 2 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇，并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中，并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体，并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(320 mg, 87%)。

熔点: 252-253°C

实施例 355

4-[[([2-([[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基}氧基)甲基]苯甲酸

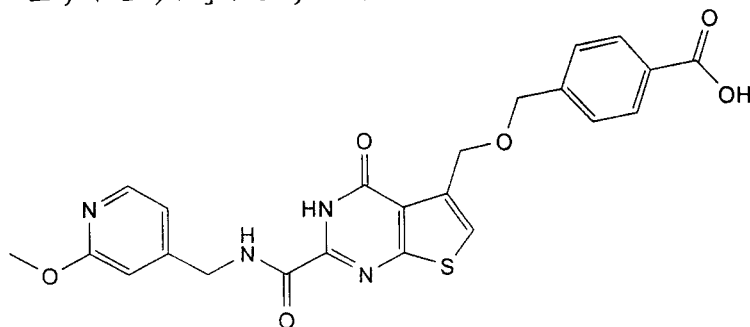


向得自实施例 317 的 4-{{{2-[[{4-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯(0.400 g, 0.690 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.431 mL, 1.72 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 2.5 mL)酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(350 mg, 92%)。

熔点: 269-270°C

实施例 356

4-{{{2-[[{2-(甲氧基)吡啶-4-基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸

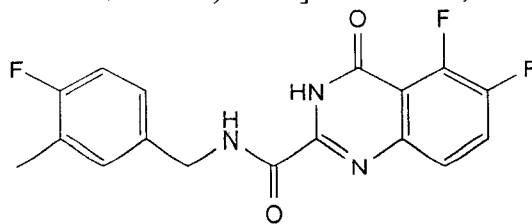


向得自实施例 318 的 4-{{{2-[[{2-(甲氧基)吡啶-4-基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯(0.210 g, 0.413 mmol)于 THF(4 mL)-甲醇(4 mL)-水(4 mL)中的悬浮液中加入 4N 氢氧化钠水溶液(0.258 mL, 1.03 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 1 小时。将该混合物冷却至室温, 并用 1N 盐酸(约 1 mL)较弱地酸化。减压蒸发 THF 和甲醇, 并滤集浓缩剩余物中的固体。将所得固体用水洗涤。将所得固体再次悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(175 mg, 88%)。

熔点: 240-242°C

实施例 357

5,6-二氟-N-[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



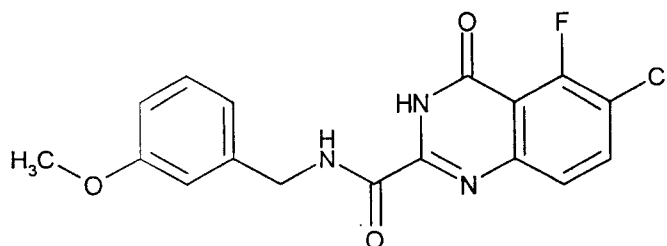
将得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.50 g, 5.90 mmol)和 1-(4-氟-3-甲基苯基)甲胺(1.23 g, 8.85 mmol)于乙醇(30 mL)中的悬浮液在 90°C 下加热搅拌 3 小时。将该混合物冷却至室温,并滤除沉淀的固体。浓缩滤液,并将浓缩的剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化。所得粗结晶用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(170 mg, 8%)。

熔点: 185-186°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.21 (3H, d, $J=1.9$ Hz), 4.41 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.04 - 7.13 (1H, m), 7.15 - 7.29 (2H, m), 7.56 - 7.67 (1H, m), 7.88 - 8.04 (1H, m), 9.54 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.45 (1H, s)。

实施例 358

6-氯-5-氟-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



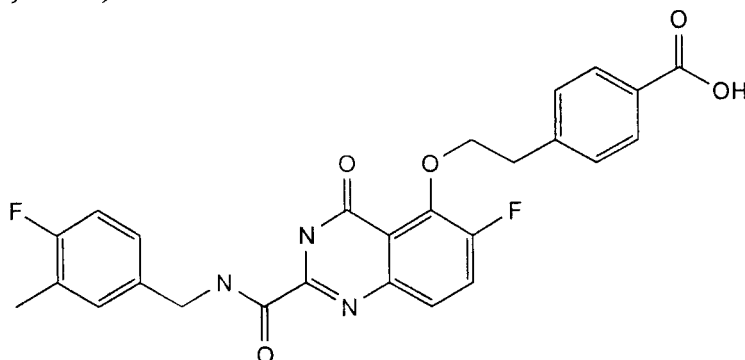
将得自参考例 154 的 6-氯-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.50 g, 5.54 mmol)和 3-甲氧基苄基胺(1.14 g, 8.31 mmol)于乙醇(30 mL)中的悬浮液在 90°C 下加热搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温,并滤除沉淀的固体。浓缩滤液,并将浓缩的剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化。所得粗结晶用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(175 mg, 9%)。

熔点: 207-209°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.74 (3H, s), 4.44 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79 - 6.86 (1H, m), 6.88 - 6.94 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.9, 1.3$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J=8.9, 7.5$ Hz), 9.55 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 12.52 (1H, s)。

实施例 359

4-(2-([6-氟-2-([[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)乙基)苯甲酸



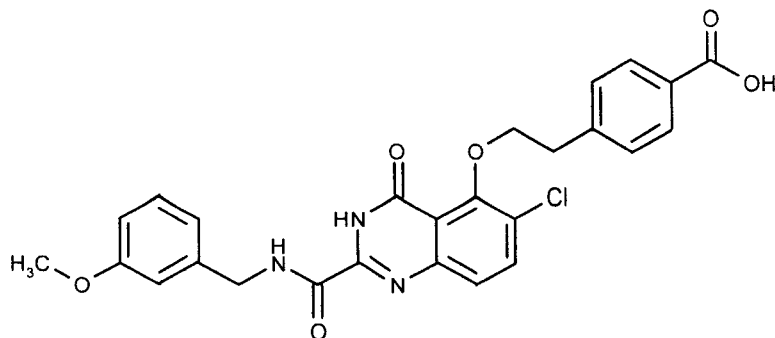
室温下, 将得自实施例 357 的 5,6-二氟-N-[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(500 mg, 1.44 mmol)和 4-(2-羟基乙基)苯甲酸(263 mg, 1.58 mmol)于 DMA(10 mL)中的溶液滴加到 60%的氢氧化钠(202 mg, 5.04 mmol)于 DMA(6 mL)中的悬浮液中, 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后于 70°C 加热搅拌 2 小时。将反应混合物冰冷却, 并依次滴加水(4 mL)、乙酸乙酯(8 mL)、1N 盐酸(7 mL)和己烷(8 mL)。滤集沉淀的固体, 并用乙醇和水洗涤。将所得固体溶解于 0.2N 氢氧化钠水溶液(40 mL), 并用乙酸乙酯(50 mL×2)洗涤。水层用 2N 盐酸酸化。滤集沉淀的固体并用水洗涤。将所得固体悬浮于甲醇中, 并将该混合物在 70°C 加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(182 mg, 26%)。

熔点: 267-268°C

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.21 (3H, d, *J* = 1.9 Hz), 3.17 (2H, t, *J* = 6.9 Hz), 4.31 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 4.41 (2H, d, *J* = 6.4 Hz), 7.04-7.13 (1H, m), 7.15 - 7.28 (2H, m, *J* = 21.0, 5.6 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.3 Hz), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz), 7.78 (1H, dd, *J* = 10.4, 9.0 Hz), 7.86 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 9.51 (1H, t, *J* = 6.3 Hz), 11.86-12.94 (2H, m)。

实施例 360

4-[2-([6-氟-2-([[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-5-基]氧基)乙基]苯甲酸



该化合物是按类似于实施例 159 的方法，由得自实施例 358 的 6-氯-5-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺和 4-(2-羟基乙基)苯甲酸合成的。

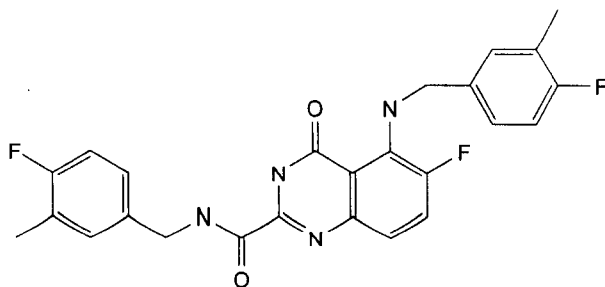
室温下，将得自实施例 358 的 6-氯-5-氟-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺(500 mg, 1.38 mmol)和 4-(2-羟基乙基)苯甲酸(253 mg, 1.52 mmol)于 DMA(10 mL)中的溶液，滴加到 60%的氢化钠(193 mg, 4.84 mmol)于 DMA(6 mL)中的悬浮液中，并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后在 70°C 加热搅拌 1.5 小时。将反应混合物冰冷却，并依次滴加水(4 mL)、乙酸乙酯(8 mL)、1N 盐酸(7 mL)和己烷(8 mL)。滤集沉淀的固体，并用乙醇和水洗涤。将所得固体溶解于 0.2N 氢氧化钠水溶液(40 mL)，并用乙酸乙酯(50 mL×2)洗涤。水层用 2N 盐酸酸化，滤集沉淀的固体，并用水洗涤。将所得固体悬浮于甲醇中，并将该混合物在 70°C 加热搅拌 20 分钟。将该混合物冷却至室温，滤集沉淀的固体并用甲醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(222 mg, 32%)。

熔点：226-227°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ : 3.24 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.74 (3H, s), 4.27 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.44 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 6.80 - 6.86 (1H, m), 6.88 - 6.94 (2H, m), 7.25 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.88 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 9.53 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 12.51 (2H, s)。

实施例 361

6-氟-N-[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]-5-{[(4-氟-3-甲基苯基)甲基]氨基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺



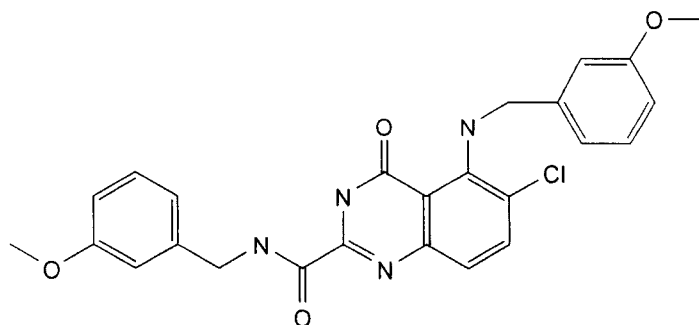
将得自参考例 22 的 5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.50 g, 5.90 mmol)和 1-(4-氟-3-甲基苯基)甲胺(1.23 g, 8.85 mmol)于乙醇(30 mL)中的悬浮液在 90°C 下加热搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体并浓缩滤液。浓缩的剩余物通过制备性 HPLC 进行纯化, 并将所得粗结晶用乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为黄色粉末(33 mg, 1%)。

熔点: 182-183°C

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.17 - 2.24 (6H, m, $J=2.1$, 2.1 Hz), 4.39 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 4.53 - 4.61 (2H, m), 6.89 (1H, dd, $J=8.8$, 4.1 Hz), 7.03 - 7.12 (2H, m), 7.13-7.30 (4H, m), 7.47 (1H, dd, $J=14.3$, 8.7 Hz), 9.14 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J=5.8$ Hz), 12.19 (1H, s)。

实施例 362

6-氯-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-5-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

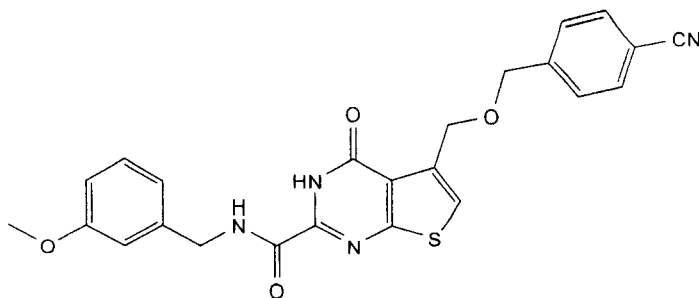


该化合物是按类似于实施例 361 的方法, 由得自参考例 154 的 6-氯-5-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯和 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 126-128°C

实施例 363

5-([4-氟苯基]甲基)氧基)-N-([3-(甲氧基)苯基]甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



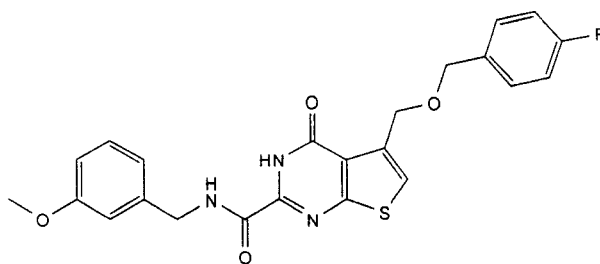
将得自参考例 155 的 5-({[(4-氰基苯基)甲基]氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(150 mg, 0.406 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.156 mL, 1.22 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(147 mg, 79%)。

熔点: 205°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.76 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.79 - 6.93 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.55 - 7.66 (3 H, m), 7.77 - 7.90 (2 H, m), 9.65 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.44 (1 H, s)。

实施例 364

5-({[(4-氟苯基)甲基]氧基}甲基)-N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



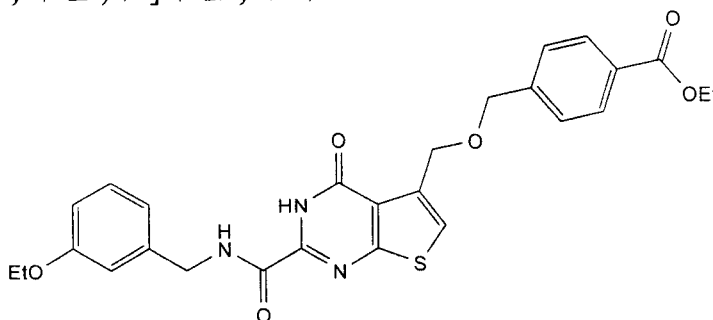
将得自参考例 156 的 5-({[(4-氟苯基)甲基]氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(80 mg, 0.221 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.0848 mL, 0.662 mmol)和乙醇(2 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(81 mg, 81%)。

熔点: 166°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.0$ Hz), 4.64 (2 H, s), 4.85 (2 H, d, $J=0.8$ Hz), 6.74 - 6.94 (3 H, m), 7.11 - 7.30 (3 H, m), 7.38 - 7.49 (2 H, m), 7.59 (1 H, s), 9.64 (1 H, s), 12.42 (1 H, s).

实施例 365

4-{{{2-[[{3-(乙氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧]甲基}苯甲酸乙酯



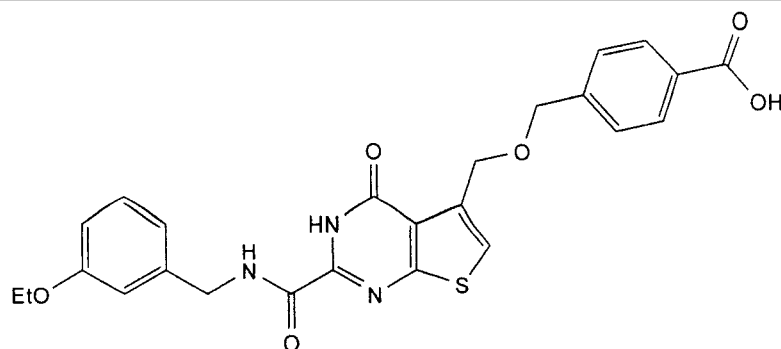
向得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氧]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(350 mg, 0.840 mmol)和乙醇(15 mL)的混合物中, 加入得自参考例 87 的 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐(315 mg, 1.68 mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(0.585 mL, 3.36 mmol), 并将该混合物在 85°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩。向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF, 有机层用 1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(383 mg, 87%)。

熔点: 194°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 - 1.39 (6 H, m), 3.99 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.31 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.75 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 6.75 - 6.93 (3 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.89 - 8.02 (2 H, m), 9.63 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.18 (1 H, s).

实施例 366

4-{{{2-[[{3-(乙氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧]甲基}苯甲酸



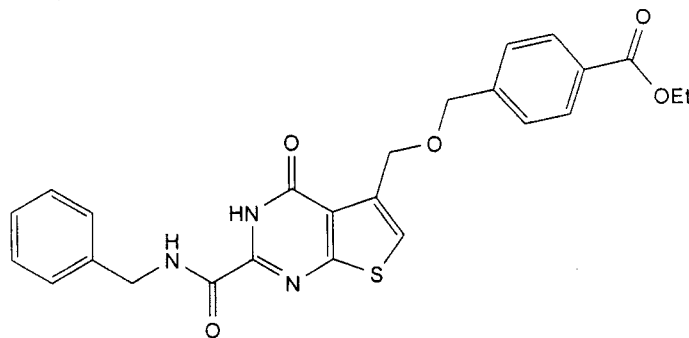
将得自实施例 365 的 4-[[[2-[[[3-(乙氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基]苯甲酸乙酯(220 mg, 0.422 mol)和 4N 氢氧化钠水溶液(0.527 mL)的混合物在水(3 mL)、甲醇(3 mL)和 THF(3 mL)的混合溶剂中于 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(192 mg, 92%)。

熔点: 240°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 3.99 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.74 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 6.74 - 6.93 (3 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.51 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.64 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.44 (1 H, s), 12.90 (1 H, s)。

实施例 367

4-([4-氧代-2-[(苯基甲基)氨基]羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基]甲基]苯甲酸乙酯



向得自参考例 158 的 5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(350 mg, 0.840 mmol)和乙醇(15 mL)和混合物中,加入苄基胺(0.184 mL, 1.68 mmol),并将该混合物在 85°C 搅

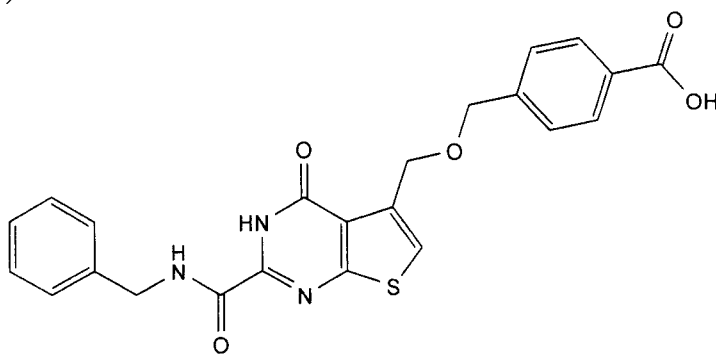
拌12小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和THF。有机层用1N盐酸、水和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(368 mg, 92%)。

熔点: 229°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.31 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.45 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.75 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 7.19 - 7.37 (5 H, m), 7.53 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.67 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.43 (1 H, s)。

实施例 368

4-([[(4-氧代-2-{[(苯基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸



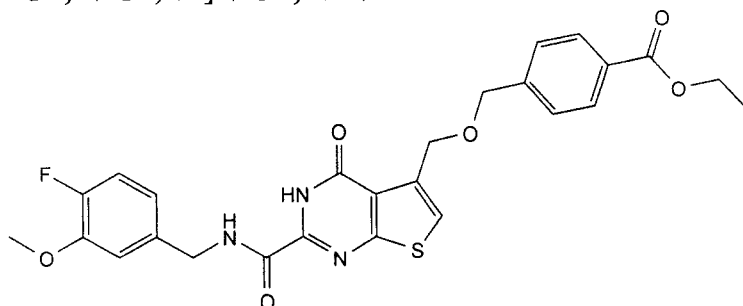
将得自实施例 367 的 4-([[(4-氧代-2-{[(苯基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲基]氧基}甲基)苯甲酸乙酯(220 mg, 0.461 mmol)和 4N 氢氧化钠水溶液(0.576 mL, 2.30 mmol)的混合物在水(3 mL)、甲醇(3 mL)和 THF(3 mL)的混合溶剂中于 80°C 搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(187 mg, 90%)。

熔点: 268-269°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.45 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.74 (2 H, s), 4.89 (2 H, s), 7.19 - 7.38 (5 H, m), 7.51 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.68 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.44 (1 H, s), 12.88 (1 H, s)。

实施例 369

4-{{{2-[[{4-氟-3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸乙酯



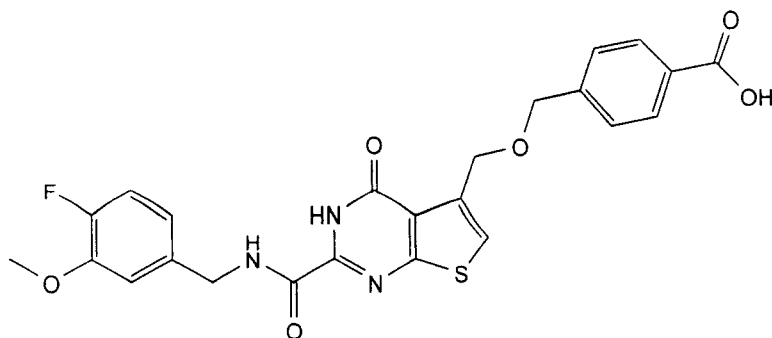
向得自参考例 158 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(350 mg, 0.840 mmol)和 DMA(10 mL)的混合物中,加入 1-[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲胺盐酸盐(242 mg, 1.26 mmol)(按 WO03/029224 A1 中所述方法合成)和 N,N-二异丙基乙胺(0.293 mL, 1.68 mmol),并将该混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为乳白色粉末(283 mg, 64%)。

熔点: 215-216°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.82 (3 H, s), 4.31 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.75 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.78 - 6.95 (1 H, m), 7.06 - 7.22 (2 H, m), 7.53 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.88 - 8.01 (2 H, m), 9.66 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.43 (1 H, s)。

实施例 370

4-{{{2-[[{4-氟-3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯甲酸



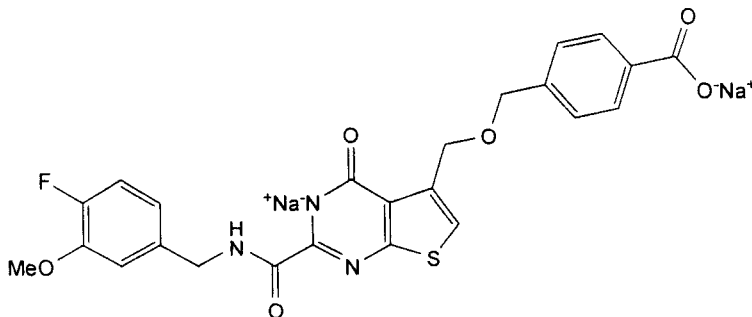
将得自实施例 369 的 4-[[[2-[[[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸乙酯(210 mg, 0.400 mmol)和 4N 氢氧化钠水溶液(0.500 mL)的混合物在水(3 mL)、甲醇(3 mL)和 THF(3 mL)的混合溶剂中于 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(194 mg, 98%)。

熔点: 225-226°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.82 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.74 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 6.83 - 6.95 (1 H, m), 7.08 - 7.21 (2 H, m), 7.51 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.66 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.45 (1 H, s), 12.91 (1 H, s)。

实施例 371

4-[[[2-[[[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸钠



90°C 下,向得自实施例 370 的 4-[[[2-[[[4-氟-3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲基]氧]甲基}苯甲酸(500 mg, 1.01 mmol)于 THF(80 mL)和甲醇(40 mL)中的混合溶液中,加入碳酸氢钠(169 mg, 2.01 mmol)的水溶液(10 mL)。将该混合物在 90°C 搅拌 30 分钟,

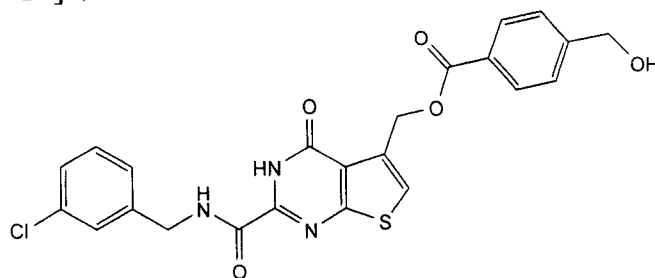
并将反应混合物减压浓缩。向所得剩余物中加入乙醇。将该乙醇悬浮液在90°C搅拌1小时,并使之冷却至室温。滤集沉淀的固体,用乙醇洗涤并干燥,得到标题化合物,其为白色粉末(406 mg, 75%)。

熔点: >300°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (3 H, s), 4.38 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.63 (2 H, s), 4.88 (2 H, s), 6.81 - 6.91 (1 H, m), 6.98 (1 H, s), 7.07 - 7.18 (2 H, m), 7.28 (2 H, d, $J=7.9$ Hz), 7.83 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.04 (1 H, t, $J=6.4$ Hz)。

实施例 372

4-(羟基甲基)苯甲酸[2-([[(3-氯苯基)甲基]氨基}羰基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酯



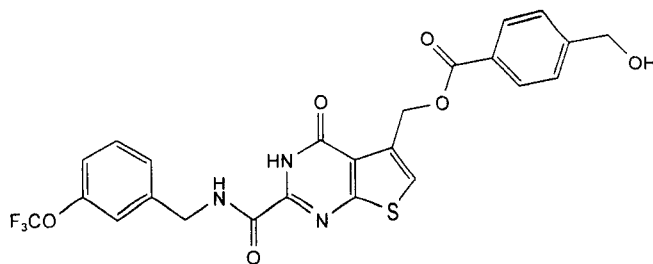
将得自参考例 159 的 5-[[[4-(羟基甲基)苯基]羰基}氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.515 mmol)和 1-(3-氯苯基)甲胺(219 mg, 1.55 mmol)的混合物在乙醇(5 mL)中于 85°C 搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(74 mg, 30%)。

熔点: 247-248°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.46 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.58 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 5.61 (2 H, s), 7.25 - 7.52 (6 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.74 (1 H, t, $J=5.9$ Hz), 12.55 (1 H, s)。

实施例 373

4-(羟基甲基)苯甲酸(4-氧代-2-[[[3-[(三氟甲基)氧]苯基}甲基]氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基)甲酯



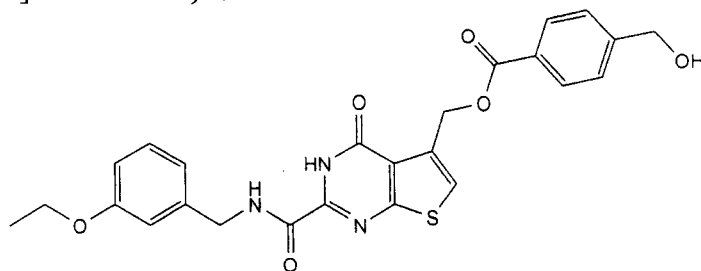
将得自参考例 159 的 5-[(4-(羟基甲基)苯基)羰基}氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.515 mmol)和 1-{3-[(三氟甲基)氧]苯基}甲胺(295 mg, 1.55 mmol)的混合物在乙醇(5 mL)中于 85°C 搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(140 mg, 51%)。

熔点: 162-163°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.50 (2 H, d, $J=6.6$ Hz), 4.58 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 5.61 (2 H, s), 7.17 - 7.54 (6 H, m), 7.80 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.77 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.57 (1 H, s)。

实施例 374

4-(羟基甲基)苯甲酸{2-[(3-(乙氧基)苯基)甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲酯



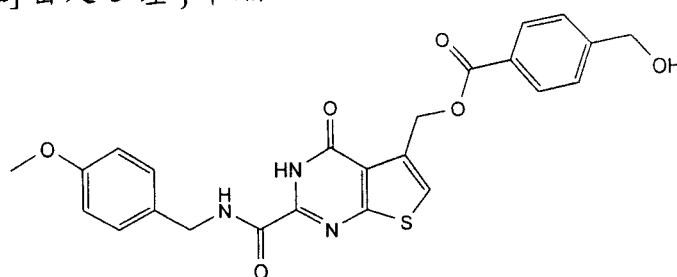
将得自参考例 159 的 5-[(4-(羟基甲基)苯基)羰基}氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.515 mmol), 1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐(290 mg, 1.55 mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(0.357 mL, 2.06 mmol)的混合物在乙醇(5 mL)中于 85°C 搅拌 8 小时。将反应混合物减压浓缩。向所得剩余物中加入乙酸乙酯(500 mL)。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(177 mg, 70%)。

熔点: 188°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 4.00 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.58 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 5.61 (2 H, s), 6.73 - 6.94 (3 H, m), 7.22 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 7.47 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.66 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.54 (1 H, s)。

实施例 375

4-(羟基甲基)苯甲酸{2-[(4-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲酯



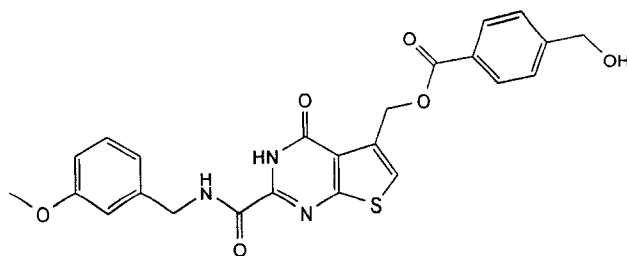
将得自参考例 159 的 5-[(4-(羟基甲基)苯基)羰基]氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.515 mmol)和 1-[4-(甲氧基)苯基]甲胺(212 mg, 1.55 mmol)的混合物在乙醇(5 mL)中于 85°C 搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(133 mg, 54%)。

熔点: 208°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.38 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.59 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J=5.8$ Hz), 5.61 (2 H, s), 6.89 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 (2 H, d, $J=7.5$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.62 (1 H, t, $J=5.8$ Hz), 12.52 (1 H, s)。

实施例 376

4-(羟基甲基)苯甲酸{2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲酯



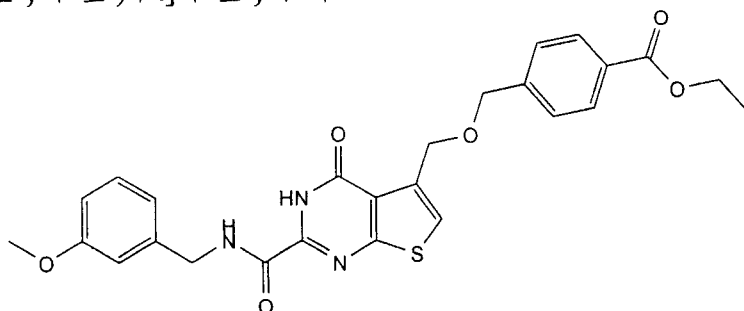
将得自参考例 159 的 5-[[[4-(羟基甲基)苯基]羰基}氧基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.257 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.0494 mL, 0.386 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.224 mL, 1.29 mmol)的混合物在乙醇(5 mL)中于 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(87.4 mg, 71%)。

熔点: 185-186°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.43 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.59 (2 H, d, $J=5.1$ Hz), 5.38 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 5.61 (2 H, s), 6.76 - 6.94 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.47 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.79 (1 H, s), 7.98 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.67 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.54 (1 H, s)。

实施例 377

4-[[[2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧]甲基}苯甲酸乙酯



向得自实施例 217 的 4-[[[2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧]甲基}苯甲酸(110 mg, 0.229 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(65.9 mg, 0.344 mol), 4-二甲基氨基吡啶(2.70 mg, 0.0220 mol)和 THF(5 mL)的混合物中, 加入乙醇(0.134 mL, 2.29 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐

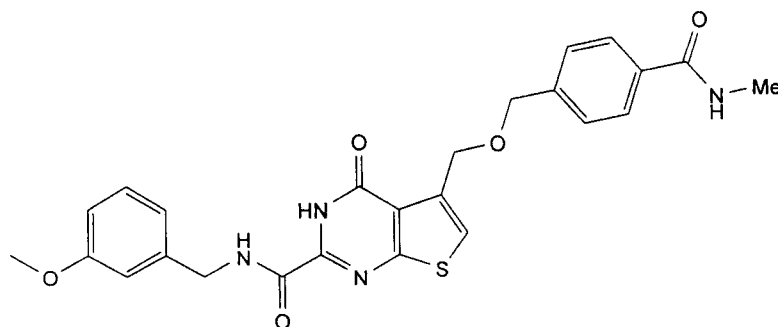
水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(85.5 mg, 74%)。

熔点: 173°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.73 (3 H, s), 4.31 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.75 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 6.79 - 6.85 (1 H, m), 6.87 - 6.93 (2 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.54 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1 H, s), 7.88 - 8.03 (2 H, m), 9.65 (1 H, t, $J=6.5$ Hz), 12.42 (1 H, s)。

实施例 378

5-{{{4-[(甲基氨基)羰基]苯基}甲基}氧]甲基}-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



向得自实施例 217 的 4-{{{2-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧]甲基}苯甲酸(110 mg, 0.229 mmol), 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(65.9 mg, 0.344 mol), 4-二甲基氨基吡啶(283 mg, 2.31 mol)和 THF(5 mL)的混合物中, 加入甲胺盐酸盐(155 mg, 2.29 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(75.9 mg, 67%)。

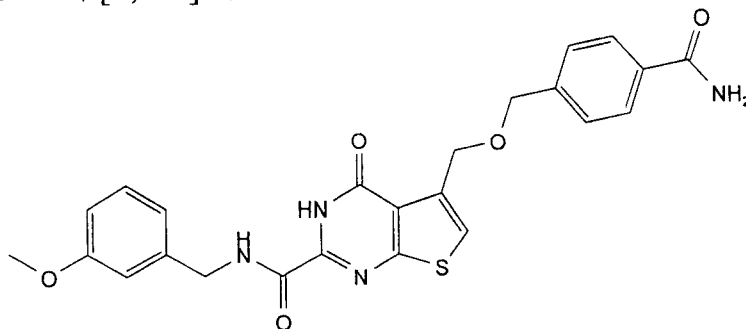
熔点: 190-191°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.78 (3 H, d, $J=4.5$ Hz), 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.71 (2 H, s), 4.87 (2 H, d, $J=0.8$ Hz), 6.82 (1 H, dd, $J=8.9, 1.8$ Hz), 6.86 - 6.97 (2 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.46 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.62 (1 H, s), 7.82 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.42 (1 H, d,

$J=4.5$ Hz), 9.65 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.42 (1 H, s)。

实施例 379

5-[[{4-(氨基羰基)苯基}甲基}氧基]甲基]-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



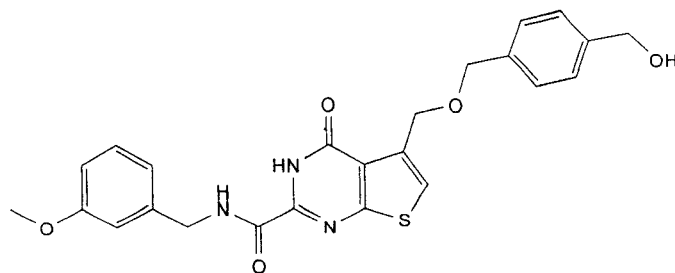
向得自实施例 217 的 4-[[{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基]氧]甲基}苯甲酸(200 mg, 0.417 mmol)和 THF(2 mL)的混合物中, 加入草酰氯(0.0500 mL, 0.573 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。向浓缩剩余物于 THF(3 mL)中的悬浮液中加入 28%氨水(2 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯-THF 结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(173 mg, 87%)。

熔点: 224°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.71 (2 H, s), 4.87 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 6.76 - 6.95 (3 H, m), 7.18 - 7.28 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 7.47 (2 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.62 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.43 (1 H, s)。

实施例 380

5-[[{4-(羟基甲基)苯基}甲基}氧基]甲基]-N-{{3-(甲氧基)苯基}甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



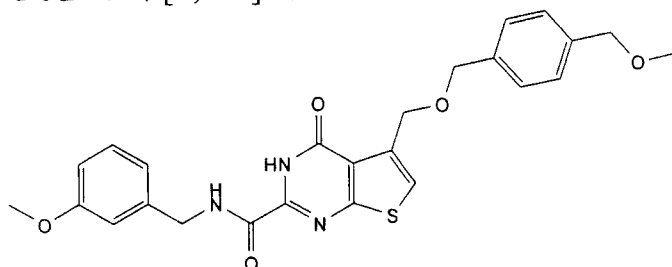
向得自实施例 217 的 4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸(1200 mg, 2.50 mmol)和 THF(12 mL)的混合物中加入草酰氯(0.419 mL, 4.80 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩。将浓缩剩余物和硼氢化钠(189 mg, 5.01 mmol)的混合物在 DMA(15 mL)中于室温下搅拌 5 分钟。搅拌反应混合物, 直至产气停止为止并减压浓缩。向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水、1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(753 mg, 65%)。

熔点: 156-157°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.49 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 4.64 (2 H, s), 4.83 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 5.16 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 6.75 - 6.95 (3 H, m), 7.19 - 7.28 (1 H, m), 7.28 - 7.39 (4 H, m), 7.58 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.5$ Hz), 12.39 (1 H, s)。

实施例 381

5-[[({4-[(甲氧基)甲基]苯基}甲基)氧]甲基]-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



向得自实施例 380 的 5-[[({4-(羟基甲基)苯基}甲基)氧基]甲基]-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(100 mg, 0.215 mmol)和 THF(2 mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.0266 mL, 0.344 mmol)和三乙胺(0.0929 mL, 0.667 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应

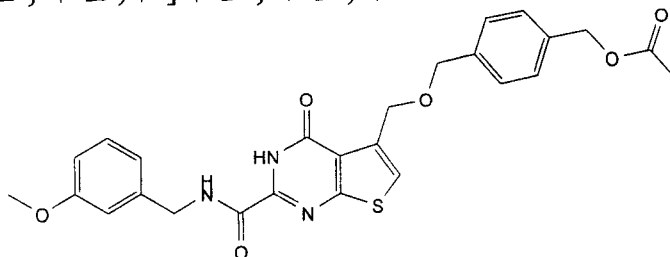
混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向浓缩剩余物与甲醇钠(58.1 mg, 1.08 mmol)的混合物中加入甲醇(2 mL)和 THF(2 mL)，并将该混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(68.5 mg, 66%)。

熔点: 156-157°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.28 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.34 - 4.48 (4 H, m), 4.65 (2 H, s), 4.85 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 6.77 - 6.95 (3 H, m), 7.18 - 7.40 (5 H, m), 7.59 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.0$ Hz), 12.42 (1 H, s)。

实施例 382

乙酸(4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧}甲基}苯基)甲酯



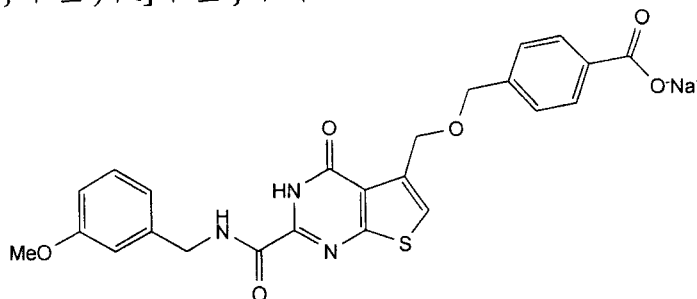
向得自实施例 380 的 5-[[{4-(羟基甲基)苯基}甲基}氧基]甲基]-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(100 mg, 0.215 mmol)和 THF(2 mL)的混合物中加入乙酰氯(0.0245 mL, 0.344 mmol)和吡啶(0.174 mL, 2.15 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(91 mg, 83%)。

熔点: 170°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.06 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.66 (2 H, s), 4.85 (2 H, d, $J=1.3$ Hz), 5.07 (2 H, s), 6.76 - 6.95 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.31 - 7.44 (4 H, m), 7.59 (1 H, t, $J=1.2$ Hz), 9.64 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.42 (1 H, s)。

实施例 383

4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸钠



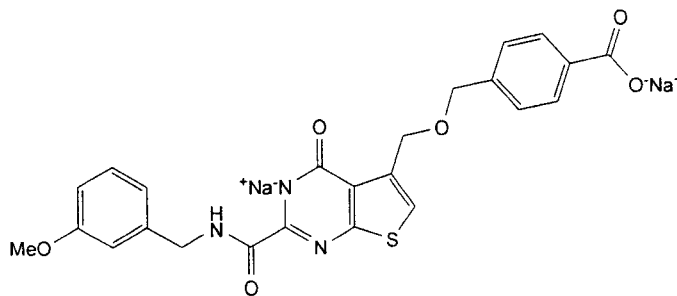
在 90°C, 向得自实施例 217 的 4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸(150 mg, 0.313 mmol)于 THF(24 mL)和乙醇(6 mL)中的混合溶液中, 加入碳酸氢钠(26.3 mg, 0.313 mmol)的水溶液(3 mL), 并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入乙醇(18 mL), 并将该乙醇悬浮液在 90°C 下搅拌 30 分钟。待使之冷却至室温之后, 滤集沉淀的固体, 用乙醇洗涤并干燥, 得到标题化合物, 其为白色粉末(114 mg, 73%)。

熔点: 276-278°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.69 (2 H, s), 4.89 (2 H, s), 6.73 - 6.94 (3 H, m), 7.15 - 7.30 (2 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.88 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.27 (1 H, s)。

实施例 384

4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-id-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸二钠



向得自实施例 217 的 4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸(150 mg, 0.313 mmol)于 THF(24 mL)和乙醇(6 mL)中的混合溶液中, 加入碳酸氢钠(52.6 mg,

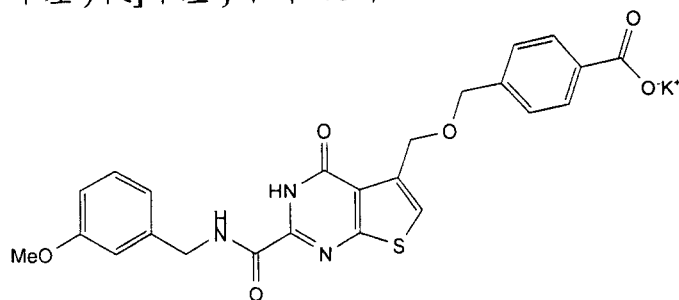
0.626 mmol)的水溶液(3 mL), 并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入乙醇(18 mL), 并将该乙醇悬浮液在 90°C 下搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温, 滤集沉淀的固体, 用乙醇洗涤并干燥, 得到标题化合物, 其为白色粉末(149 mg, 91%)。

熔点: $>300^{\circ}\text{C}$

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, J=6.4 Hz), 4.63 (2 H, s), 4.88 (2 H, d, J=1.3 Hz), 6.74 - 6.94 (3 H, m), 6.98 (1 H, t, J=1.3 Hz), 7.14 - 7.33 (3 H, m), 7.84 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.03 (1 H, t, J=6.4 Hz).

实施例 385

4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基}氧}甲基}苯甲酸钾



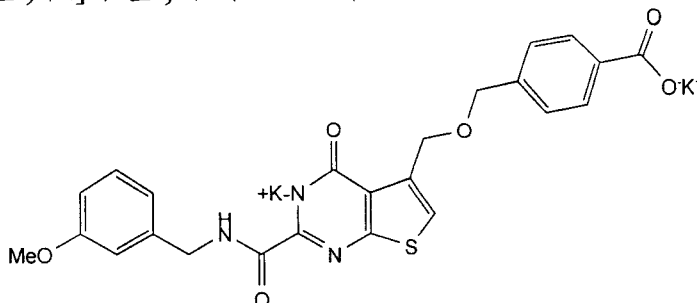
在 90°C 下,向得自实施例 217 的 4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基}甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸(150 mg, 0.313 mmol)于 THF(24 mL)和乙醇(6 mL)中的混合溶液中,加入碳酸氢钾(31.3 mg, 0.313 mmol)的水溶液(3 mL),并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩,向所得剩余物中加入乙醇(18 mL),并将该乙醇悬浮液在 90°C 下搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体,用乙醇洗涤并干燥,得到标题化合物,其为白色粉末(140 mg, 87%)。

熔点: 281-282°C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, J=6.4 Hz), 4.69 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, J=1.1 Hz), 6.73 - 6.95 (3 H, m), 7.19 - 7.27 (2 H, m), 7.40 (2 H, d, J=8.1 Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.24 (1 H, t, J=6.1 Hz).

实施例 386

4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸二钾



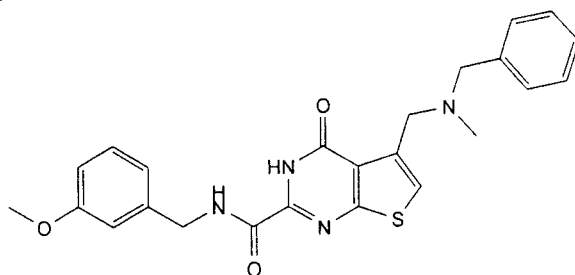
在 90°C 下,向得自实施例 217 的 4-[[({2-[[({3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氧]甲基}苯甲酸(150 mg, 0.313 mmol)于 THF(24 mL)和乙醇(6 mL)中的混合溶液中,加入碳酸氢钾(62.6 mg, 0.626 mmol)的水溶液(3 mL),并将该混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩,向所得剩余物中加入乙醇(18 mL),并将乙醇悬浮液在 90°C 下搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至室温,滤集沉淀的固体,用乙醇洗涤并干燥,得到标题化合物,其为白色粉末(161 mg, 93%)。

熔点: >300°C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.73 (3 H, s), 4.39 (2 H, d, J=6.4 Hz), 4.61 (2 H, s), 4.88 (2 H, d, J=1.3 Hz), 6.74 - 6.92 (3 H, m), 6.94 (1 H, t, J=1.3 Hz), 7.17 - 7.29 (3 H, m), 7.80 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.94 (1 H, t, J=6.4 Hz)。

实施例 387

N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-5-[[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



将得自参考例 160 的 5-[[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(150 mg, 0.420 mmol)和 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.0967 mL, 0.756 mmol)的混合物在乙醇(3 mL)中于 90°C 下搅拌 1 小时。将

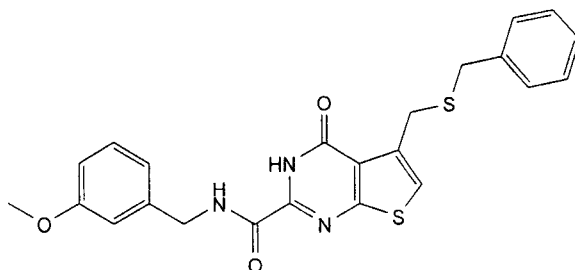
反应混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用磷酸盐缓冲剂(pH = 6.86)和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(110 mg, 58%)。

熔点: 127°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.18 (3 H, s), 3.60 (2 H, s), 3.73 (3 H, s), 3.94 (2 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.86 (1 H, m), 6.87 - 6.93 (2 H, m), 7.17 - 7.44 (6 H, m), 7.59 (1 H, s), 9.63 (1 H, s), 12.34 (1 H, s)。

实施例 388

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-{[(苯基甲基)硫基]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



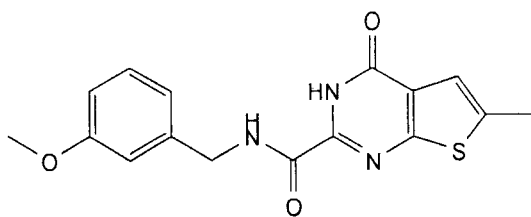
将得自参考例 161 的 4-氧代-5-{[(苯基甲基)硫基]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(150 mg, 0.416 mmol)和 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.133 mL, 1.04 mmol)的混合物在乙醇(3 mL)中于 90°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯-己烷混合溶剂结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(126 mg, 67%)。

熔点: 126°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 3.99 (2 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79 - 6.93 (3 H, m), 7.19 - 7.32 (6 H, m), 7.51 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.1$ Hz), 12.42 (1 H, s)。

实施例 389

6-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



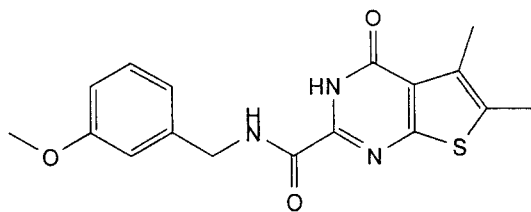
将 6-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(根据 BE 859818 19780417 等中所述方法合成)(180 mg, 0.756 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.145 mL, 1.13 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(210 mg, 84%)。

熔点: 187°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.55 (3 H, d, $J=1.1$ Hz), 3.73 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.94 (3 H, m), 7.13 - 7.30 (2 H, m), 9.63 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.39 (1 H, s)。

实施例 390

5,6-二甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



将 5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(根据 US 4054656 19771018 等中所述方法合成)(200 mg, 0.793 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.203 mL, 1.59 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(228 mg, 84%)。

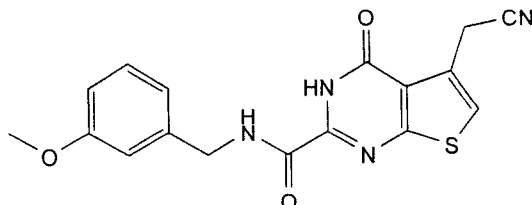
熔点: 194°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (3 H, s), 2.42 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.93 (3 H, m), 7.18 - 7.29 (1 H, m), 9.60

(1 H, t, J=6.3 Hz), 12.17 (1 H, s)。

实施例 391

5-(氰基甲基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



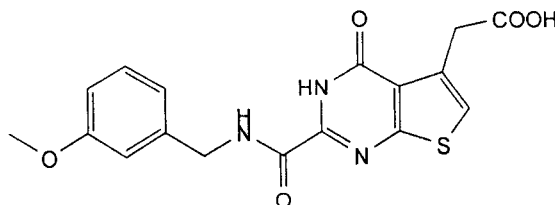
将得自参考例 162 的 5-(氰基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(270 mg, 1.03 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.197 mL, 1.54 mmol)和乙醇(5 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(275 mg, 76%)。

熔点: 217°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.27 (2 H, d, J=0.9 Hz), 4.42 (2 H, d, J=6.4 Hz), 6.78 - 6.94 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.69 (1 H, t, J=0.9 Hz), 9.66 (1 H, t, J=6.4 Hz), 12.60 (1 H, s)。

实施例 392

{2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酸



将得自实施例 391 的 5-(氰基甲基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(200 mg, 0.564 mmol), 2N 氢氧化钠水溶液(4 mL, 8 mmol)和乙醇(2 mL)的混合物在 100°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结

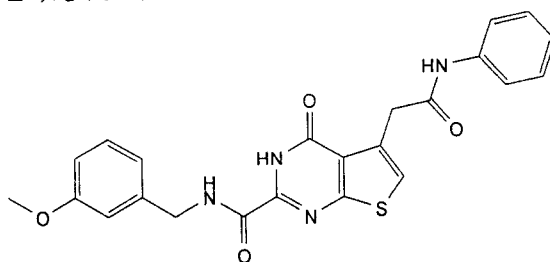
晶, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(131 mg, 62%)。

熔点: 228-229°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 3.91 (2 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 6.77 - 6.93 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.49 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.25 (1 H, s), 12.38 (1 H, s)。

实施例 393

N-{{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[2-氧代-2-(苯基氨基)乙基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



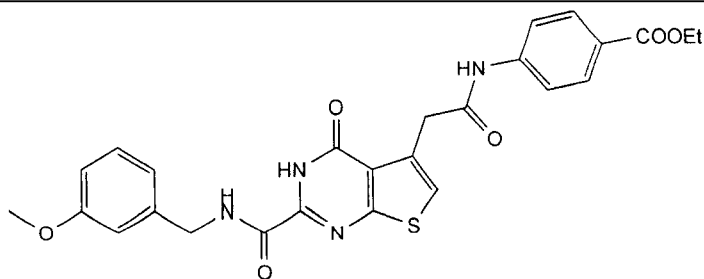
向得自实施例 392 的 {2-[[{3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基]羧基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酸(200 mg, 0.536 mmol)和 THF(3 mL)的混合物中加入草酰氯(0.140 mL, 1.61 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 15 小时, 并将反应混合物减压浓缩。向所得剩余物中加入 THF(3.0 mL)、苯胺(0.146 mL, 1.61 mmol)和吡啶(0.217 mL, 2.68 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(154 mg, 64%)。

熔点: 194-195°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 3.94 - 4.12 (2 H, m), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.94 (3 H, m), 7.02 (1 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.19 - 7.34 (3 H, m), 7.49 - 7.63 (3 H, m), 9.64 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 10.14 (1 H, s), 12.42 (1 H, s)。

实施例 394

4-[[{2-[[{3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基]羧基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酰基]氨基]苯甲酸乙酯



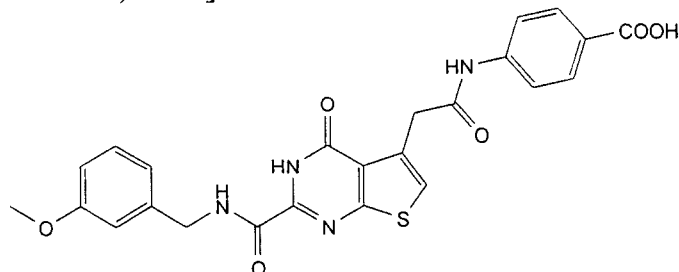
向得自实施例 392 的 {2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羧基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酸(350 mg, 0.937 mmol)和 THF(3 mL)的混合物中加入草酰氯(0.245 mL, 2.81 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入 THF(3 mL)、4-氨基苯甲酸乙酯(464 mg, 2.81 mmol)和吡啶(0.379 mL, 4.69 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用碳酸氢钠水溶液、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(370 mg, 76%)。

熔点: 222-223°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.73 (3 H, s), 4.07 (2 H, s), 4.28 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 6.77 - 6.95 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.52 (1 H, s), 7.71 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.90 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 9.64 (1 H, s), 10.52 (1 H, s), 12.42 (1 H, s)。

实施例 395

4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羧基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酰基)氨基]苯甲酸



将得自实施例 394 的 4-[(2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羧基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}乙酰基)氨基]苯甲酸乙酯(188 mg, 86%), 12N 氢氧化钠水溶液(0.0920 mL, 1.11 mmol), THF(1 mL), 甲醇(1 mL)和水(1 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩

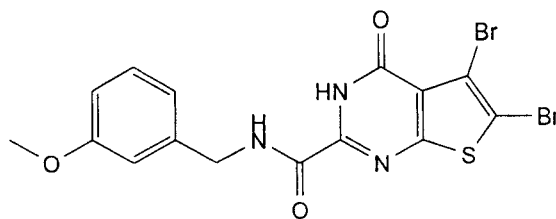
余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(188 mg, 86%)。

熔点: 279°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.07 (2 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.73 - 6.96 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.52 (1 H, s), 7.69 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.87 (2 H, d, $J=8.9$ Hz), 9.61 (1 H, s), 10.54 (1 H, s), 12.51 (2 H, s)。

实施例 396

5,6-二溴-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



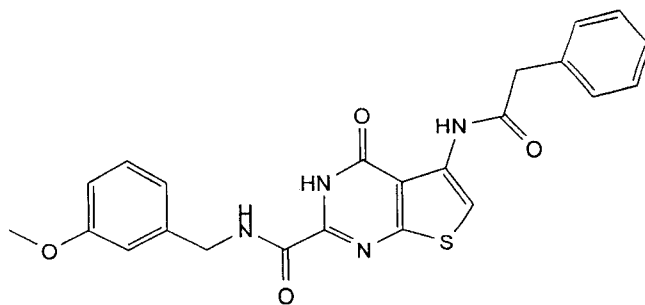
将得自参考例 163 的 5,6-二溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.524 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.101 mL, 0.785 mmol) 和乙醇(5 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(188 mg, 76%)。

熔点: 189°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.80 - 6.92 (3 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 9.72 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.75 (1 H, s)。

实施例 397

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[(苯基乙酰基)氨基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



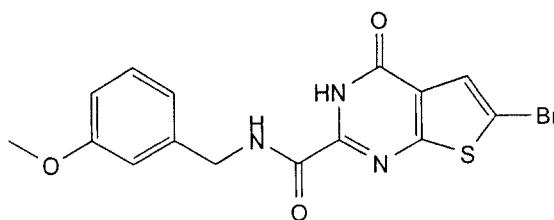
将得自参考例 167 的 4-氧代-5-[(苯基乙酰基)氨基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.280 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.0895 mL, 0.700 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为浅棕色粉末(117 mg, 93%)。

熔点: 201°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 3.80 (2 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 6.77 - 6.94 (3 H, m), 7.18 - 7.42 (6 H, m), 7.86 (1 H, s), 9.67 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 9.93 (1 H, s), 12.78 (1 H, s)。

实施例 398

6-溴-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



将得自参考例 164 的 6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(120 mg, 0.396 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.152 mL, 1.19 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为浅棕色粉末(142 mg, 91%)。

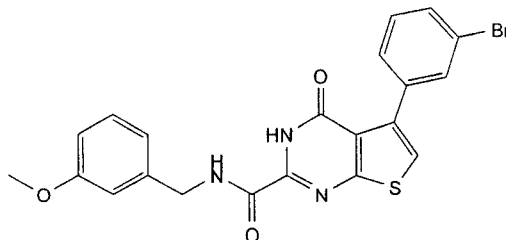
熔点: 179°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.40 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 6.72 - 6.98 (3 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.66 (1 H, s), 9.71 (1 H, t,

$J=6.3$ Hz), 12.66 (1 H, s)。

实施例 399

5-(3-溴苯基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



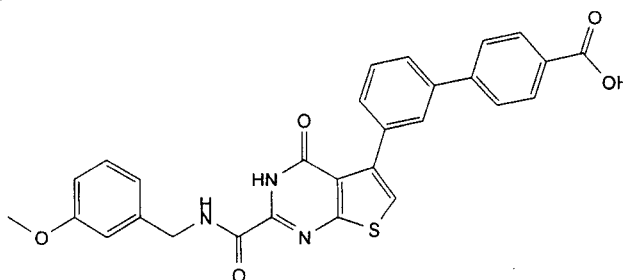
将得自参考例 168 的 5-(3-溴苯基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(800 mg, 2.11 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.472 mL, 3.70 mmol)和乙醇(10 ml)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙醚结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(900 mg, 90.7%)。

熔点: 127°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.44 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.81 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 6.89 - 6.94 (2 H, m), 7.25 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.37 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 7.56 (2 H, ddd, $J=7.9, 3.2, 1.8$ Hz), 7.75 (1 H, t, $J=1.7$ Hz), 7.79 (1 H, s), 9.68 (1 H, t, $J=6.6$ Hz), 12.46 (1 H, s)。

实施例 400

3'-{2-[[[3-(甲氧基)苯基]甲基]氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}联苯-4-羧酸



将得自实施例 399 的 5-(3-溴苯基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(200 mg, 0.425 mmol), 4-乙氧基羰基苯基硼酸(198 mg, 1.02 mmol), 四(三苯基磷)钯(0)(20.0 mg, 0.017 mmol), 2N

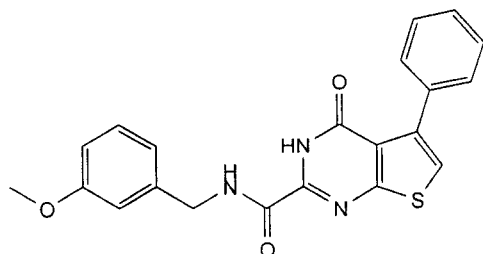
碳酸钠(0.532 mL, 1.06 mmol)和甲苯(10 mL)的混合物在微波辐射下于 145°C 搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入乙酸乙酯, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入 12N 氢氧化钠水溶液(0.0883 mL, 1.06 mmol)、THF(3 mL)、甲醇(3 mL)和水(3 mL), 并将该混合物在 80°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(163 mg, 75%)。

熔点: 259-260°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.44 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.79 - 6.96 (3 H, m), 7.25 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.48 - 7.65 (2 H, m), 7.69 - 7.78 (1 H, m), 7.80 - 7.89 (3 H, m), 7.93 (1 H, d), 8.03 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.69 (1 H, s), 12.51 (1 H, s), 12.82 (1 H, s)。

实施例 401

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-苯基-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



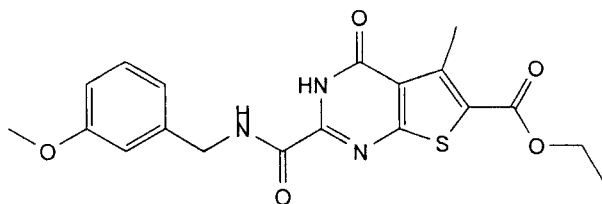
将得自实施例 399 的 5-(3-溴苯基)-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(200 mg, 0.425 mmol), 10%钯-碳(50%wet)(300 mg), THF(3 mL)和乙醇(3 mL)的混合物在室温和氢气氛(1 atm)下搅拌 12 小时。滤除不溶物, 并减压浓缩滤液。所得剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(136 mg, 82%)。

熔点: 177-178°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.44 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.95 (3 H, m), 7.19 - 7.30 (1 H, m), 7.32 - 7.46 (3 H, m), 7.49 - 7.58 (2 H, m), 7.68 (1 H, s), 9.68 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.35 (1 H, s)。

实施例 402

5-甲基-2-[[([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯



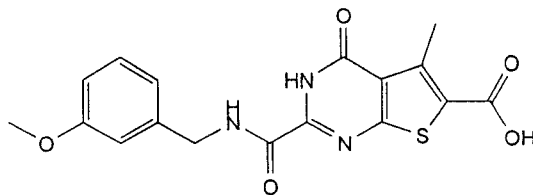
将得自参考例 169 的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,6-二羧酸二乙酯 (800 mg, 2.58 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.990 mL, 7.73 mmol), 乙醇 (40 mL)和 THF(40 mL)的混合物在 90°C 搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1010 mg, 98%)。

熔点: 223-224°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 2.85 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.33 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.78 - 6.94 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 9.67 (1 H, t, $J=6.0$ Hz)。

实施例 403

5-甲基-2-[[([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸



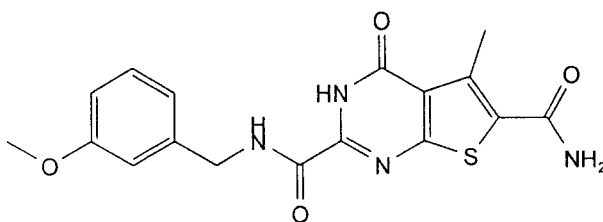
将得自实施例 402 的 5-甲基-2-[[([3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸乙酯(800 mg, 1.99 mmol), 12N 氢氧化钠水溶液(0.415 mL, 4.98 mmol), THF(7 mL), 甲醇(7 mL)和水(7 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(718 mg, 96%)。

熔点: >300°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.83 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.75 - 6.96 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 9.72 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 12.53 (1 H, s), 13.45 (1 H, s)。

实施例 404

5-甲基- N^2 -{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,6-二羧酰胺



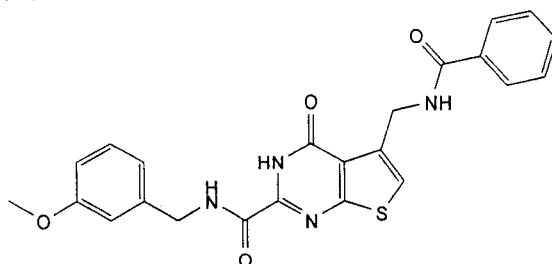
向得自实施例 403 的 5-甲基-2-[[{3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸(150 mg, 0.402 mmol)和 THF(3 mL)的混合物中加入草酰氯(0.105 ml, 1.21 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入 THF(3 mL)和 28%氨水(2.20 mmol, 36.2 mmol), 并将该混合物搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(121 mg, 81%)。

熔点: 258°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.73 (3 H, s), 3.73 (3 H, s), 4.41 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.77 - 6.94 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.70 (2 H, s), 9.62 (1 H, s), 12.45 (1 H, s)。

实施例 405

N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-5-[[{苯基羰基}氨基]甲基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



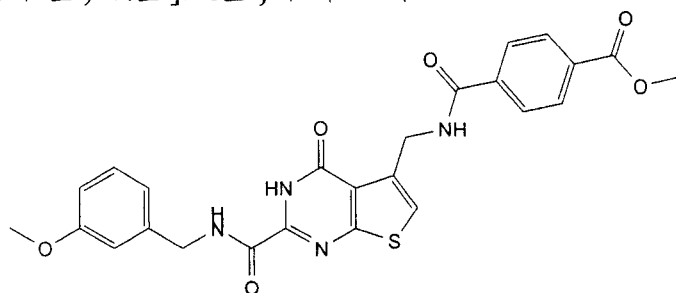
将得自参考例 172 的 4-氧代-5-{[(苯基羰基)氨基]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.280 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.107 mL, 0.840 mmol)和乙醇(3 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(103 mg, 82%)。

熔点: 195-196°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.80 (2 H, d, $J=5.1$ Hz), 6.74 - 6.98 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.38 - 7.62 (4 H, m), 7.82 - 7.98 (2 H, m), 9.02 (1 H, s), 9.64 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.52 (1 H, s)。

实施例 406

4-[[({2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氨基]羰基}苯甲酸甲酯



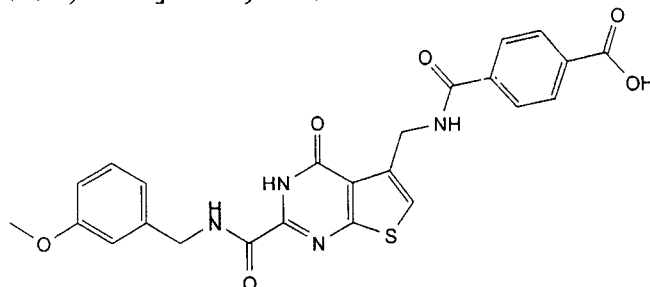
将得自参考例 173 的 5-[[({4-[(甲氧基)羰基]苯基}羰基)氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(350 mg, 0.843 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.324 mL, 2.53 mmol)和乙醇(5 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(379 mg, 89%)。

熔点: 237°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.80 (2 H, d, $J=5.7$ Hz), 6.80 - 6.93 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.41 - 7.46 (1 H, m), 8.00 - 8.08 (4 H, m), 9.26 (1 H, s), 9.59 (1 H, s), 12.52 (1 H, s)。

实施例 407

4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氨基]羰基}苯甲酸



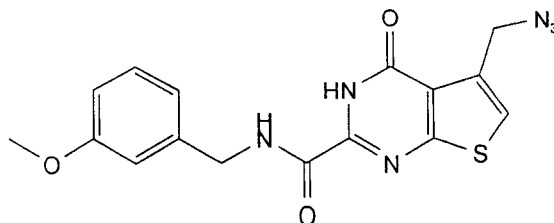
将得自实施例 406 的 4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}甲基)氨基]羰基}苯甲酸甲酯(275 mg, 0.543 mmol), 12N 氢氧化钠水溶液(0.113 mL, 1.36 mmol), THF(2 mL), 甲醇(2 mL)和水(2 mL)的混合物在 90°C 搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(263 mg, 98%)。

熔点: 285-286°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.81 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 6.80 - 6.93 (3 H, m), 7.21 - 7.27 (1 H, m), 7.46 (1 H, s), 7.98 - 8.06 (4 H, m), 9.15 (1 H, t, $J=5.8$ Hz), 9.66 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 12.53 (1 H, s), 13.07 (1 H, s)。

实施例 408

5-(叠氮基甲基)-N-[[3-(甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



将得自参考例 170 的 5-(叠氮基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(120 mg, 0.430 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.0825 mL, 0.645 mmol)和乙醇(5 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓

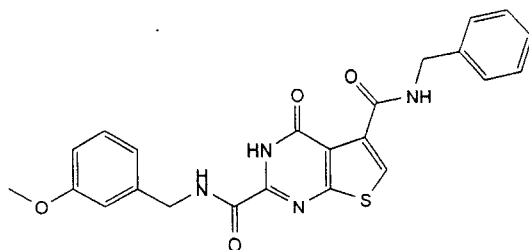
缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(147 mg, 92%)。

熔点: 191°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.42 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.76 (2 H, s), 6.74 - 6.95 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.74 (1 H, s), 9.65 (1 H, t, $J=6.5$ Hz), 12.56 (1 H, s)。

实施例 409

N^2 -{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代- N^5 -(苯基甲基)-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,5-二羧酰胺



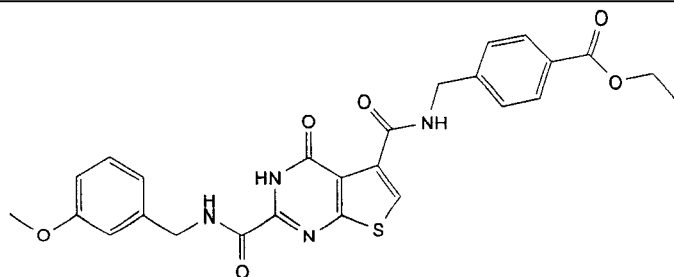
将得自参考例 177 的 4-氧代-5-{[(苯基甲基)氨基]羰基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.560 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.215 mL, 1.68 mmol)和乙醇(5 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩，并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(214 mg, 85%)。

熔点: 217°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.43 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.56 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 6.80 - 6.85 (1 H, m), 6.89 - 6.93 (2 H, m), 7.21 - 7.29 (2 H, m), 7.30 - 7.38 (4 H, m), 8.52 (1 H, s), 9.74 (1 H, s), 11.29 (1 H, s), 13.16 (1 H, s)。

实施例 410

4-{[(2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基)氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}羰基氨基]甲基}苯甲酸乙酯



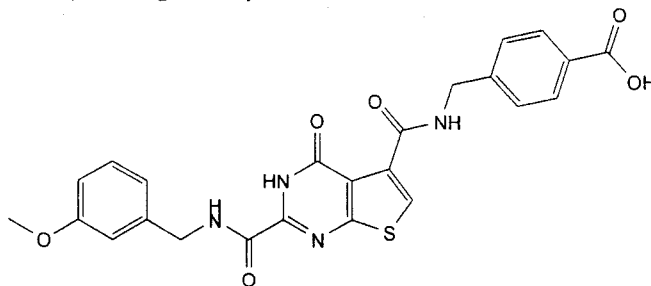
将得自参考例 178 的 5-{{{4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基}氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(300 mg, 0.699 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(0.268 mL, 2.10 mmol)和乙醇(10 mL)的混合物在 90°C 搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(331 mg, 91%)。

熔点: 229-230°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.73 (3 H, s), 4.31 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 4.64 (2 H, d, $J=5.3$ Hz), 6.78 - 6.96 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.49 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.88 - 7.97 (2 H, m), 8.51 (1 H, s), 9.73 (1 H, t, $J=6.0$ Hz), 11.39 (1 H, s), 13.20 (1 H, s)。

实施例 411

4-{{{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}羰基)氨基]甲基}苯甲酸



将得自实施例 410 的 4-[[{2-[[{3-(甲氧基)苯基}甲基}氨基]羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}羰基)氨基]甲基}苯甲酸乙酯(330 mg, 0.634 mmol), 12N 氢氧化钠水溶液(0.132 mL, 1.59 mmol), THF(2 mL), 甲醇(2 mL)和水(2 mL)的混合物在 90°C 搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和 THF。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题

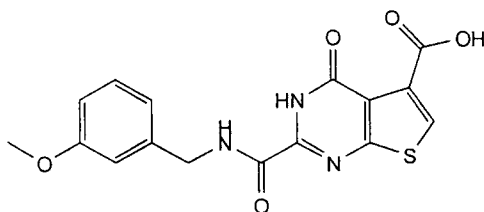
化合物, 其为白色粉末(294 mg, 94%)。

熔点: 254-255°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 4.44 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.64 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 6.74 - 6.97 (3 H, m), 7.24 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.47 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.91 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.52 (1 H, s), 9.76 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 11.32 (1 H, t, $J=5.6$ Hz), 13.19 (1 H, s)。

实施例 412

2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸



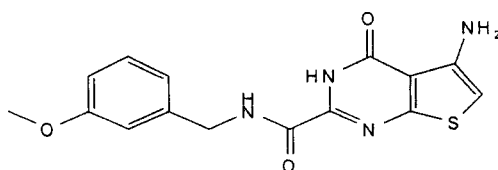
将得自参考例 176 的 2-[(乙氧基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(5.00 g, 18.6 mmol), 1-[3-(甲氧基)苯基]甲胺(7.16 mL, 56.0 mmol), N,N-二异丙基乙胺(29.0 mL, 168 mmol)和乙醇(50 mL)的混合物在 90°C 搅拌 20 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(4.5 g, 67%)。

熔点: 236-237°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.74 (3 H, s), 4.45 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.76 - 6.96 (3 H, m), 7.25 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 8.65 (1 H, s), 9.82 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 13.85 (1 H, s), 15.44 (1 H, s)。

实施例 413

5-氨基-N-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺



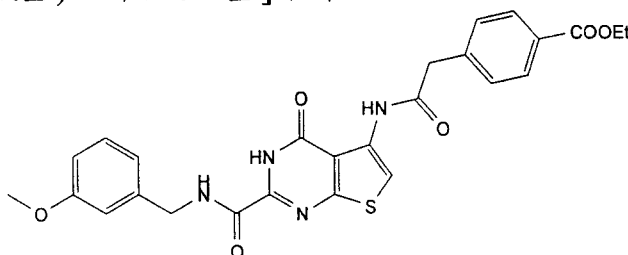
向得自实施例 412 的 2-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]氨基)羰基]-4-氧代-3,4-

二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(4.45 g, 12.4 mmol)和甲苯(45 mL)的混合物中加入三乙胺(10.0 mL, 74.3 mmol)和叠氮基磷酸二苯酯(6.90 mL, 32.2 mmol), 并将该混合物在 100°C 下搅拌 2 分钟。加入叔丁醇(12.0 mL, 124 mmol), 并将该混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将浓缩剩余物和 4N 的氯化氢/乙酸乙酯溶液(45.0 mL)搅拌 12 小时并减压浓缩。向所得剩余物中加入 12N 氢氧化钠水溶液(4.10 mL, 49.5 mmol), THF(15 mL), 甲醇(15 mL)和水(15 mL), 并将反应混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 1N 盐酸中和, 并减压浓缩。向所得剩余物中加入乙酸乙酯, 有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到标题化合物, 其为棕色的泡沫状物(1.18 g, 26%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.66 - 3.78 (3 H, m), 4.40 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.72 - 7.33 (5 H, m), 9.57 (1 H, t, $J=6.3$ Hz), 11.59 (1 H, s)。

实施例 414

4-[2-({2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}氨基)-2-氧代乙基]苯甲酸乙酯



向根据 *J. Med. Chem.* (2001), 44(5), 814-821 等中所述方法得到的{4-[(乙氧基)羰基]苯基}乙酸(215 mg, 1.033 mmol)和 THF(3 mL)的混合物中加入草酰氯(0.183 mL, 2.10 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入 THF(3 mL)、得自实施例 413 的 5-氨基-N-[(3-(甲氧基)苯基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(276 mg, 0.837 mmol)和吡啶(0.418 mL, 5.17 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓

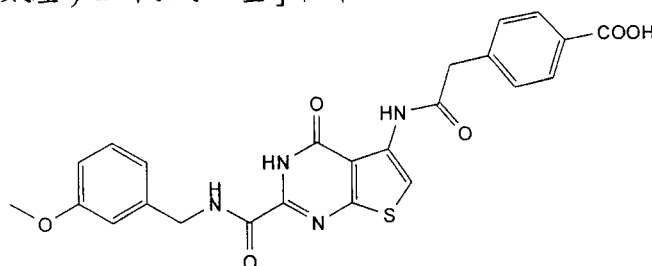
缩。向浓缩剩余物中加入 1N 氢氧化钠水溶液(2 mL)、乙醇 (1 mL)和 THF(1 mL), 并将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(29.6 mg, 5.5%)。

熔点: 218-219°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.73 (3 H, s), 3.93 (2 H, s), 4.31 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2 H, d, $J=6.2$ Hz), 6.77 - 6.95 (3 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.52 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86 (1 H, s), 7.95 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.67 (1 H, t, $J=6.1$ Hz), 9.95 (1 H, s), 12.79 (1 H, s)。

实施例 415

4-[2-({2-[(3-(甲氧基)苯基]甲基}氨基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基}氨基)-2-氧代乙基]苯甲酸



向根据 J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 814-821 等中所述方法得到的 {4-[(乙氧基)羰基]苯基}乙酸(215 mg, 1.033 mmol)和 THF(3 mL)的混合物中加入草酰氯(0.183 mL, 2.10 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 向所得剩余物中加入 THF(3 mL)、得自实施例 413 的 5-氨基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酰胺(276 mg, 0.837 mmol)和吡啶(0.418 mL, 5.17 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入 1N 氢氧化钠水溶液(2 mL)、乙醇(1 mL)和 THF(1 mL), 并将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并且所得水层用 1N 盐酸酸化。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用 1N 盐酸和饱和

盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为棕色粉末(83.9 mg, 17%)。

熔点: 218-219°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.73 (3 H, s), 3.92 (2 H, s), 4.40 (2 H, d, $J=6.4$ Hz), 6.73 - 6.96 (3 H, m), 7.23 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 7.49 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.87 (1 H, s), 7.93 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.67 (1 H, t, $J=6.5$ Hz), 9.94 (1 H, s), 12.79 (1 H, s), 12.91 (1 H, s)。

参考例

下面的参考例 1~4 是按与实施例 1 中相同的方式合成的。

参考例 1

4-氧代-N-(吡啶-2-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 2-(氨基甲基)吡啶代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 187-188°C

参考例 2

4-氧代-N-(吡啶-3-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 3-(氨基甲基)吡啶代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 228-229°C

参考例 3

4-氧代-N-(吡啶-4-基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用 4-(氨基甲基)吡啶代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 266-267°C

参考例 4

4-氧代-N-(苄基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用苄基胺代替 3-甲氧基苄基胺合成的。

熔点: 193-195°C

参考例 5

N-甲基-4-氧代-N-(苯基甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

标题化合物是按与实施例 121 相同的方式, 利用 N-甲基苄基胺代替 6,7-二(甲氧基)-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐得到的。

熔点: 153-154°C

参考例 6

3-甲基-N-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酰胺

该化合物是利用按与实施例 1 中相同的方式, 利用得自参考例 97 的 3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯代替 4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯得到的。

熔点: 87-88°C

参考例 7

6-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-氟苯甲酰胺(2.00 g, 13.0 mmol)和三乙胺(1.45 g, 14.3 mmol)于 THF(40 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(1.95 g, 14.3 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙醇洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-4-氟苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(2.88 g, 87%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-4-氟苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.50 g, 5.90 mmol)于 EtOH (30 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 2.40 g, 7.08 mmol), 并将该混合物搅拌 2 小时。通过添加 1N 盐酸, 将反应混合物调节至 pH 3-4, 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1.05 g, 75%)。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-*d*₆)

δ: 1.36 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 4.39 (2H, q, *J* = 7.2 Hz), 7.77-7.97 (3H,

m)。

参考例 8

6-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下，向 5-甲氧基-2-硝基苯甲酸(18.0 g, 91.3 mmol)和 DMF(0.1 mL)于 THF(150 mL)中的溶液中滴加草酰氯(12.7 g, 100 mmol)，并将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将该混合物在室温下搅拌 3 小时，并将该溶液滴加到氨水(7%水溶液, 200 mL)中。将反应溶液减压浓缩并蒸发 THF。滤集沉淀的不溶物并将滤饼用水洗涤，得到 5-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺，其为淡黄色粉末(10.0 g, 56%)。

步骤 2

向 5-甲氧基-2-硝基苯甲酰胺(9.70 g, 49.4 mmol)于 MeOH 中的溶液(250 mL)中加入 10%Pd-C(2.00 g)，并将该混合物在氢气氛(1 atm)和室温下搅拌 6 小时。滤除不溶物并浓缩滤液，得到 2-氨基-5-甲氧基苯甲酰胺，其为淡黄色粉末(8.20 g, 99%)。

步骤 3

在冰冷却下，向 2-氨基-5-甲氧基苯甲酰胺(1.50 g, 9.03 mmol)和三乙胺(1.00 g, 9.93 mmol)于 THF(40 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(1.36 g, 9.93 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加水，并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤，得到((2-(氨基羰基)-4-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯，其为淡黄色粉末(2.42 g, 100%)。

步骤 4

在冰冷却下，向((2-(氨基羰基)-4-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.50 g, 5.63 mmol)于 EtOH(30 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 2.30 g, 6.76 mmol)，并将该混合物搅拌 2 小时。通过添加 1N 盐酸，将反应混合物调节至 pH 3-4，并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤，得到标题化合物，其为白色粉末(1.04 g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=3.0, 8.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

参考例 9

6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下,向 5-甲基-2-硝基苯甲酸(17.0 g, 93.8 mmol)和 DMF(0.1 mL)于 THF(150 mL)中的溶液中滴加草酰氯(13.1 g, 103 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。在冰冷却下将该溶液滴加到氨水(8%水溶液, 210 mL)中。将反应溶液减压浓缩并蒸发 THF。滤集沉淀的不溶物并将滤饼用水洗涤,得到 5-甲基-2-硝基苯甲酰胺,其为淡黄色粉末(15.3 g, 90%)。

步骤 2

向 5-甲基-2-硝基苯甲酰胺(15.0 g, 83.3 mmol)于 MeOH(300 mL)中的溶液中加入 10%Pd-C(2.50 g),并将该混合物在氢气氛(1 atm)和室温下搅拌 12 小时。滤除不溶物并浓缩滤液,得到 2-氨基-5-甲基苯甲酰胺,其为白色粉末(12.4 g, 99%)。

步骤 3

在冰冷却下,向 2-氨基-5-甲基苯甲酰胺(5.80 g, 38.6 mmol)和三乙胺(4.69 g, 46.3 mmol)于 THF(200 mL)中的溶液中,滴加氯乙醛酸乙酯(5.80 g, 42.5 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤,得到((2-(氨基羰基)-4-甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯,其为白色粉末(9.83 g, 100%)。

步骤 4

在冰冷却下,向((2-(氨基羰基)-4-甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(4.90 g, 19.6 mmol)于 EtOH (100 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 7.33

g, 21.5 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。在冰冷却下将反应混合物倒入 0.25N 盐酸(200 mL)中, 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡橙色粉末(2.90 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.48 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.69-7.79 (2H, m), 7.98 (1H, s)。

参考例 10

4-氧代-6-(三氟甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下, 向 2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺(5.00 g, 24.3 mmol)和浓盐酸(6.1 mL)于水(50 mL)中的溶液中滴加亚硝酸钠(1.84 g, 26.7 mmol)的水溶液(15 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。滤除不溶物并在冰冷却下向所得滤液中滴加氰化铜(2.91 g, 29.2 mmol)和氰化钠(600 mg, 12.2 mmol)的水溶液(20 mL)。加入甲苯(9 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物用氯仿稀释。将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于乙醇(100 mL)中, 并加入胍一水合物(2.43 g, 48.6 mmol)。在将该混合物加热至 45°C 时, 分若干次加入阮内 Ni (1.2 g), 将该混合物在 60°C 搅拌 1 小时, 并加热回流 2 小时。待使之冷却至室温之后, 滤除不溶物并减压浓缩滤液。将所得浓缩剩余物溶解在乙酸乙酯中, 将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(33-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 2-氨基-5-三氟甲基苯甲酰胺, 其为棕色粉末(792 mg, 两步为 16%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-三氟甲基苯甲酰胺(760 mg, 3.72 mmol)和三乙胺(452 mg, 4.46 mmol)于 THF(20 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(560 mg, 4.10 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-4-三氟甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为棕色粉末(1.13 g, 99%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-4-三氟甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.10 g, 3.62 mmol)于 EtOH (15 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 1.23 g, 3.62 mmol), 将该混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟, 并在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 1N 盐酸(5 mL)和水(15 mL), 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(545 mg, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.37 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 8.42-8.38 (1H, m)。

参考例 11

4-氧代-6-[(三氟甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

将 5-(三氟甲氧基)靛红(2.00 g, 8.65 mmol)溶解于 1N 氢氧化钠水溶液(150 mL)并在室温下向该溶液中滴加过氧化氢水溶液(30-35%, 2.45 mL)。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 并通过加入 1N 盐酸调节至 pH 3-4。滤集沉淀的不溶物, 并用水洗涤, 得到 5-(三氟甲氧基)邻氨基苯甲酸, 其为棕色粉末(1.88 g, 98%)。

步骤 2

向 5-(三氟甲氧基)邻氨基苯甲酸(1.88 g, 8.50 mmol)于 THF(40 mL)中的溶液中加入碳酸二(三氟甲基)酯(840 mg, 2.83 mmol), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 加入 2N 氨水(50 mL), 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(67%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 2-氨基-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺, 其为黄色粉末(809 mg, 43%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-(三氟甲氧基)苯甲酰胺(780 mg, 3.54 mmol)

和三乙胺(430 mg, 4.25 mmol)于 THF(20 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(532 mg, 3.90 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为黄色粉末(1.13 g, 99%)。

步骤 4

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.10 g, 3.44 mmol)于 EtOH(15 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 1.17 g, 3.44 mmol), 将该混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟, 并在室温下搅拌 30 分钟。向反应混合物中加入 1N 盐酸(5 mL)和水(15 mL)。滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(728 mg, 70%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.40 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.85-7.91 (1H, m), 7.96-8.02 (2H, m)。

参考例 12

5-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

室温下, 向 2,6-二硝基苄腈(6.00 g, 31.1 mmol)于 MeOH(120 mL)中的溶液中滴加甲醇钠(1.68 g, 31.1 mmol)于 MeOH 中的溶液(30 mL), 并将该混合物加热回流 3 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙酸乙酯, 并将该混合物用水和饱和盐水洗涤。待用硫酸钠干燥之后, 将该混合物减压浓缩, 得到 2-甲氧基-6-硝基苄腈, 其为棕色粉末(5.50 g, 99%)。

步骤 2

向 2-甲氧基-6-硝基苄腈(2.60 g, 14.6 mmol)于乙醇(60 mL)中的悬浮液中加入胍一水合物(1.53 g, 30.7 mmol)。在将该混合物加热至 45°C 的同时, 分几份地加入阮内 Ni(600 mg), 并将该混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。再次加入阮内 Ni(300 mg), 并将该混合物加热回流 2 小时。待使之冷却至室温之后,

滤除不溶物，并减压浓缩滤液。将乙酸乙酯加到所得浓缩剩余物中，并将该混合物用 1N 盐酸萃取。水层用 1N 氢氧化钠水溶液碱化，并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩，得到 2-氨基-6-甲氧基苯甲酰胺，其为棕色粉末(980 mg, 40%)。

步骤 3

在冰冷却下，向 2-氨基-6-甲氧基苯甲酰胺(960 mg, 5.78 mmol)和三乙胺(701 mg, 6.93 mmol)于 THF(20 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(868 mg, 6.36 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，将该混合物用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙醇洗涤，得到((2-(氨基羰基)-3-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯，其为黄色粉末(1.56 g, 100%)。

步骤 4

向((2-(氨基羰基)-3-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.50 g, 5.63 mmol)于甲苯(60 mL)中的悬浮液中加入一水合对甲苯磺酸(535 mg, 2.81 mmol)，并将该混合物加热回流 15 小时。再次加入一水合对甲苯磺酸(535 mg, 2.81 mmol)，并将该混合物加热回流 24 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(304 mg, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.76 (1H, t, $J=8.2$ Hz)。

参考例 13

7-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

0°C 下，向 2,4-二硝基苜蓿(5.00 g, 25.9 mmol)于 MeOH(100 mL)中的溶液中滴加甲醇钠(1.40 g, 25.9 mmol)于 MeOH 中的溶液(20 mL)，将该混合物在室温下搅拌 3 小时，并加热回流 2 小时。待使之冷却至室温之后，滤除不溶物，并减压浓缩滤液。向浓缩的剩余物中加入 MeOH-水(1:1)，得到悬浮

液，并滤除不溶物。固体用 MeOH-水(1:1)洗涤，得到 4-甲氧基-2-硝基苄腈和 2-甲氧基-4-硝基苄腈的混合物(2.70 g)，其为淡黄色粉末。将所得淡黄色粉末悬浮于乙醇(80 mL)中并加入胍一水合物(1.59 g, 31.8 mmol)。在将该混合物加热至 45°C 的同时，分几份地加入阮内 Ni(600 mg)，并将该混合物在 60°C 下搅拌 1 小时。再次加入阮内 Ni (600 mg)，并将该混合物加热回流 2 小时。待使之冷却至室温之后，滤除不溶物，并减压浓缩滤液。将乙酸乙酯加到所得的浓缩剩余物中，并用 1N 盐酸($\times 3$)萃取。水层用 1N 氢氧化钠水溶液碱化，并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(67-75%乙酸乙酯/己烷)进行纯化，得到 2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺，其为淡黄色粉末(1.45 g，两步为 34%)。

步骤 2

在冰冷却下，向 2-氨基-4-甲氧基苯甲酰胺(1.40 g, 8.42 mmol)和三乙胺(1.02 g, 10.1 mmol)于 THF(30 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(1.27 g, 9.27 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤，得到((2-(氨基羰基)-5-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯，其为黄色粉末(2.30 g, 100%)。

步骤 3

向((2-(氨基羰基)-5-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(2.15 g, 8.08 mmol)于甲苯中的悬浮液(100 mL)中加入一水合对甲苯磺酸(1.54 g, 8.08 mmol)，并将该混合物加热回流 15 小时。将反应混合物用乙酸乙酯-THF 稀释，用水和饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。向所得浓缩剩余物中加水，得到悬浮液，并通过过滤收集不溶物，得到标题化合物，其为棕色粉末(549 mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J=2.6, 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

参考例 14

8-(甲氧基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向 3-甲氧基邻氨基苯甲酸(4.90 g, 29.3 mmol)于 THF(40 mL)中的溶液中加入碳酸二(三氯甲基)酯(2.90 g, 9.77 mmol), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 加入 1N 氨水(150 mL), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 2-氨基-3-甲氧基苯甲酰胺, 其为淡黄色粉末(3.65 g, 75%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 2-氨基-3-甲氧基苯甲酰胺(3.50 g, 21.1 mmol)和三乙胺(2.56 g, 25.3 mmol)于 THF(100 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(3.16 g, 23.2 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加水, 并滤集沉淀的不溶物。固体用水洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-6-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(4.54 g, 81%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-6-甲氧基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(1.00 g, 3.76 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(20 mL)中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 1.41 g, 4.13 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸(5 mL)和水(20 mL), 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(357 mg, 38%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=1.4, 7.8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J=1.4, 7.8$ Hz)。

参考例 15

4-氧代-6-[(苯基甲基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向 5-羟基-2-硝基苯甲酸(10.0 g, 54.6 mmol)于 DMF(200 mL)中的溶液中

加入苄基溴(20.5 g, 120 mmol)和碳酸钾(18.9 g, 137 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向浓缩的剩余物中加水。滤集沉淀的不溶物, 固体用水洗涤, 得到 5-苄氧基-2-硝基苯甲酸苄酯, 其为黄色粉末(19.4 g, 98%)。

步骤 2

向 5-苄氧基-2-硝基苯甲酸苄酯(19.0 g, 52.2 mmol)于 MeOH(100 mL)中的溶液中加入氢氧化钾(8.79 g, 157 mmol)的水溶液(50 mL), 并将该混合物加热回流 1 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物用 4N 盐酸酸化并减压浓缩以蒸发 MeOH。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 并向有机层中加入 1N 氢氧化钠水溶液(80 mL)。滤集沉淀的不溶物并用乙酸乙酯洗涤。将所得固体溶解于甲醇并加入 1N 盐酸(60 mL)。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 5-苄氧基-2-硝基苯甲酸, 其为淡黄色粉末(12.0 g, 84%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向 5-苄氧基-2-硝基苯甲酸(11.9 g, 43.6 mmol)和 DMF(0.12 mL)于 THF(120 mL)中的溶液中滴加草酰氯(6.08 g, 47.9 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。在冰冷却下, 将该溶液滴加到氨水(3%水溶液, 270 mL)中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醚洗涤, 得到 5-苄氧基-2-硝基苯甲酰胺, 其为淡黄色粉末(11.0 g, 93%)。

步骤 4

向 5-苄氧基-2-硝基苯甲酰胺(10.5 g, 38.8 mmol)于 EtOH (100 mL)-水(100 mL)中的悬浮液中加入氯化铵(10.0 g)和铁(10.0 g), 并将该混合物加热回流 1.5 小时。滤除不溶物, 并浓缩滤液。将浓缩的剩余物分配于乙酸乙酯和 1N 氢氧化钠水溶液之间, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 2-氨基-5-(苄氧基)苯甲酰胺, 其为黄色粉末(9.42 g, 100%)。

步骤 5

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-(苄氧基)苯甲酰胺(9.20 g, 38.0 mmol)和三乙

胺(4.61 g, 45.6 mmol)于 THF(200 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(5.71 g, 41.8 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加水, 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-4-(苄氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为黄色粉末(13.0 g, 100%)。

步骤 6

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-4-(苄氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(12.5 g, 36.5 mmol)于 EtOH 中悬浮液(180 mL)中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 13.7 g, 40.2 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。在冰冷却下, 将该反应混合物滴加到 0.3N 盐酸(350 mL)中, 并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(10.3 g, 87%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.34-7.59 (6H, m), 7.66 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz)。

参考例 16

6-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向 5-碘邻氨基苯甲酸(25.0 g, 95.0 mmol)于 THF(400 mL)中的溶液中加入碳酸二(三氯甲基)酯(9.40 g, 31.7 mmol), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 加入 2N 氨水(235 mL), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 2 小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚中, 滤集不溶物, 得到 2-氨基-5-碘苯甲酰胺, 其为白色粉末(15.9 g, 64%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-碘苯甲酰胺(15.8 g, 60.3 mmol)和三乙胺(7.32 g, 72.4 mmol)于 THF(300 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(9.05 g, 66.3 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加水, 滤集沉淀的不溶物。固体用水洗涤, 得到((2-(氨基羰基)-4-碘苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(20.9 g, 96%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-4-碘苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(20.9 g, 57.7 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(300 mL)滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 21.6 g, 63.5 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。在冰冷却下, 将反应混合物倒入 0.3N 盐酸(600 mL)并滤集沉淀的不溶物。滤饼用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡粉红色的粉末(17.0 g, 86%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J=2.0, 8.5$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.0$ Hz)。

参考例 17

5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向 6-甲基邻氨基苯甲酸(10.2 g, 67.5 mmol)于 THF(100 mL)中的溶液中加入碳酸二(三氯甲基)酯(6.67 g, 22.5 mmol), 并将该混合物在 50°C 下加热搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 加入 6N 氨水(100 mL), 并将该混合物在 60°C 下加热搅拌 3 小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚中, 并滤集不溶物, 得到 2-氨基-6-甲基苯甲酰胺, 其为淡黄色粉末(1.35 g, 13%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 2-氨基-6-甲基苯甲酰胺(1.28 g, 8.52 mmol)和三乙胺(1.03 g, 10.2 mmol)于 THF(30 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(1.28 g, 9.38 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚-EtOH 中, 并滤集不溶物, 得到((2-(氨基羰基)-3-甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(1.85 g, 87%)。

步骤 3

在冰冷却下向((2-(氨基羰基)-3-甲基苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(760 mg,

3.04 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(15 mL)中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 1.14 g, 3.34 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将 1N 盐酸(5 mL)加到反应混合物中, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚-EtOH 中, 并通过过滤收集不溶物, 得到标题化合物, 其为白色粉末(450 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.79 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.70 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 12.35 (1H, bs)。

参考例 18

5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下, 向 2-氨基-6-氟苯甲酰胺(3.80 g, 24.7 mmol)和三乙胺(2.99 g, 29.6 mmol)于 THF(50 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(3.70 g, 27.1 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将该混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于 EtOH 中, 并滤集不溶物, 得到((2-(氨基羰基)-3-氟苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(4.95 g, 79%)。

步骤 2

在冰冷却下, 向((2-(氨基羰基)-3-氟苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(2.45 g, 9.64 mmol)于 EtOH (50 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 3.61 g, 10.6 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将 1N 盐酸(20 mL)加到反应混合物中并滤集不溶物。固体用水和乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(1.29 g, 57%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.34-7.41 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.81-7.89 (1H, m), 12.64 (1H, bs)。

参考例 19

4-氧代-5-[(2-苯基乙基)氧]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下, 向 2-苯基乙醇(2.00 g, 10.4 mmol)于 DMF(20 mL)-THF(5 mL)中的溶液中滴加氢化钠(60%的油分散体, 460 mg, 11.4 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。向该反应混合物中加入 2,6-二硝基苄腈(2.00 g, 10.4 mmol)于 THF(5 mL)中的溶液, 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 3 小时。待使之冷却至室温之后, 将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙酸乙酯, 并将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物悬浮于 EtOH 中并滤集不溶物。固体用 EtOH 洗涤, 得到 2-硝基-6-((2-苯基乙基)氧基)苄腈, 其为棕色粉末(894 mg, 32%)。

步骤 2

向 2-硝基-6-((2-苯基乙基)氧基)苄腈(850 mg, 3.17 mmol)于乙醇中的悬浮液(20 mL)中加入胼一水合物(333 mg, 6.65 mmol)。在将该混合物加热至 45°C 的同时, 分若干份加入阮内 Ni (300 mg), 将该混合物在 60°C 下搅拌 1 小时, 并加热回流 1 小时。待使之冷却至室温之后, 滤除不溶物并减压浓缩。向所得浓缩剩余物中加入乙酸乙酯, 并将该混合物用 1N 盐酸($\times 3$)萃取。水层用 4N 氢氧化钠水溶液碱化, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚中, 并滤集不溶物, 得到 2-氨基-6-((2-苯基乙基)氧基)苯甲酰胺, 其为棕色粉末(358 mg, 44%)。

步骤 3

在冰冷却下, 向 2-氨基-6-((2-苯基乙基)氧基)苯甲酰胺(330 mg, 1.29 mmol)和三乙胺(170 mg, 1.68 mmol)于 THF(8 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(212 mg, 1.55 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于二异丙醚中, 并滤集不溶物, 得到((2-(氨基羰基)-3-((2-苯基乙基)氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(459 mg, 100%)。

步骤 4

在冰冷却下,向((2-(氨基羰基)-3-((2-苯基乙基)氧基)苯基)氨基)(氧代)乙酸乙酯(450 mg, 1.26 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(9 mL)中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 516 mg, 1.52 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。再次滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 516 mg, 1.52 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 0.5N 盐酸(10 mL),并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物用乙醇洗涤,得到标题化合物,其为淡黄色粉末(200 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.10 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.23-4.32 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.94-8.04 (8H, m), 12.20 (1H, bs)。

参考例 20

6-(吗啉-4-基甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向得自参考例 9 的 6-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(500 mg, 2.15 mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(402 mg, 2.26 mmol)于氯仿中的悬浮液(25 mL)中加入 2,2'-偶氮二(异丁腈)(18 mg, 110 μmol),并将该混合物加热回流 2 小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯,并滤集不溶物。所得固体用乙酸乙酯洗涤,得到 6-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯,其为白色粉末(547 mg, 100%)。

步骤 2

将 6-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(500 mg, 1.61 mmol), 吗啉(168 μL , 1.93 mmol)和三乙胺(367 μL , 2.41 mmol)于 THF 中的悬浮液(10 mL)在 40°C 下加热搅拌 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用 1N 盐酸萃取。水层用饱和碳酸氢钠水溶液碱化,并将该混合物用乙酸乙酯-THF 混合溶剂($\times 2$)萃取。有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。所得固体用乙醚洗涤,得到标题化合物,其为淡黄色粉末(240 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.36 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.40-2.60 (4H, m), 3.60-3.80 (6H, m), 4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 8.13 (1H, bs)。

参考例 21

6-[(甲氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸甲酯

在冰冷却下,向得自参考例 20 步骤 1 的 6-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(320 mg, 1.03 mmol)于 MeOH 中的悬浮液(3 mL)中加入甲醇钠(111 mg, 2.06 mmol)于 MeOH 中的溶液(3 mL),并将该混合物搅拌 1 小时。再次加入甲醇钠(166 mg, 3.07 mmol)于 MeOH 中的溶液(3 mL),并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将该混合物用 1N 盐酸酸化并用乙酸乙酯($\times 2$)萃取。有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。所得固体用乙醚洗涤,得到标题化合物,其为白色粉末(160 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 3.35 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.59 (2H, s), 7.80-7.83 (2H, m), 8.11-8.12 (1H, m)。

参考例 22

5,6-二氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

-78°C 下,向根据文献(*Tetrahedron*, 1992, 48, 7373)中所述方法合成的(3,4-二氟苯基)氨基甲酸叔丁基酯(5.00 g, 21.8 mmol)于 THF(50 mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6 M 己烷溶液, 30 mL, 48.0 mmol),并将该混合物在-78°C 搅拌 3 小时。向反应混合物中加入氯碳酸乙酯(2.60 g, 24.0 mmol)于 THF 中的溶液(15 mL),并将该混合物在-78°C 搅拌 1 小时。加入饱和的氯化铵水溶液(50 mL),并将该混合物分配于乙酸乙酯和水中。有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并将该混合物减压浓缩,得到黄色的油状物(7.14 g)。将所得到的油状物溶解于乙酸乙酯(10 mL),加入 4N 氢氯酸-乙酸乙酯溶液(40 mL),并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将乙醚(20 mL)加到反应混合物中,并滤集不溶物。固体用乙醇和醚洗涤,得到 5,6-二氟氨基苯甲酸乙酯盐酸盐,其为白色粉末(2.91 g, 两步为 70%)。

步骤 2

将 5,6-二氟氨基苯甲酸乙酯盐酸盐(2.50 g, 10.5 mmol)悬浮于 1N 盐酸-乙酸溶液(50 mL)中,加入氰基甲酸乙酯(1.14 g, 11.6 mmol),并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 3 小时。待使之冷却至室温之后,将反应混合物减压浓

缩。向所得浓缩剩余物中加入乙醇，得到悬浮液，并通过过滤收集不溶物，得到标题化合物，其为白色粉末(2.18 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.70 (1H, ddd, $J=2.1, 7.5, 9.0$ Hz), 7.92-8.02 (1H, m), 12.78 (1H, bs)。

参考例 23

6-氟基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

将于参考例 16 中合成的 6-碘-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(2.00 g, 5.81 mmol)，氟化锌(375 mg, 3.19 mmol)和四(三苯基膦)钯(336 mg, 0.29 mmol)于 DMF 中的悬浮液(10 mL)在氩气氛和 80°C 下搅拌 5 小时。待冷却至室温之后，向反应混合物中加入乙酸乙酯。滤集沉淀的固体，用乙酸乙酯、二异丙醚和水洗涤，并在减压下通过五氧化二磷干燥，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(965 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=6.8$ Hz), 4.39 (2H, q, $J=6.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J=1.8, 8.4$ Hz), 8.55 (1H, d, $J=1.8$ Hz)。

参考例 24

4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下，向 2-氨基烟酸(2.50 g, 18.1 mmol)于吡啶中的悬浮液(30 mL)中滴加氯乙醛酸乙酯(4.94 g, 36.2 mmol)，并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。该混合物在 50°C 下进一步搅拌 1 小时，并将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加水，得到悬浮液，并滤集不溶物，得到 4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]-1,3-噁嗪-2-羧酸乙酯，其为淡黄色粉末(2.21 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.52 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8.0, 4.8$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J=8.0, 1.8$ Hz), 9.11 (1H, dd, $J=4.8, 1.8$ Hz)。

步骤 2

将 4-氧代-3,4-二氢吡啶并[2,3-d]-1,3-噁嗪-2-羧酸乙酯(2.20 g, 9.99 mmol), 乙酸铵(770 mg, 9.99 mmol)和乙酸(240 mg, 4.00 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(30 mL)加热回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并滤集不溶物。固体用 EtOH 洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(1.11 g, 51%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.41 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=7.8, 4.4$ Hz), 8.56 (1H, dd, $J=7.8, 1.8$ Hz), 9.04 (1H, dd, $J=4.4, 1.8$ Hz)。

参考例 25

4-氧代-3,4-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下, 向 10%的氢氧化钠水溶液(100 mL)中加入溴(1.93 mL, 38.6 mmol), 接着加入 1*H*-吡咯并[3,4-*c*]吡啶-1,3(2*H*)-二酮(5.20 g, 35.1 mmol)。将 10%的氢氧化钠水溶液(60 mL)加到反应混合物中, 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 40 分钟。待使之冷却至室温之后, 加入 50%硫酸, 以将反应混合物调节至 pH 3。滤集沉淀的不溶物, 固体用水洗涤, 得到 3-氨基异烟酸, 其为淡黄色粉末(5.00 g, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.46 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.21 (1H, s)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 3-氨基异烟酸(4.84 g, 35.1 mmol, 100%)于吡啶中的悬浮液(60 mL)中滴加氯乙醛酸乙酯(9.58 g, 70.2 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物减压浓缩, 并将水加到浓缩的剩余物中, 得到悬浮液。滤集不溶物, 得到 3-{[(乙氧基)(氧代)乙酰基]氨基}吡啶-4-羧酸, 其为淡黄色粉末(3.74 g, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.33 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 9.71 (1H, s), 12.10 (1H, s)。

步骤 3

在冰冷却下, 向 3-{[(乙氧基)(氧代)乙酰基]氨基}吡啶-4-羧酸(100 mg, 420 μmol)和 DMF(30 μL)于 THF(3 mL)中的溶液中滴加草酰氯(40 μL , 460 μmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用冰冷却, 加入 2 M 的氨-乙醇溶液(693 μL , 1.39 mmol), 并将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将该混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用饱和盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压浓缩滤液, 得到{[4-(氨基羰基)吡啶-3-基]氨基}(氧代)乙酸乙酯, 其为白色粉末(76 mg, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.31 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.17 (1H, bs), 8.50 (1H, d, $J=5.2$ Hz), 8.60 (1H, bs), 9.68 (1H, s)。

步骤 4

在冰冷却下, 向{[4-(氨基羰基)吡啶-3-基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(76 mg, 320 μmol)于 EtOH 中的悬浮液(4 mL)中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 120 mg, 350 μmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸(0.5 mL), 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到标题化合物, 其为白色无定形物(22 mg, 31%)。所得化合物无需纯化即可用于下一步反应。

参考例 26

4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

步骤 1

将 2,5-二羟基-1,4-二硫杂环己烷(2,5-dihydroxy-1,4-dithiane)(11.8 g, 155 mmol), 氰基乙酰胺(17.0 g, 202 mmol)和三乙胺(20 mL)于 EtOH 中的溶液(100 mL)在 70°C 加热 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩至约一半的该溶液的量。向浓缩的剩余物中加水并滤集沉淀的不溶物。固体用水洗涤, 得到 2-氨基-3-噻吩羧酰胺, 其为棕色粉末(15.3 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.22 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.21 (2H, bs)。

步骤 2

在冰冷却下,向 2-氨基-3-噻吩羧酰胺(5.00 g, 35.2 mmol)和三乙胺(5.39 mL, 38.7 mmol)于 THF(200 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(4.81 g, 35.2 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该混合物分配于乙酸乙酯和水之间,有机层用饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得浓缩剩余物悬浮于 EtOH 中,并滤集不溶物,得到(3-(氨基羰基)-2-噻吩氨基)(氧代)乙酸乙酯,其为淡黄色粉末(8.32 g, 97%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 4.33 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.67 (1H, bs), 8.03 (1H, bs)。

步骤 3

向(3-(氨基羰基)-2-噻吩氨基)(氧代)乙酸乙酯(2.00 g, 8.26 mmol)于二甲苯中的悬浮液(50 mL)中加入一水合对甲苯磺酸(314 mg, 1.65 mmol),并将该混合物加热回流 3 小时。再次加入一水合对甲苯磺酸(200 mg, 1.05 mmol),并将该混合物加热回流 8 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和饱和盐水洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(67% 乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到标题化合物,其为淡黄色粉末(531 mg, 29%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=5.6$ Hz)。

参考例 27

4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

步骤 1

在冰冷却下,向 3-氨基-2-噻吩羧酸(3.84 g, 26.5 mmol)于吡啶中的悬浮液(100 mL)中滴加氯乙醛酸乙酯(7.69 g, 56.3 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加水,得到悬浮液,并滤集不溶物,得到 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]-1,3-噁嗪-2-羧酸乙酯,其为棕色粉末(4.86 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz)。

步骤 2

将 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]-1,3-噁嗪-2-羧酸乙酯(2.50 g, 11.1 mmol)和乙酸铵(941 mg, 12.2 mmol)于 EtOH 中的悬浮液(30 mL)加热回流 1 小时。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯稀释, 并将该混合物用水和饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物通过硅胶柱色谱(67-80%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(478 mg, 19%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=5.6$ Hz)。

参考例 28

2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈

室温下, 向氢化钠(100 mg, 2.50 mmol)于 THF 中的悬浮液(1.0 mL)中加入四氢呋喃-3-基甲醇(138 μL , 1.43 mmol), 并将该混合物在 50°C 搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至室温, 并于室温下逐步地加入 2-氯吡啶-4-腈(200 mg, 1.44 mmol)于 THF 中的溶液(1.0 mL)。将该混合物在室温下搅拌 30 分钟, 并于 50°C 下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 加水并减压蒸发 THF。浓缩的剩余物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(10%-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(202 mg, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.64-1.83 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.64-2.86 (1H, m), 3.68 (1H, dd, $J=8.9, 5.3$ Hz), 3.74-3.84 (1H, m), 3.85-3.96 (2H, m), 4.19-4.42 (2H, m), 6.99 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=5.3, 1.1$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 29

({2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

将在参考例 28 中合成的 2-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈(200 mg, 0.98 mmol)和阮内 Ni(3.0 g)于 5N 氨/甲醇溶液中的溶液在室温和 4.8 atm 压力下搅拌 9 小时。滤除催化剂, 并减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱(0%-25%甲醇/乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(89 mg, 44%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (2H, s), 1.69-1.82 (1H, m), 2.01-2.18 (1H, m), 2.65-2.85 (1H, m), 3.61-3.99 (6H, m), 4.15-4.37 (2H, m), 6.71 (1H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 5.5$ Hz)。

参考例 30

2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈

标题化合物是按与参考例 28 类似的方式, 由 2-氯吡啶-4-腈和四氢-2H-吡喃-4-醇得到的, 其为白色粉末(184.2 mg, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (2H, m), 1.73 (2H, m, $J = 13.0, 1.9$ Hz), 2.06 (1H, m), 3.44 (2H, dt, $J = 11.8, 2.0$ Hz), 4.02 (2H, m), 4.19 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 5.1, 0.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 31

((2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

0°C 下, 将在参考例 30 中合成的 2-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈(10.6 g, 0.049 mol)于 THF 中的溶液(100 mL)逐步加到氢化铝锂(1.85 g, 0.049 mol)于 THF 中的悬浮液(100 mL)中, 并将该混合物搅拌 15 分钟。向反应混合物中加入水和 1N 氢氧化钠水溶液。滤除不溶物, 通过无水硫酸钠干燥滤液, 并减压浓缩。所得到的油状物通过硅胶柱色谱(0%-25%甲醇/乙酸乙酯)进行纯化, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(11.0 g, 94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (2H, m), 1.75 (2H, m), 2.04 (1H, m), 3.44 (2H, dt, $J = 11.8, 2.1$ Hz), 3.85 (2H, s), 4.01 (2H, dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz), 4.15 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.82 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 32

2-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(3.47 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.46 (2H, d,

$J = 5.8$ Hz), 4.62 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.05-7.06 (1H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz)。

参考例 33

[(2-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 31 类似的方法,由合成于参考例 32 的 2-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈,得到标题化合物,其为黄色的油状物(2.12 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 1.69 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.37 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 34

2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法,由 2-氯吡啶-4-腈和呋喃-3-基甲醇,得到标题化合物,其为白色粉末(3.93 g, 91%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.29 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J = 5.3, 1.3$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 35

((2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-基)甲基)胺

按与参考例 29 类似的方法,由合成于参考例 34 的 2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈,得到标题化合物,其为黄色的油状物(1.84 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.50 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 1.6$ Hz), 7.52 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 36

2-[(呋喃-2-基甲基)氧]吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法,由 2-氯吡啶-4-腈和呋喃-2-基甲醇,得到标

题化合物, 其为黄色的油状物(2.54 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.37 (2H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.2$, 1.9 Hz), 6.47 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J=5.2$, 1.2 Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 37

({2-[(呋喃-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 36 的 2-[(呋喃-2-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.91 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (2H, s), 3.84 (2H, s), 5.33 (2H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.1$, 1.8 Hz), 6.44 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.74 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=5.3$, 0.9 Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 38

2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和 3-噻吩基甲醇, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(3.87 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.41 (2H, s), 7.02 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=5.2$, 1.2 Hz), 7.16 (1H, dd, $J=4.8$, 1.2 Hz), 7.34 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 39

({2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 38 的 2-[(3-噻吩基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(3.54 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=5.3$, 1.3 Hz), 7.17 (1H, dd, $J=4.9$, 1.3 Hz), 7.33 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.5$ Hz)。

参考例 40

2-{[(5-甲基异噻唑-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和(5-甲基异噁唑-3-基)甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(575 mg, 25%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (3H, d, $J = 0.75$ Hz), 5.45 (2H, s), 6.07 (1H, s), 7.06 (1H, d, $J = 1.13$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 5.27, 1.32$ Hz), 8.28-8.37 (1H, m)。

参考例 41

[(2-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 40 的 2-{[(5-甲基异噁唑-3-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(398 mg, 72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.32-2.51 (5H, m), 3.87 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.07 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 0.75$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 5.27, 1.51$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 5.27$ Hz)。

参考例 42

2-{[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1.18 g, 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (3H, s), 2.46 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 5.09, 1.32$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 5.27$ Hz)。

参考例 43

[(2-{[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 42 的 2-{[(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基]氧基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(880 mg, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.09 (2H, d, $J = 8.85$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.85 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 5.27, 1.32$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 5.27$ Hz)。

参考例 44

2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法,由 2-氯吡啶-4-腈和 3-(甲氧基)丙-1-醇得到,标题化合物,其为黄色的油状物(2.46 g, 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.95-2.14 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.54 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 4.42 (2H, t, $J=6.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=5.3, 1.3$ Hz), 8.07 (1H, m), 10.07 (1H, m)。

参考例 45

[(2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 29 类似的方法,由参考例 44 的 2-{[3-(甲氧基)丙基]氧基}吡啶-4-腈,得到标题化合物,其为黄色的油状物(649 mg, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (2H, s), 1.91-2.15 (2H, m), 1.94-2.15 (2H, m), 3.21-3.45 (3H, m), 3.55 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 3.83 (2H, s), 6.60-6.88 (2H, m), 7.95-8.16 (1H, m, $J=3.6$ Hz)。

参考例 46

2-{[3-甲基-3-(甲氧基)丁基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法,由 2-氯吡啶-4-腈和 3-甲基-3-(甲氧基)丁-1-醇,得到标题化合物,其为黄色的油状物(2.91 g, 61%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (6H, s), 2.00 (2H, m), 3.23 (3H, s), 4.43 (2H, m), 6.96 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 47

[(2-{[3-甲基-3-(甲氧基)丁基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 29 类似的方法,由参考例 46 的 2-{[3-甲基-3-(甲氧基)丁基]氧基}吡啶-4-腈,得到标题化合物,其为黄色的油状物(2.05 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (6H, s), 1.67 (2H, s), 1.99 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.84 (2H, s), 4.38 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 48**2-[(苯基甲基)氧]吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和苯基甲醇, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.98 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.41 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 7.29-7.51 (5H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 49**({2-[(苯基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 48 的 2-[(苯基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.40 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.55 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=5.3, 0.9$ Hz), 7.29 - 7.51 (5H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 50**2-{[(3-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和(3-氟苯基)甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.66 g, 74%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.40 (2H, s), 6.96-7.23 (5H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 8.31 (1H, dd, $J=5.2, 0.9$ Hz)。

参考例 51**[(2-{[(3-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺**

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 50 的 2-{[(3-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.70 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J=5.3, 0.9$ Hz), 6.99 (1H, td, $J=8.4, 2.7$ Hz), 7.13-7.24 (2H, m), 7.28-7.38 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 52

2-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和(4-氟苯基)甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.14 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.37 (2H, s), 7.00-7.12 (m, 4 H), 7.36-7.48 (2H, m), 8.31 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 53**[(2-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺**

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 52 的 2-{[(4-氟苯基)甲基]氧基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.54 g, 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.34 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J=5.3, 1.1$ Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 54**2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氧基吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和[3-(甲氧基)苯基]甲醇, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(2.71 g, 52%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 5.38 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J=8.2, 2.5$ Hz), 6.94-7.13 (4H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 55**{[2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氧基]吡啶-4-基}甲基胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 54 的 2-([3-(甲氧基)苯基]甲基)氧基吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.00 g, 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.82-6.92 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 7.23-7.35 (1H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 56

2-([4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和[4-(甲氧基)苯基]甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.43 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.82 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.91 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 7.38 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 57**{[2-([4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 56 的 2-([4-(甲氧基)苯基]甲基}氧基)吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.37 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.81 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.84 (1H, dd, $J=5.3, 1.3$ Hz), 6.91 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 58**2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氧]吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和 1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.09 g, 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.30 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 6.88-6.96 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.08 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 59**{[2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氧]吡啶-4-基]甲基}胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 58 的 2-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.23 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.55 (2H, s), 3.85 (2H, d), 5.28 (2H, s), 5.96 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.78-6.82 (1H, m), 6.84 (1H, dd, $J=5.3, 0.9$ Hz), 6.89-6.99 (2H, m), 8.10 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 60**2-[(联苯-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和联苯-4-基甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(230 mg, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.45 (2H, s), 7.05-7.07 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 7.31-7.65 (m, 9 H), 8.33 (1H, dd, $J = 5.3, 0.8$ Hz)。

参考例 61**({2-[(联苯-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 60 的 2-[(联苯-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(6.87 g, 45%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.42 (2H, s), 6.79 (1H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 5.3, 0.8$ Hz), 7.29-7.65 (9H, m), 8.12 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 62**2-[(吡啶-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和吡啶-4-基甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.01 g, 66%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.44 (2H, s), 7.13 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.30 (1H, m), 8.62 (2H, m)。

参考例 63**({2-[(吡啶-4-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺**

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 62 的 2-[(吡啶-4-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.12 g, 69%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.61 (2H, s), 3.88 (2H, s), 5.42-5.46 (2H, m), 6.68-7.04 (2H, m), 7.29-7.38 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 5.27$ Hz), 8.52-8.63 (2H, m)。

参考例 64

2-[(吡啶-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和吡啶-3-基甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(2.52 g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.44 (2H, s), 7.05 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=5.1, 1.3$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J=7.6, 4.6$ Hz), 7.73-7.82 (1H, m), 8.27-8.37 (1H, m), 8.59 (1H, dd, $J=4.9, 1.7$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=1.9$ Hz)。

参考例 65

({2-[(吡啶-3-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 64 的 2-[(吡啶-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.92 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (2H, s), 3.86 (2H, s), 5.31-5.50 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.20-7.34 (1H, m), 7.71-7.82 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=5.3$ Hz) 8.56 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz), 8.71 (1H, d, $J=1.5$ Hz)。

参考例 66

2-[(吡啶-2-基甲基)氧]吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和吡啶-2-基甲醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(2.15 g, 47%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.54 (2H, s), 7.06-7.15 (2H, m), 7.18-7.32 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.63-7.78 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=4.7$ Hz)。

参考例 67

({2-[(吡啶-2-基甲基)氧]吡啶-4-基}甲基)胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 66 的 2-[(吡啶-2-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(803 mg, 37%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.87 (2H, s), 5.53 (2H, m), 6.85 (2H, m), 7.21 (1H, dd, $J=7.0, 5.5$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.69 (1H, m), 8.09 (1H, m) 8.61 (1H, m)。

参考例 68**2-(乙氧基)吡啶-4-腈**

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和乙醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(9.8 g, 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.39 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J=0.6, 1.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J=1.2, 5.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=5.4$ Hz)。

参考例 69**{[2-(乙氧基)吡啶-4-基]甲基}胺**

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 68 的 2-(乙氧基)吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(6.18 g, 63%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.75 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.35 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.81 (1H, dd, $J=0.9, 5.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=5.4$ Hz)。

参考例 70**2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-腈**

室温下, 向氢化钠(300 mg, 7.50 mmol)于 DMF(5.0 mL)中的悬浮液中加入 4-氟苯酚(810 mg, 7.23 mmol), 并将该混合物搅拌 10 分钟。室温下, 逐步加入 2-氯吡啶-4-腈(1.0 g, 7.22 mmol)于 DMF 中的溶液(5.0 mL), 并将该混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水和乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 待用无水硫酸钠干燥之后, 减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(2%-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(1.3 g, 81%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.10 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J=0.9$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=5.1, 1.3$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 71**{[2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-基]甲基}胺**

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 70 的 2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.53 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 7.07 (m, 4 H), 8.09 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 72

2-{[3,4-二(甲氧基)苯基]氧基}吡啶-4-腈

按与参考例 70 相似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和 3,4-二(甲氧基)苯酚, 得到标题化合物, 其为白色粉末(2.14 g, 40%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.70 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=5.1, 1.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 73

[(2-{[3,4-二(甲氧基)苯基]氧基}吡啶-4-基)甲基]胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 72 的 2-{[3,4-二(甲氧基)苯基]氧基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.46 g, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.69 (2H, m), 6.87 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 74

2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和四氢呋喃-3-醇, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.22 g, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.07-2.20 (1H, m), 2.20-2.36 (1H, m), 3.86-4.08 (m, 4 H), 5.51-5.63 (1H, m), 6.97-7.02 (1H, m), 7.08 (1H, dd, $J=5.3, 1.3$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J=5.3, 0.9$ Hz)。

参考例 75

{[2-(四氢呋喃-3-基氧基)吡啶-4-基]甲基}胺

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 74 的 2-[(呋喃-3-基甲基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.84 g, 60%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (2H, s), 2.07-2.32 (2H, m), 3.83-4.08 (6H, m), 5.53-5.61 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J=5.3$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 76

2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-4-腈

按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和四氢-2H-吡喃-4-醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.20 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.8 (2H, m), 2.1 (2H, m), 3.6 (2H, ddd, $J=11.9, 9.0, 3.0$ Hz), 4.0 (2H, ddd, $J=11.9, 4.7, 4.5$ Hz), 5.3 (1H, tt, $J=8.5, 4.2$ Hz), 7.0 (1H, s), 7.1 (1H, dd, $J=5.2, 1.2$ Hz), 8.3 (1H, dd, $J=5.1, 0.6$ Hz)。

参考例 77

{[2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-4-基]甲基}胺

按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 76 的 2-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(2.59 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (2H, s), 1.71 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.91 (2H, m), 5.18 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 78

2-{[3-(甲氧基)丙基]氨基}吡啶-4-腈

将[3-(甲氧基)丙基]胺(1.61 mL, 14.44 mmol)和 2-氯吡啶-4-腈(1.0 g, 7.22 mmol)于 THF 中的溶液(20 mL)搅拌回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(20%-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为黄色粉末(429 mg, 43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.90 (2H, tt, $J=6.2, 6.0$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.41 (2H, dt, $J=6.4$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=5.7$ Hz), 5.24 (1H, m), 6.57

(1H, s), 6.71 (1H, dd, $J = 5.1, 1.1$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 79

4-(氨基甲基)-N-[3-(甲氧基)丙基]吡啶-2-胺

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 78 的 2-[(4-氟苯基)氧]吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(161 mg, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (2H, s), 1.89 (2H, tt, $J = 6.4, 6.2$ Hz), 3.33-3.44 (m, 5 H), 3.51 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.78 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.50 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 80

2-{[3-(乙氧基)丙基]氨基}吡啶-4-腈

按与参考例 78 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和[3-(乙氧基)丙基]胺, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.82 g, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.82-1.97 (2H, m), 3.35-3.61 (6H, m), 5.31 (1H, s), 6.57 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 5.1, 1.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)。

参考例 81

4-(氨基甲基)-N-[3-(乙氧基)丙基]吡啶-2-胺

按与参考例 29 类似的方法, 由参考例 80 的 2-{[3-(乙氧基)丙基]氨基}吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.14 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.59 (2H, s), 1.89 (2H, tt, $J = 6.3$ Hz), 3.33-3.60 (m, 6 H), 3.77 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 82

2-({3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}氨基)吡啶-4-腈

按与参考例 78 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和{3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}胺, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.97 g, 41%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.81-1.94 (2H,

m), 3.41 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.50-3.64 (3H, m), 5.39 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.69 (1H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.1$ Hz)。

参考例 83

4-(氨基甲基)-N-{3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}吡啶-2-胺

按与参考例 29 类似的方法,由参考例 82 的 2-({3-[(1-甲基乙基)氧]丙基}氨基)吡啶-4-腈,得到标题化合物,其为黄色的油状物(1.23 g, 77%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.60 (2H, s), 1.87 (2H, tt, $J = 6.4, 6.2$ Hz), 3.39 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 3.49 - 3.64 (3H, m), 3.77 (2H, s), 4.88 (1H, s), 6.35 (1H, s), 6.47-6.53 (1H, m), 8.01 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 84

3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苄腈

向 60%氢化钠(1.94 g, 48.6 mmol)于 DMF(200 mL)中的悬浮液中逐步加入 3-羟基苄腈(2.75 g, 23.1 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 45 分钟。加入甲磺酸四氢呋喃-3-基甲基酯(按在 JP 08259562 A2 19961008 等中所述方法合成)(5.00 g, 27.7 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 1 小时,并在 90°C 搅拌 12 小时。待使之冷却至室温之后,将反应混合物减压浓缩。所得剩余物用乙酸乙酯萃取,用水(2 次)、1N 氢氧化钠水溶液和饱和盐水洗涤。该混合物通过无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(14-17% 乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到标题化合物,其为无色的油状物(3.54 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.74(1H, m), 2.14 (1H, m), 2.77 (1H, m), 3.85 (6H, m), 7.09 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.36 (1H, m)。

参考例 85

1-{3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苯基}甲胺

室温下,将得自参考例 84 的 3-[(四氢呋喃-3-基甲基)氧]苄腈(1.54 g, 7.58 mmol), 阮内-镍(1.54 g), 28%氨水, EtOH (15 mL)和 THF(15 mL)的混合物在氢气氛下搅拌 12 小时。通过过滤除去沉淀物,并将滤液减压浓缩,得到标题化合物,其为浅绿色油状物(1.57 g, 定量地)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.52-2.23 (4H, m), 2.55-2.85 (1H, m), 3.38-4.17 (8H, m), 6.27-7.58 (4H, m)。

参考例 86

3-(乙氧基)苄腈

按与参考例 84 相似的方法, 由 3-羟基苄腈, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(5.76 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.05 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.36 (1H, m)。

参考例 87

1-[3-(乙氧基)苯基]甲胺盐酸盐

按与参考例 85 相似的方法, 由得自参考例 86 的 3-(乙氧基)苄腈, 得到标题化合物, 其为白色粉末(6.00 g, 85%)。

熔点: 137°C

参考例 88

[(3-氰基苯基)氧]乙酸甲酯

按与参考例 84 相似的方法, 由 3-羟基苄腈和溴乙酸甲酯, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1.42 g, 88%)。

熔点: 66°C

参考例 89

{[3-(氨基甲基)苯基]氧基}乙酸甲酯盐酸盐

将得自参考例 88 的[(3-氰基苯基)氧]乙酸甲酯(1.00 g, 5.23 mmol), 10% 钨-碳(含水 50%), 甲酸(10 mL)和 MeOH(10 mL)的混合物在氢气氛围和室温下搅拌 12 小时。滤除沉淀物, 并减压浓缩滤液。向所得剩余物中加入 4N 的氯化氢于乙酸乙酯中的溶液(1.50 mL, 6.00 mmol)。搅拌该混合物, 并在减压下浓缩溶剂。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(854 mg, 70%)。

熔点: 121°C

参考例 90**5-[(3-氰基苯基)氧]戊酸甲酯**

按与参考例 84 相似的方式, 由 3-羟基苄腈和 5-溴戊酸甲酯, 得到标题化合物, 其为白色粉末(4.29 g, 86%)。

熔点: 36-37°C

参考例 91**5-{[3-(氨基甲基)苯基]氧基}戊酸甲酯盐酸盐**

按与参考例 89 相似的方式, 由得自参考例 90 的 5-[(3-氰基苯基)氧]戊酸甲酯得到标题化合物, 其为白色粉末(788 mg, 79%)。

熔点: 88°C

参考例 92**3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)苄腈**

在氮气氛围下, 将 6-溴-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(按 *Indian Journal of Chemistry* (1969), 7(7), 658-61 等中所述方法合成)(3.00 g, 13.2 mmol), (3-氰基苯基)硼酸(1.93 g, 13.2 mmol), [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.10 g, 1.32 mmol), 三乙胺(9.20 mL, 65.8 mmol)和 DME(300 mL)的混合物在 90°C 加热回流 10 天。在减压下蒸发溶剂, 并将所得剩余物通过硅胶柱色谱(20-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化。所得粗结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物, 其为无色的粉末(1.58 g, 48%)。

熔点: 242°C

参考例 93**6-[3-(氨基甲基)苯基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮**

按与参考例 85 相似的方式, 由得自参考例 92 的 3-(3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)苄腈, 得到标题化合物, 其为白色粉末(34.2 mg, 84%)。

熔点: 235-236°C

参考例 94

1-(3-吗啉-4-基苯基)甲胺

按与参考例 85 相似的方法, 由 3-吗啉-4-基苄腈(按 WO 9808848 A1 19980305 等中所述方法合成), 得到标题化合物, 其为浅绿色油状物(1.00 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.09 (4H, m), 3.22 (4H, s), 3.73 (4H, m), 7.07 (4H, m)。

参考例 95

6-硝基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

将 2-氨基-5-硝基苄腈(25.39 g)和硫酸(70 ml)的混合物在 130°C 搅拌 40 分钟。将反应混合物逐步地加到冰水中, 滤集沉淀物并用水、乙醇和乙醚洗涤, 得到 2-氨基-5-硝基苯甲酰胺(24.63 g)。

步骤 2

在冰冷却下, 向 2-氨基-5-硝基苯甲酰胺(18.10 g)和三乙胺(15 ml)于 THF(100 mL)中的溶液中滴加氯乙醛酸乙酯(14.36 g)于 THF(20 ml)中的溶液, 并将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将 1N 盐酸加到反应混合物中, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到{[2-(氨基羰基)-4-硝基苯基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(8.1 g)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.4 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 3.3 (s, 3 H) 4.4 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 8.0 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 8.6 (dd, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1 H) 8.8 (d, $J=2.2$ Hz, 1 H)。

步骤 3

在冰冷却下, 向{[2-(氨基羰基)-4-硝基苯基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(2.81 g)于 EtOH (30 mL)中的悬浮液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 3.47 g), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。向反应混合物中加入 10%柠檬酸水溶液, 并用水、乙醇和乙醚洗涤沉淀物, 得到标题化合物(1.886 g)。

熔点: 227-228°C

参考例 96

6-氨基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

步骤 1

向得自参考例 95 步骤 2 的 {[2-(氨基羰基)-4-硝基苯基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(2.292 g)于 THF(100 ml)-乙醇(50 ml)中的混合溶液中加入 10%钨-碳(405 mg), 并使该混合物在室温和氢气氛下催化还原 8 小时。滤除催化剂并浓缩滤液。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到 {[4-氨基-2-(氨基羰基)苯基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(1.96 g)。

步骤 2

向得自步骤 1 的 {[4-氨基-2-(氨基羰基)苯基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(1.96 g)于 THF(60 ml)-乙醇(30 ml)中的混合溶液中滴加乙醇钠(20%乙醇溶液, 2.82 g), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。向反应混合物中加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。干燥并浓缩有机层, 所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(738 mg)。

熔点: 233-235°C

参考例 97

3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

将 4-氧代-1,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.091 g), 碘甲烷(0.47 ml), 碳酸钾(1.031 g)和 DMF(30 ml)的混合物在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加水, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤、干燥并浓缩。所得粗结晶用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物(432 mg)。

熔点: 48-50°C

参考例 98

6-氯-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

将 2-氨基-5-氯苯甲酰胺(2.387 g)和草酸二乙酯在 175°C 搅拌 6 小时。将该混合物冷却, 所得粗结晶用热 EtOH 洗涤, 得到标题化合物(2.051 g)。

熔点: 249-251°C

参考例 99

1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸

向 1-氧代-1,2-二氢异喹啉-3-羧酸甲酯(914 mg, 按 *Tetrahedron Lett.*, 1999, 40, 7935 中所述方法合成)于 THF(10 ml)-甲醇(10 ml)中的混合溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(10 ml), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用 1N 盐酸酸化, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(803 mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, s), 7.59-7.69 (1H, m), 7.79 (1H, dt, $J = 1.4 \text{ Hz}, 7.5 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 10.90 (1H, br s)。

参考例 100

2-喹啉羧酸乙酯

向 4-氯-喹啉-2-羧酸乙酯(1.128 g)和三乙胺(0.80 ml)于乙醇(8 ml)中的溶液中加入 10%钨-碳(125 mg), 并将该混合物在室温和大气压下催化还原 3 天。滤除催化剂并浓缩滤液。向剩余物中加入 10%柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物(618 mg)。

熔点: 71-74°C

参考例 101

N-(3-甲氧基苄基)-2-喹啉羧酰胺

将得自参考例 100 的 2-喹啉羧酸乙酯(136 mg), *m*-甲氧基苄基胺(190 mg)和二异丙基乙胺(0.24 ml)于甲苯(1 ml)中的溶液加热回流 7 小时。向反应混合物中加入 10%的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 干燥并浓缩。剩余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/己烷=1/2-乙酸乙酯)进行纯化, 得到标题化合物(163 mg, 83%)。

熔点: 91-93°C

参考例 102

4-甲氧基-2-喹唑啉羧酸甲酯

向 4-氯-喹唑啉-2-羧酸乙酯(985 mg)于甲醇(10 ml)中的溶液中加入 28% 甲醇钠-甲醇溶液(4.05 g)。将反应混合物加热回流 4 小时。冷却之后,加入 10%的柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤,干燥并浓缩。所得粗结晶用二异丙醚洗涤,得到标题化合物(169 mg, 19%)。

熔点: 129-130°C

参考例 103

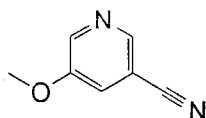
4-甲氧基-N-(3-甲氧基苄基)-2-喹唑啉羧酰胺

将得自参考例 102 的 4-甲氧基-2-喹唑啉羧酸甲酯(60 mg), m-甲氧基苄基胺(172 mg)和二异丙基乙胺(0.05 ml)于甲苯(2 ml)中溶液加热回流 16 小时。向反应混合物中加入 10%的柠檬酸水溶液,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,干燥并浓缩。剩余物通过硅胶色谱(乙酸乙酯/己烷=1/2-乙酸乙酯)进行纯化,得到标题化合物(60 mg, 67%)。

熔点: 129-130°C

参考例 104

5-(甲氧基)吡啶-3-腈



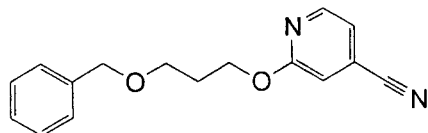
将 3,5-二溴吡啶(3.0 g, 12.6 mmol)和甲醇钠(3.4 g, 62.9 mmol)于 DMF(20 mL)中的悬浮液在室温下搅拌 15 小时,并在减压下蒸发溶剂。浓缩的剩余物用乙酸乙酯和水萃取。有机层用饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(2%-20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到 3-溴-5-(甲氧基)吡啶,其为白色粉末(1.25 g, 53%)。将所得 3-溴-5-(甲氧基)吡啶(500 mg, 2.659 mmol), 氰化锌(187 mg, 1.59 mmol)和四(三苯基磷)钼(154 mg, 0.133 mmol)于 DMF 中的悬浮液在微波反应装置中于 80°C 下反应 10 分钟,然后于 120°C 反应 10 分钟。将该混合物冷却至室温,并在减压下蒸发溶剂。浓缩的剩余物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将所得剩余物通过硅胶柱色谱(2%-30%乙酸乙

酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(300 mg, 84%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.91 (3H, s), 7.40 (1H, dd, $J=2.8$, 1.7 Hz), 8.49 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.51 (1H, d, $J=3.0$ Hz)。

参考例 105

2-({3-[(苯基甲基)氧]丙基}氧基)吡啶-4-腈

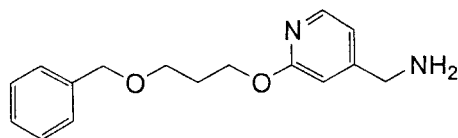


按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和 3-[(苯基甲基)氧]丙-1-醇, 得到标题化合物, 其为白色粉末(6.27 g, 65%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.04-2.14 (2H, m), 3.63 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 4.45 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.52 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=5.1$, 1.3 Hz), 7.27-7.34 (5H, m), 8.28 (1H, d, $J=5.1$ Hz)。

参考例 106

{[2-({3-[(苯基甲基)氧]丙基}氧基)吡啶-4-基]甲基}胺

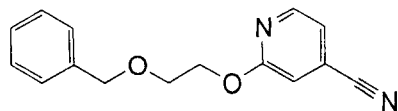


按与参考例 31 类似的方法, 由参考例 105 的 2-({3-[(苯基甲基)氧]丙基}氧基)吡啶-4-腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(1.89 g, 62%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (2H, s), 2.04-2.14 (2H, m), 3.65 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.84 (2H, s), 4.41 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 4.52 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.81 (1H, dd, $J=5.3$, 1.3 Hz), 7.23-7.36 (5H, m), 8.08 (1H, d, $J=5.3$ Hz)。

参考例 107

2-({2-[(苯基甲基)氧]乙基}氧基)吡啶-4-腈



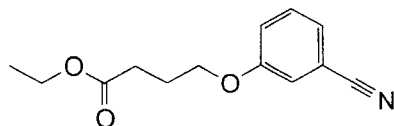
按与参考例 28 类似的方法, 由 2-氯吡啶-4-腈和 2-[(苯基甲基)氧]乙醇,

得到标题化合物, 其为黄色的油状物(11.8 g, 64%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.79-3.86 (2H, m), 4.50-4.56 (2H, m), 4.61 (2H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.27-7.40 (5H, m), 8.27 (1H, d, $J = 5.3$ Hz)。

参考例 108

4-[(3-氰基苯基)氧]丁酸乙酯

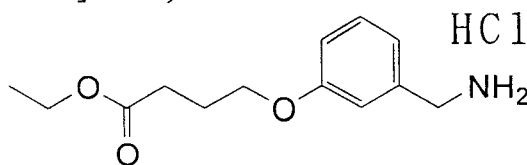


按与参考例 84 类似的方法, 由 3-羟基苄腈和 4-羟基丁酸乙酯, 得到标题化合物, 其为白色粉末(10.3 g, 99%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.13 (2H, tt, $J = 6.7$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.08-7.16 (2H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.32-7.40 (1H, m)。

参考例 109

4-[[3-(氨基甲基)苯基]氧基]丁酸乙酯盐酸盐

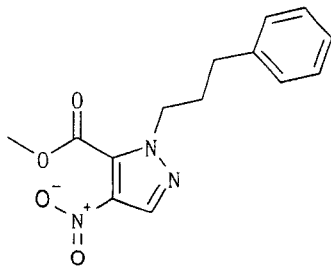


按与参考例 89 类似的方法, 由得自参考例 108 的 4-[(3-氰基苯基)氧]丁酸乙酯, 得到标题化合物, 其为白色粉末(7.79 g, 78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.98 (2H, tt, $J = 6.8$ Hz), 2.46 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.95-4.03 (4H, m), 4.07 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.31 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.26 (3H, s)。

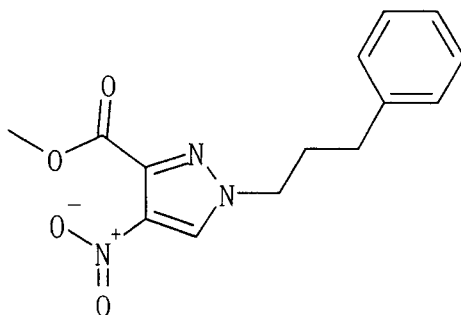
参考例 110

4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯



参考例 111

4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯



(步骤 1)

0°C 下, 将亚硫酸氯(9.2 mL)滴加到 4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸(19.77 g, 125.9 mmol)于甲醇(200 mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜并在减压下蒸发溶剂。剩余物与水混合并用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并浓缩。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到 4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(17.77 g, 82%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 4.06 (3H, s), 8.50 (1H, s)。

(步骤 2)

将 4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(3.587 g, 21.0 mmol), (3-溴丙基)苯(4.178 g, 21.0 mmol)和碳酸钾(2.940 g, 21.3 mmol)加到丙酮(100 mL)中。将反应混合物加热回流 3 小时。冷却之后, 加入水和乙酸乙酯, 并分出有机层。该有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯-己烷)进行分离, 得到 4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1.83 g)和 4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(3.76 g)。

4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

油状物

^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.16-2.28 (2H, m), 2.65 (2H, t, J =

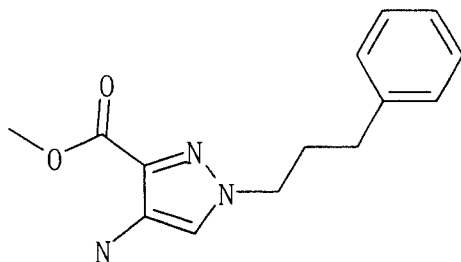
7.5 Hz), 3.96 (3H, s), 4.27 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.14-7.34 (5H, m), 8.04 (1H, s)。

4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

熔点: 80-82°C

参考例 112

4-氨基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯

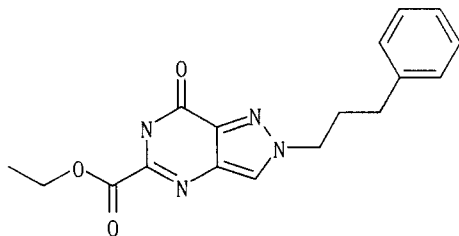


向得自参考例 111 的 4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(638 mg, 2.21 mmol)于甲醇(10 ml)和乙酸乙酯(5 ml)中的溶液中加入 10%钨-碳(0.20 g), 以在氢气氛(1 atm)和室温下进行催化还原过夜。滤除催化剂并减压浓缩滤液。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(564 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.11-2.27 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.23-7.35 (5H, m)。

参考例 113

7-氧代-2-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯



得自参考例 112 的 4-氨基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(421 mg, 1.62 mmol)和氰基甲酸乙酯(177 mg, 1.79 mmol)加到 1N 氯化氢-乙酸(10 ml)中, 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 4.5 小时。冷却之后, 加水, 滤集沉淀的粗结晶, 并用水和二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(289 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.30-2.41 (2H,

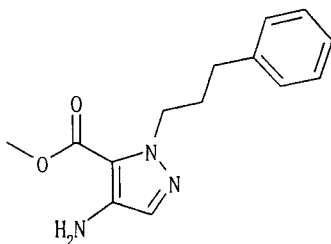
m, $J = 7.2, 7.2, 7.2, 7.2$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.53 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.15 (5H, s), 7.99 (1H, s), 9.77 (1H, s)。

分析计算 $C_{17}H_{18}N_4O_3$: C, 62.57; H, 5.56; N, 17.17。测量值: C, 62.36; H, 5.59; N, 17.17。

熔点: 195-197°C

参考例 114

4-氨基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

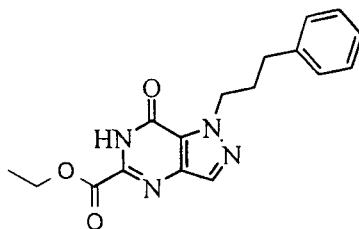


向得自参考例 110 的 4-硝基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1.117 g, 3.86 mmol)于甲醇(20 ml)-乙酸乙酯(10 ml)中的混合溶液中加入 10%钨-碳(0.428 g), 以在室温和氢气氛(1 atm)下进行催化还原 8 小时。滤除催化剂, 并减压浓缩滤液。所得粗结晶用二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(1.280 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.15 (2H, m), 2.62 (2H, t), 3.86 (3H, s), 4.10 (2H, s), 4.44 (2H, t), 7.15-7.20 (2H, m), 7.23-7.30 (3H, m)。

参考例 115

7-氧代-1-(3-苯基丙基)-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯



将得自参考例 114 的 4-氨基-1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(1280 mg, 4.94 mmol)和氰基甲酸乙酯(549 mg, 5.54 mmol)加到 1N 氯化氢-乙酸(30 ml)中, 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 5 小时。冷却之后, 加水, 滤集沉淀的粗结晶并用水、乙醇和二异丙醚洗涤, 得到标题化合物(1.031 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.09-2.19 (2H,

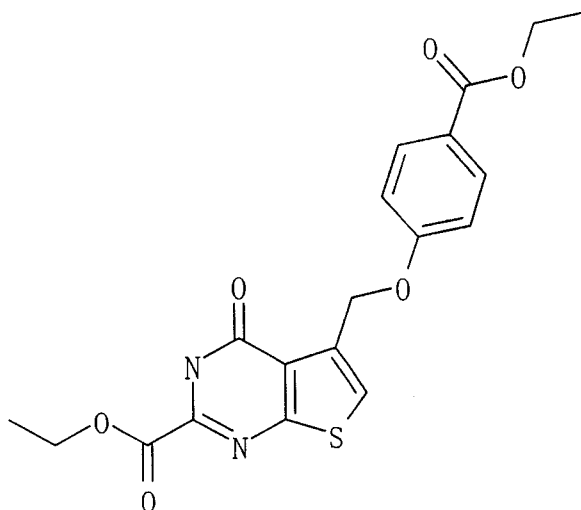
m), 2.51-2.58 (2H, m), 4.34 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 8.18 (1H, s), 12.66 (1H, s)。

分析计算 $C_{17}H_{18}N_4O_3$: C, 62.57; H, 5.56; N, 17.17。测量值: C, 62.44; H, 5.57; N, 17.2。

熔点: 180-182°C

参考例 116

5-{[4-(乙氧基羰基)苯氧基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

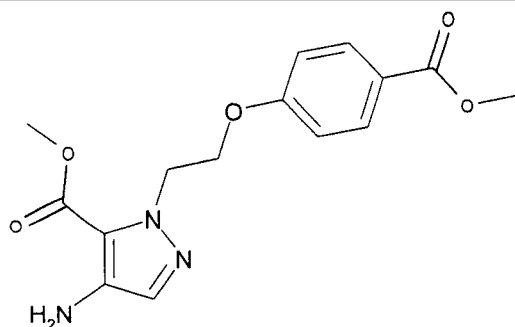


0°C 下, 向 60% 的油-氢化钠(0.276 g, 11.5 mmol)于 THF(10 ml)中的悬浮液中, 滴加得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.500 g, 4.73 mmol)和 p-羟基苯甲酸乙酯(0.865 g, 5.21 mmol)于 THF(30 ml)中溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 加入 10% 的柠檬酸水溶液, 并将该混合物用 THF/乙酸乙酯萃取。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。所得粗结晶用乙酸乙酯-己烷(1/1)的混合溶液洗涤, 得到标题化合物(820 mg)。

熔点: 205-208°C

参考例 117

4-氨基-1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-1H-吡唑-5-羧酸甲酯



(步骤 1)

将得自参考例 110 步骤 1 的 4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(5.37 g, 31.4 mmol), 4-[(2-溴乙基)氧]苯甲酸甲酯(8.15 g, 31.5 mmol)和碳酸钾(4.37 g, 31.6 mmol)加到丙酮(150 ml)中。将反应混合物加热回流 4 小时。冷却之后, 加入水和乙酸乙酯/THF 的混合溶液以分出有机层。有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。所得固体用己烷洗涤, 得到 1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯和 1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的混合物(7.42 g)。

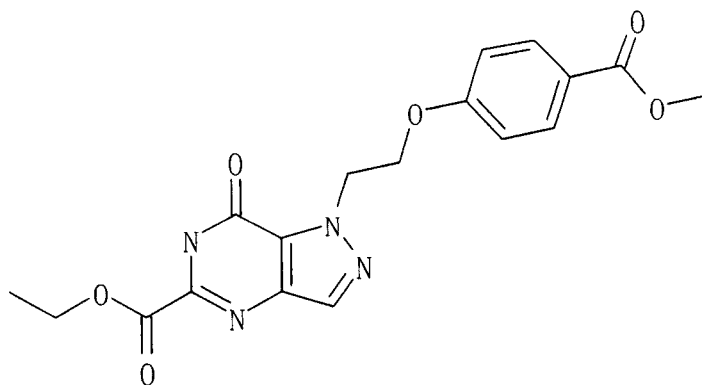
(步骤 2)

向 1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-5-羧酸甲酯和 1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-4-硝基-1H-吡唑-3-羧酸甲酯的混合物(7.42 g)于 THF(200 ml)-甲醇(100 ml)中的混合溶液中加入 10%钨-碳(1.17 g), 以在室温和氢气氛下进行催化还原过夜。滤除催化剂, 并减压浓缩滤液。滤除沉淀的 4-氨基-1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(3.62 g), 并浓缩滤液。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 得到标题化合物(2.18 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.33-4.40 (2H, m), 4.44-4.51 (2H, m), 6.85-6.91 (2H, m), 7.15 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m)。

参考例 118

1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-7-氧代-6,7-二氢-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯



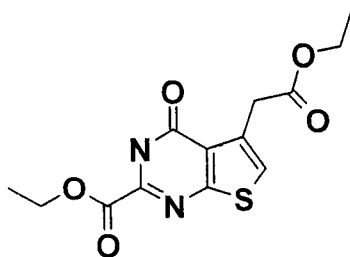
将得自参考例 117 的 4-氨基-1-[2-({4-[(甲氧基)羰基]苯基}氧基)乙基]-1H-吡唑-5-羧酸甲酯(2.180 g, 6.83 mmol)和氰基甲酸乙酯(811 mg, 8.18 mmol)加到 1N 氯化氢-乙酸(40 ml)中,并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 4 小时。冷却之后,加入乙醚,滤集沉淀的粗结晶,并用乙醚洗涤,得到标题化合物(1.793 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.49-4.59 (4H, m), 5.09 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.13 (1H, s), 9.99 (1H, s)。

熔点: 194-196°C

参考例 119

5-(2-乙氧基-2-氧代乙基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



将 2-氨基-4-[2-(乙氧基)-2-氧代乙基]噻吩-3-羧酸乙酯(按 *Monatshefte Chemie*, 132, 279 (2001)中所述方法合成, 2.197 g, 8.538 mmol)和氰基甲酸乙酯(1.017 g, 10.0 mmol)加到 1N 氯化氢-乙酸(50 ml)直接,并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 5 小时。冷却之后,加入乙醚,滤集沉淀的固体,并将其溶解于乙醇(100 ml)中。在 0°C 下,向该溶液中加入亚硫酰氯(0.3 ml, 4.1 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。在减压下蒸发溶剂,所得粗结晶用乙酸乙酯洗涤,得到标题化合物(1.026 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.34 (3H,

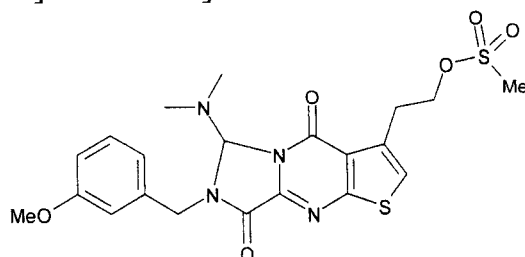
t, $J = 7.1$ Hz), 3.98 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.58 (1H, s), 12.79 (1H, s)。

分析计算 $C_{13}H_{14}N_2O_5S \cdot 0.5H_2O$: C, 48.90; H, 4.73; N, 8.77。测量值: C, 49.2; H, 4.64; N, 9.25。

熔点: 182-184°C

参考例 120

甲磺酸 2-[6-(二甲基氨基)-7-(3-甲氧基苄基)-4,8-二氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酯

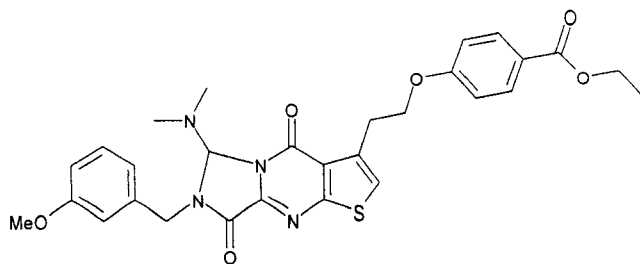


0°C 下, 向草酰氯(0.11 ml, 1.2 mmol)于 THF(10 ml)中的溶液中加入 DMF(0.1 ml, 1.3 mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 30 分钟, 并在室温下加入得自实施例 255 的[3-(甲氧基)苄基]甲基 5-{2-[(甲基磺酰基)氧]乙基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(0.213 g, 0.49 mmol)于 THF(10 ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 并加水。将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 干燥并减压浓缩。剩余物通过硅胶色谱纯化, 得到标题化合物(0.164 g)。

^1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.47 (6H, s), 2.94 (3H, s), 3.34-3.59 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.04-4.18 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 5.26 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.84-6.94 (3H, m), 7.21-7.32 (2H, m)。

参考例 121

4-{2-[6-(二甲基氨基)-7-(3-甲氧基苄基)-4,8-二氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙氧基}苯甲酸乙酯

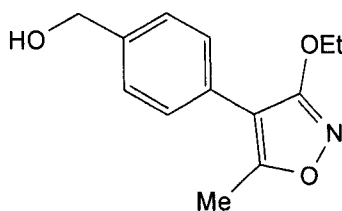


将得自参考例 120 的甲磺酸 2-(6-(二甲基氨基)-7-{[3-(甲氧基)苯基]甲基}-4,8-二氧代-4,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)乙酯(0.155 g, 0.31 mmol), p-羟基苯甲酸乙酯(0.059 g, 0.35 mmol)和碳酸钾(0.052 g, 0.38 mmol)加到 DMF(10 ml)中。将反应混合物在 80°C 下搅拌 1 小时并使之冷却。向反应混合物中加水,并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。所得剩余物通过硅胶色谱进行纯化,得到标题化合物(0.103 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.48 (6H, s), 3.41-3.59 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.24-4.38 (4H, m), 5.26 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.98 (1H, s), 6.85-6.94 (5H, m), 7.22 (1H, s), 7.25-7.31 (1H, m), 7.93-7.99 (2H, m)。

参考例 122

{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}甲醇

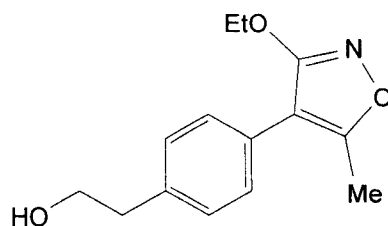


向 3-(乙氧基)-4-碘-5-甲基异噁唑(0.900 g, 3.56 mmol, 按 Tetrahedron, 2001, 57, 2195 中所述方法合成)于 DMA(10 mL)中的溶液中加入二(三苯基膦)二氯化钨(II)(0.125 g, 0.178 mmol), 将该混合物在氮气氛下搅拌 15 分钟。加入水(10 mL)、碳酸氢钠(0.897 g, 10.7 mmol)和[4-(羟基甲基)苯基]硼酸(0.810 g, 5.34 mmol), 并将该混合物在 80°C 和氮气氛下加热搅拌 15 小时。使该混合物冷却至室温,并分配于乙醚和水之间。有机层用 1N 氢氧化钠水溶液、水和饱和盐水洗涤,并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂,浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(33%乙酸乙酯/己烷)进行纯化,得到标题化合物,其为棕色粉末(798 mg, 96%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.71 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 2.45 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 4.73 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 7.43 (4H, bs)。

参考例 123

2-{4-[3-(乙氧基)-5-甲基异噁唑-4-基]苯基}乙醇



(步骤 1)

-78°C 下, 向 2-(4-溴苯基)乙醇(3.00 g, 14.9 mmol)于 THF(60 mL)中的溶液中加入 1.6 M 的丁基锂/己烷溶液(23.3 mL, 37.3 mmol), 并将该混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物再次冷却至 -78°C, 并加入三异丙基硼酸(7.02 g, 37.3 mmol)。将该混合物逐步地加热至室温。加入饱和的氯化铵水溶液(150 mL), 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(67-100%乙酸乙酯/己烷-9%甲醇/乙酸乙酯)进行纯化, 得到[4-(2-羟基乙基)苯基]硼酸, 其为无色的无定形物(925 mg, 37%)。

(步骤 2)

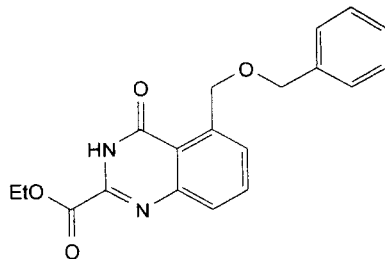
向 3-(乙氧基)-4-碘-5-甲基异噁唑(0.864 g, 3.41 mmol, 据 Tetrahedron, 2001, 57, 2195 中所述方法合成)于 DMA(15 mL)中的溶液中加入二(三苯基膦)二氯化钨(II)(0.120 g, 0.171 mmol), 并将该混合物在氮气氛下搅拌 15 分钟。加入水(10 mL)、碳酸氢钠(0.859 g, 10.2 mmol)和上述的[4-(2-羟基乙基)苯基]硼酸(0.850 g, 5.12 mmol), 并将该混合物在 80°C 和氩气氛下加热搅拌 15 小时。将该混合物冷却至室温, 并分配于乙醚和水之间。有机层用 1N 氢氧化钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱 (33%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(770 mg, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.40-1.47 (1H,

m), 2.44 (3H, s), 2.90 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.37 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m)。

参考例 124

4-氧代-5-[[[(苯基甲基)氧]甲基]-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯



(步骤 1)

0°C 下, 向得自参考例 17 的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯 (1.50 g, 6.46 mmol) 于 DMF (30 mL) 中的溶液中加入 60% 氢化钠 (284 mg, 7.10 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。将该混合物再次冷却至 0°C, 并在 0°C 下加入 {2-[(氯甲基)氧]乙基}(三甲基)硅烷 (1.25 mL, 7.10 mmol), 且将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱 (17-50% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 得到 5-甲基-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基)甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯, 其为淡黄色油状物 (1.80 g, 77%)。

(步骤 2)

向 5-甲基-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基)甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯 (1.70 g, 4.69 mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (918 mg, 5.16 mmol) 于氯仿 (30 mL) 中的悬浮液中加入 2,2'-偶氮二(异丁腈) (38 mg, 234 μ mol), 并将该混合物加热回流 3 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用饱和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 将浓缩的剩余物悬浮于乙醚中, 并滤集沉淀的固体。所得固体通过硅胶柱色谱 (17% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化, 得到 5-(溴甲基)-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基)甲基-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯, 其为淡黄色油状物 (819 mg, 40%)。

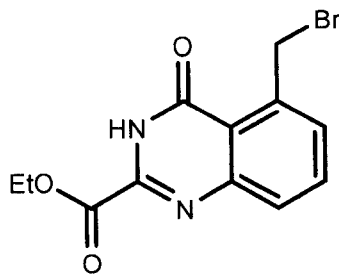
(步骤 3)

向苄醇(108 mg, 0.996 mmol)于 THF(2 mL)中的溶液中加入 60%氢化钠(36.0 mg, 0.906 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。向该悬浮液中加入 5-(溴甲基)-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(200 mg, 0.453 mmol)于 THF(3 mL)中的溶液, 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。加入饱和的氯化铵, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到 4-氧代-5-[(苯基甲基)氧]甲基}-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯, 其为黄色的油状物(220 mg)。0°C 下, 向所得黄色油状物(200 mg)于二氯甲烷(8 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2 mL), 并将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后在室温下搅拌 2 小时。在减压下从反应混合物蒸出溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱 (33%-100%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(42 mg, 27%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.57 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.76 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.30-7.46 (5H, m), 7.78-7.86 (2H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 9.92 (1H, bs)。

参考例 125

5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

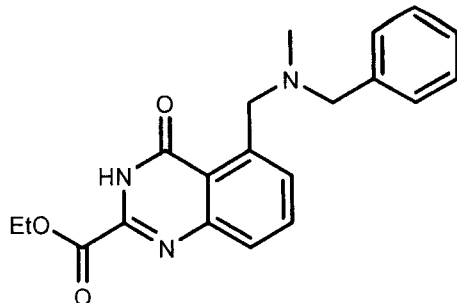


向得自参考例 17 的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(3.00 g, 12.9 mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(2.53 g, 14.2 mmol)于氯仿(60 mL)中的悬浮液中加入 2,2'-偶氮二(异丁腈)(106 mg, 645 μmol), 并将该混合物加热回流 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 向浓缩的剩余物中加入乙酸乙酯, 滤集沉淀的固体, 并用乙酸乙酯洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.17 g, 79%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.39 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 5.38 (2H, s), 7.67-7.69 (1H, m), 7.77-7.87 (2H, m), 12.66 (1H, bs)。

参考例 126

5-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯

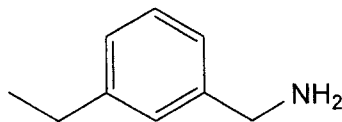


0°C 下, 向得自参考例 125 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(300 mg, 0.964 mmol)于 THF(6 mL)-DMF(2mL)中的悬浮液中加入吡啶(0.078 mL, 0.964 mmol)和 N-甲基-1-苯基甲胺(117 mg, 0.964 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸(2 mL)和水, 并将该混合物用乙酸乙酯洗涤。向水层中加入 1N 氢氧化钠水溶液(4 mL), 并用乙酸乙酯萃取目标产物。有机层通过无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发溶剂。向浓缩的剩余物中加入乙醚, 并滤集沉淀的固体, 得到标题化合物, 其为白色粉末(200 mg, 59%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.67 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 2.50 (3H, s), 3.99 (2H, bs), 4.58 (2H, s), 4.69 (2H, q, *J* = 6.9 Hz), 7.56-7.71 (5H, m), 8.02 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.13-8.22 (2H, m), 12.69 (1H, bs)。

参考例 127

1-(3-乙基苯基)甲胺

**(步骤 1)**

将 1-溴-3-乙基苯(2.00 g, 10.8 mmol), 氰化锌(698 mg, 5.94 mmol)和四(三苯基膦)钯(624 mg, 0.540 mmol)于 DMF(20 mL)中的悬浮液在 80°C 和氩气氛下搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向浓缩的剩余物中加入乙醇。滤除不溶物并浓缩滤液, 得到 3-乙基苄腈, 其为棕色的油状物(1.07 g, 76%)。

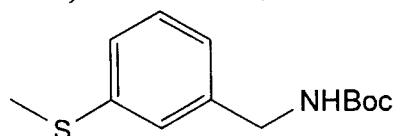
(步骤 2)

按类似于参考例 85 的方法, 由参考例 127 步骤 1 的 3-乙基苄腈, 得到标题化合物, 其为浅绿色油状物(400 mg, 39%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.18 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.58 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 3.20-3.35 (4H, m), 6.99-7.66 (4H, m)。

参考例 128

{[3-(甲基硫基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

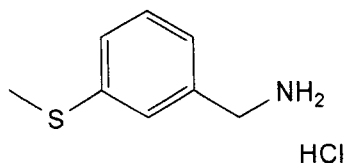


向 [3-(甲基硫基)苯基]乙酸(6.81 g, 37.4 mmol)于甲苯(120 mL)中的溶液中加入三乙胺(3.97 g, 39.2 mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(10.8 g, 39.2 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 90°C 加热 1 小时。向反应混合物中加入 2-甲基-2-丙醇(71.5 mL, 747 mmol), 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 3 天。将反应混合物减压浓缩, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(14%- 17% 乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(5.00 g, 53%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.48 (3H, s), 4.28 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.82 (1H, bs), 7.02-7.28 (4H, m)。

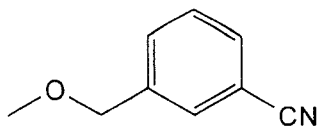
参考例 129

1-[3-(甲基硫基)苯基]甲胺盐酸盐



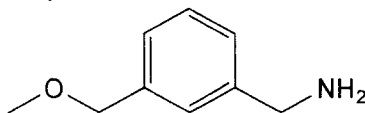
向得自参考例 128 的 {[3-(甲基硫基)苯基]甲基}氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(4.90 g, 19.3 mmol)于乙酸乙酯(25 mL)中的溶液中加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(19.3 mL, 77.4 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。加入乙醚(50 mL), 滤集沉淀的固体, 并用乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为白色粉末(3.33 g, 91%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.50 (3H, s), 3.99 (2H, s), 7.27-7.23 (2H, m), 7.31-7.37 (1H, m), 7.44 (1H, s), 8.45 (3H, bs)。

参考例 130**3-[(甲氧基)甲基]苄腈**

0°C 下, 向甲醇钠(3.03 g, 56.1 mmol)于甲醇(20 mL)中的悬浮液中加入 3-(溴甲基)苄腈(10.0 g, 51.0 mmol)于 THF(100mL)中的溶液, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。加入 DMF(30 mL)和甲醇钠(1.21 g, 22.4 mmol), 并将该混合物在室温下再次搅拌 8 小时。减压蒸发 THF 和甲醇, 并将浓缩的剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用水(3 次)和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(7.04 g, 94%)。

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 3.42 (3H, s), 4.48 (2H, s), 7.41-7.49 (1H, m), 7.54-7.64 (3H, m)。

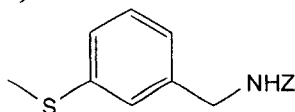
参考例 131**1-{3-[(甲氧基)甲基]苯基}甲胺**

室温下, 向氢化铝锂(2.90 g, 61.2 mmol)于乙醚(70 mL)中的悬浮液中加入得自参考例 130 的 3-[(甲氧基)甲基]苄腈(6.00 g, 40.8 mmol)于乙醚(50 mL)中的溶液, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后加热回流 1 小时。再次加入氢化铝锂(1.00 g, 21.1 mmol), 并将该混合物加热回流 1 小时。待冷却至 0°C 之后, 滴加水(60 mL)和 4N 氢氧化钠水溶液(80 mL)。通过硅藻土滤除不溶物, 滤液用乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机层, 用饱和盐水洗涤并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(4.43 g, 72%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 3.40 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.19-7.36 (4H, m)。

参考例 132

{[3-(甲基硫基)苯基]甲基}氨基甲酸苯基甲酯

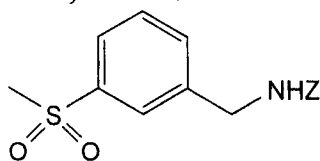


向[3-(甲基硫基)苯基]乙酸(1.00 g, 5.49 mmol)于甲苯(20 mL)中的溶液中加入三乙胺(0.583 g, 5.76 mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(1.76 g, 5.76 mmol), 将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 90°C 下加热 1 小时。将苄醇(0.653 g, 6.04 mmol)加到反应混合物中, 并将该混合物在 90°C 下加热搅拌 4 小时。将反应混合物减压浓缩, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(25%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(1.33 g, 80%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.46 (3H, s), 4.34-4.40 (2H, m), 5.14 (2H, s), 7.16-7.39 (9H, m)。

参考例 133

{[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}氨基甲酸苯基甲酯

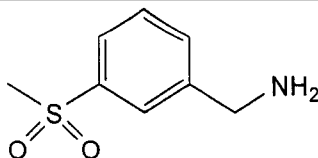


室温下, 向得自参考例 132 的 {[3-(甲基硫基)苯基]甲基}氨基甲酸苯基甲酯(0.710 g, 2.47 mmol)于氯仿(10 mL)中的溶液中加入 3-氯过苯甲酸(1.24 g, 4.94 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 并将浓缩的剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(0.540 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 3.03 (3H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 5.14 (2H, s), 5.30 (1H, m), 7.30-7.38 (5H, m), 7.52-7.57 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m)。

参考例 134

1-[3-(甲基磺酰基)苯基]甲胺

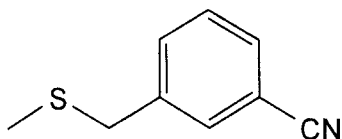


向得自参考例 133 的 {[3-(甲基磺酰基)苯基]甲基}氨基甲酸苯基甲酯 (0.490 g, 1.53 mmol) 于 MeOH (10 mL) 中的溶液中加入 10%Pd-C(200 mg), 并将该混合物在氢气氛(1 atm)和室温下搅拌 1.5 小时。滤除不溶物并浓缩滤液, 得到标题化合物, 其为无色的油状物(251 mg, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 3.06 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.54 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.93 (1H, s)。

参考例 135

3-[(甲基硫基)甲基]苄腈

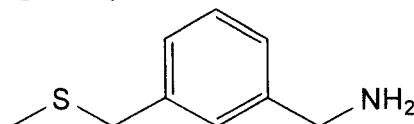


0°C 下, 向甲硫醇钠(3.75 g, 53.6 mmol)于 DMF(50 mL)中的溶液中加入 3-(溴甲基)苄腈(10.0 g, 51.0 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间, 有机层用水(3 次)和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为淡黄色油状物(8.16 g, 98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.00 (3H, s), 3.68 (2H, s), 7.43 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.54-56 (2H, m), 7.61 (1H, s)。

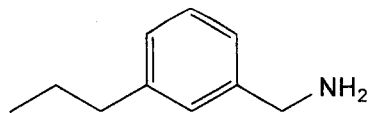
参考例 136

1-{3-[(甲基硫基)甲基]苯基}甲胺



按类似于参考来 131 的方法, 由得自参考例 135 的 3-[(甲基硫基)甲基]苄腈, 得到标题化合物, 其为黄色的油状物(3.35 g, 82%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.87 (2H, s), 7.17-7.33 (4H, m)。

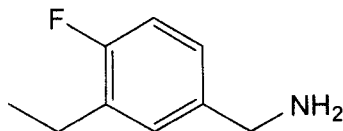
参考例 137**1-(3-丙基苯基)甲胺****(步骤 1)**

将 3-(溴甲基)苄腈(1.25 g, 6.38 mmol), 四乙基锡(3.00 g, 12.8 mmol)和四(三苯基膦)钯(148 mg, 0.128 mmol)于 HMPA (6 mL)中的悬浮液在 60°C 下搅拌 15 小时。将反应混合物分配于乙醚和水之间。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱进(20%乙酸乙酯/己烷)行纯化, 得到 3-丙基苄腈, 其为淡黄色油状物(1.25 g, 粗产物)。

(步骤 2)

按类似于参考例 131 的方法, 由 3-丙基苄腈得到标题化合物, 其为黄色的油状物(0.560 g, 两步 59%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.60-1.68 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.84 (2H, s), 7.04-7.12 (3H, m), 7.21-7.26 (1H, m)。

参考例 138**1-(3-乙基-4-氟苯基)甲胺****(步骤 1)**

将 3-溴-4-氟苄腈(0.851 g, 4.26 mmol), 四乙基锡(2.00 g, 8.51 mmol)和四(三苯基膦)钯(98.4 mg, 0.0851 mmol)于 HMPA(4 mL)中悬浮液在 60°C 搅拌 15 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 3-乙基-4-氟苄腈, 其为淡黄色油状物(1.25 g, 粗产物)。

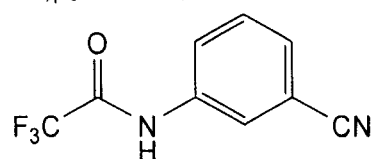
(步骤 2)

按类似于参考例 131 的方法, 由 3-乙基-4-氟苄腈得到标题化合物, 其为黄色的油状物(0.354 g, 两步 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.66 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 3.82 (2H, s), 6.91-6.99 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m)。

参考例 139

N-(3-氰基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

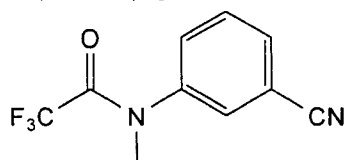


在 0°C 下, 向 3-氨基苄腈(10.0 g, 84.6 mmol)和三乙胺(23.6 mL, 169 mmol)于 THF(150 mL)中的溶液中滴加三氟乙酸酐(18.7 g, 88.9 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩。将浓缩的剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用 0.1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤, 并通过无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并向浓缩的剩余物中加入己烷。滤集沉淀的固体, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(16.8 g, 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.43 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J=8.1, 1.5$ Hz), 7.96 (1H, ddd, $J=1.5, 2.1, 8.1$ Hz), 8.10 (1H, t, $J=1.5$ Hz), 11.58 (1H, bs)。

参考例 140

N-(3-氰基苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺



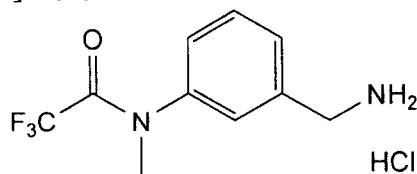
室温下, 向得自参考例 139 的 N-(3-氰基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(5.00 g, 23.3 mmol)和碘甲烷(4.97 g, 35.0 mmol)于 DMF(50 mL)中的溶液中加入碳酸钾(6.45 g, 46.7 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和 1N 盐酸之间分配。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并通过无水

硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 并将己烷-二异丙醚加到浓缩的剩余物中。滤集沉淀的固体, 得到标题化合物, 其为浅棕色粉末(4.70 g, 88%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.30 (3H, s), 7.72 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.10 (1H, s)。

参考例 141

N-[3-(氨基甲基)苯基]-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺盐酸盐

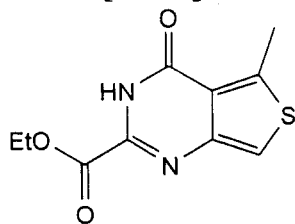


向得自参考例 140 的 N-(3-氰基苯基)-2,2,2-三氟-N-甲基乙酰胺(2.00 g, 8.77 mmol)和乙酸(0.502 mL, 8.77 mmol)于 THF(20 mL)- MeOH (20 mL)中的溶液中加入 10%Pd-C (2.00 g), 并将该混合物在氢气氛(1 atm)和室温下搅拌 2 小时。滤除不溶物, 浓缩滤液, 并将其再次溶解于乙酸乙酯。滴加 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(3.5 mL)和乙醚, 并滤集沉淀的固体, 得到标题化合物, 其为白色粉末(800 mg, 34%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.29 (3H, s), 4.06 (2H, q, $J = 5.4$ Hz), 7.44-7.60 (4H, m), 8.46 (3H, bs)。

参考例 142

5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

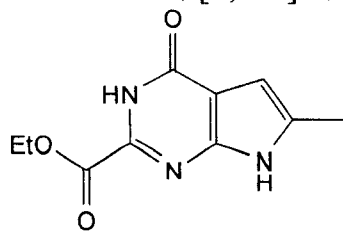


按类似于参考例 22 步骤 2 的方法, 由 4-氨基-2-甲基噻吩-3-羧酸甲酯盐酸盐(按 *Synth. Commun.*, 2002, 32(16), 2565 中所述方法合成), 得到标题化合物, 其为蓝色的粉末(1.48 g, 68%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.33 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.88 (3H, s), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.79 (1H, s), 11.72 (1H, bs)。

参考例 143

6-甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

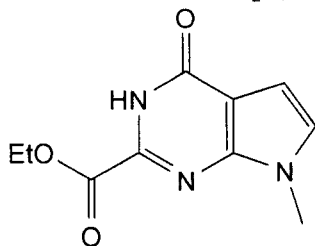


按类似于参考例 22 步骤 2 的方法, 由 2-氨基-5-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(按 *J. Heterocyclic. Chem.*, 1986, 23, 1555 中所述方法合成), 得到标题化合物, 其为白色粉末(650 mg, 50%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.31 (3H, s), 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.26 (1H, s), 11.97 (1H, bs), 12.12 (1H, bs)。

参考例 144

6,7-二甲基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

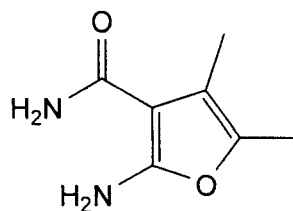


按类似于参考例 22 步骤 2 的方法, 由 2-氨基-1,5-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(按 *J. Heterocyclic. Chem.*, 1986, 23, 1555 中所述方法合成), 得到标题化合物, 其为白色粉末(180 mg, 26%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.34 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.36 (3H, s), 3.66 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.37 (1H, s), 12.06 (1H, bs)。

参考例 145

2-氨基-4,5-二甲基呋喃-3-羧酰胺



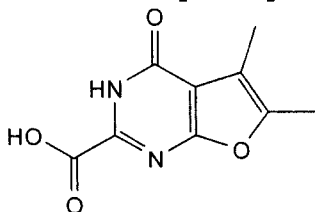
将按 *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1970, 43, 3290 中所述方法合成的 2-氨基-4,5-二甲基呋喃-3-腈(4.50 g, 33.1 mmol)加到浓硫酸(20 mL)中, 并将反应混合物在 60°C 下加热搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至 0°C , 小心地加入碎冰(40

g), 并滴加 28% 氨水(45 mL), 以将该混合物调节至 pH 9。滤集沉淀的固体, 用水和乙醇洗涤并减压干燥, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(3.71 g, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.98 (3H, s), 2.03 (3H, s), 6.30 (2H, bs), 6.51 (2H, bs)。

参考例 146

5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢呋喃并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸

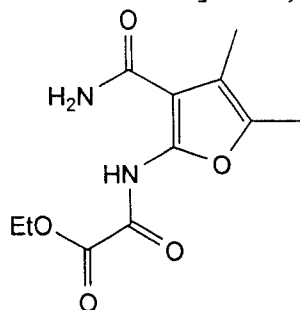


0°C 下, 向得自参考例 145 的 2-氨基-4,5-二甲基呋喃-3-羧酰胺(1.50 g, 10.7 mmol)和草酸二乙酯(6.26 g, 42.8 mmol)于乙醇(70 mL)中的悬浮液中加入乙醇钠(18.2 g, 53.5 mmol), 并将该混合物加热回流 5 小时。再次加入乙醇钠(9.10 g, 26.7 mmol), 并将该混合物加热回流 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 并倒入冷却至 0°C 的 1N 盐酸中。在减压下蒸发乙醇, 滤集沉淀的固体, 用水洗涤并干燥, 得到标题化合物, 其为棕色粉末(1.67 g, 75%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.07 (3H, s), 2.15 (3H, s), 11.21 (1H, bs), 12.67 (1H, bs)。

参考例 147

{[3-(氨基羰基)-4,5-二甲基呋喃-2-基]氨基}(氧代)乙酸乙酯



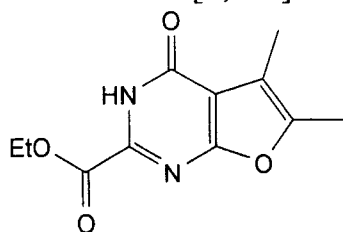
0°C 下, 向得自参考例 146 的 5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢呋喃并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(500 mg, 2.40 mmol)和 DMF(0.1 mL)于 THF(10 mL)中的悬浮液中滴加草酰氯(457 mg, 3.60 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向浓缩的剩余物中加入乙醇(5 mL)和 THF(5 mL)。进一步滴加吡啶(0.291 mL, 3.60 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时,

然后在 50°C 下加热 15 小时。将反应混合物减压浓缩，并将浓缩的剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。有机层用饱和盐水洗涤，并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂，将乙醚-乙醇加到浓缩的剩余物中。滤集沉淀的固体，得到标题化合物，其为黄色粉末(297 mg, 49%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.29 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.02 (3H, s), 2.16 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.85-7.38 (2H, m), 11.17 (1H, bs)。

参考例 148

5,6-二甲基-4-氧代-3,4-二氢呋喃并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

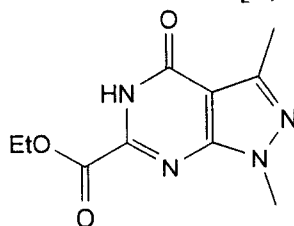


向得自参考例 147 的{[3-(氨基羰基)-4,5-二甲基呋喃-2-基]氨基}(氧代)乙酸乙酯(280 mg, 1.10 mmol)于甲苯(20 mL)中的悬浮液中加入 *p*-甲苯磺酸一水合物(105 mg, 0.550 mmol)，并将该混合物加热回流 4 小时。将反应混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤，用硫酸钠干燥并减压浓缩。在减压下蒸发溶剂，所得浓缩剩余物用乙醇重结晶，得到标题化合物，其为淡黄色粉末(150 mg, 58%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.33 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.35 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 12.81 (1H, bs)。

参考例 149

1,3-二甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸乙酯



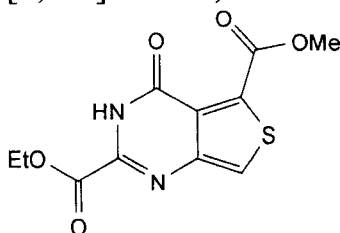
0°C 下，向按 J. Org. Chem., 1956, 21, 1240 中所述方法合成的 5-氨基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺(3.00 g, 19.5 mmol)和草酸二乙酯(11.4 g, 77.8 mmol)于乙醇(500 mL)中的溶液中加入乙醇钠(33.1 g, 97.3 mmol)，并将该混合物

加热回流 18 小时。使反应混合物冷却至室温并倒入冷却至 0°C 的 1N 盐酸(约 100 mL)中。在减压下蒸发乙醇, 滤集沉淀的固体, 并用水和乙醇洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(2.52 g, 55%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.44 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 12.40 (1H, bs)。

参考例 150

4-氧代-3,4-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2,5-二羧酸 2-乙基酯 5-甲基酯

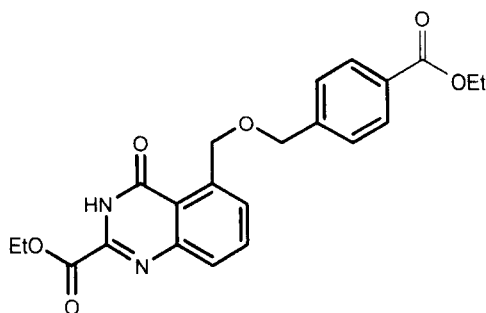


按类似于参考例 22 步骤 2 的方法, 由 4-氨基噻吩-2,3-二羧酸二甲酯盐酸盐(按 *Synth. Commun.*, 2002, 32(16), 2565 中所述方法合成), 得到标题化合物, 其为白色粉末(707 mg, 54%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 4.37 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 8.41 (1H, s)。

参考例 151

5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯



(步骤 1)

0°C 下, 向得自参考例 124 步骤 2 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基)甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(1.00 g, 2.26 mmol)和 4-(羟基甲基)苯甲酸乙酯(408 mg, 2.26 mmol)于 THF(20 mL)中的溶液中, 加入 60%氢化钠(99.4 mg, 2.49 mmol)于 THF(10 mL)中的悬浮液, 并将该混合

物在 0°C 下搅拌 1 小时, 且在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入饱和的氯化铵, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在减压下蒸发溶剂, 浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(11% 乙酸乙酯/己烷)进行纯化, 得到 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯, 其为无色的油状物(310 mg, 25%)。

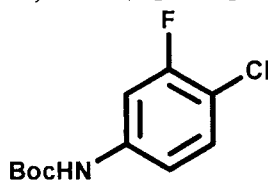
(步骤 2)

0°C 下, 向 5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3-([2-(三甲基甲硅烷基)乙基]氧基}甲基)-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯(310 mg, 0.573 mmol)于二氯甲烷(8 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(2 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。在减压下从反应混合物中蒸发溶剂, 浓缩的剩余物用乙醚结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(211 mg, 90%)。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.30-1.38 (6H, m), 4.28-4.42 (4H, m), 4.81 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.57 (2H, d, *J* = 7.8 Hz), 7.72-7.74 (1H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 7.98 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 12.55 (1H, bs)。

参考例 152

(4-氯-3-氟苯基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯

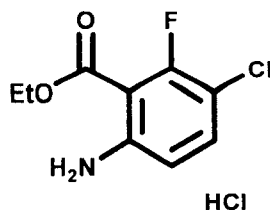


将 4-氯-3-氟苯胺(9.90 g, 68.0 mmol)和焦碳酸二(1,1-二甲基乙基)酯(16.3 g, 74.8 mmol)于 THF(100 mL)中的溶液在 60°C 加热搅拌 15 小时。再次加入焦碳酸二(1,1-二甲基乙基)酯(4.75 g, 21.8 mmol), 并将该混合物在 60°C 进一步加热搅拌 3 天。将反应混合物减压浓缩, 并用己烷结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(11.8 g, 71%)。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.48 (9H, s), 7.24 (1H, ddd, *J* = 8.9, 2.4, 0.9 Hz), 7.45 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.56 (1H, dd, *J* = 12.2, 2.3 Hz), 9.73 (1H, s)。

参考例 153

6-氨基-3-氯-2-氟苯甲酸乙酯盐酸盐

**(步骤 1)**

-78°C 下, 向得自参考例 152 的(4-氯-3-氟苯基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(10.0 g, 40.7 mmol)于 THF(150 mL)中的溶液中滴加正丁基锂(1.6 M 己烷溶液, 56 mL, 89.5 mmol), 并将该混合物在-78°C 搅拌 4 小时。向反应混合物中加入氯碳酸乙酯(4.64 g, 42.7 mmol), 并将该混合物在-78°C 搅拌 1 小时。加入饱和的氯化铵水溶液(150 mL), 并将该混合物分配于乙酸乙酯和水之间。有机层用饱和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩, 得到 3-氯-6-({[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基}氨基)-2-氟苯甲酸乙酯, 其为淡黄色粉末(12.8 g)。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 1.45 (9H, s), 4.27 (2H, q, *J*=7.2 Hz), 7.35 (1H, dd, *J*=9.0, 1.5 Hz), 7.64 - 7.72 (1H, m), 9.58 (1H, s)。

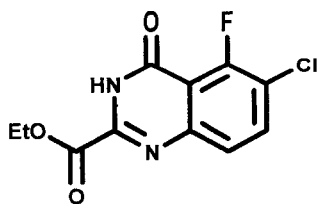
(步骤 2)

将 3-氯-6-({[(1,1-二甲基乙基)氧]羰基}氨基)-2-氟苯甲酸乙酯(12.8 g)溶解于乙酸乙酯(20 mL), 加入 4N 氯化氢-乙酸乙酯溶液(70 mL), 并将该混合物在室温下搅拌 4 小时。将乙醚(70 mL)加到反应混合物中, 并滤集沉淀的固体。该固体用乙醚洗涤, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(8.40 g, 两步 81%)。

¹H-NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1.29 (3H, t, *J*=7.2 Hz), 4.30 (2H, q, *J*=7.1 Hz), 6.48 (3H, s), 6.63 (1H, dd, *J*=9.1, 1.6 Hz), 7.34 (1H, dd, *J*=9.0, 8.1 Hz)。

参考例 154

6-氯-5-氟-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-2-羧酸乙酯



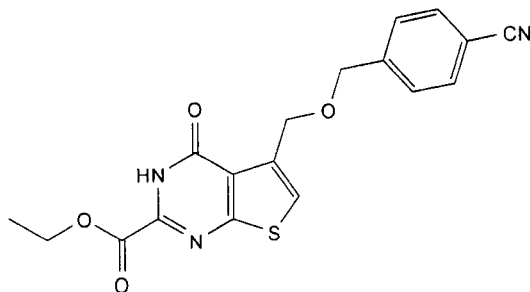
将得自参考例 153 的 6-氨基-3-氯-2-氟苯甲酸乙酯盐酸盐(5.00 g, 19.7 mmol)悬浮于 1N 氯化氢-乙酸溶液(100 mL)中, 加入氰基甲酸乙酯(2.92 g, 29.5 mmol), 并将该混合物在 80°C 下加热搅拌 4 小时。将该混合物冷却至室温, 加入乙醚(50 mL), 并滤集沉淀的固体。用乙醇和乙醚洗涤该固体, 得到标题化合物, 其为白色粉末(4.81 g, 90%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6)

δ : 1.35 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.38 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J=8.9$, 1.5 Hz), 8.03 (1H, dd, $J=8.9$, 7.5 Hz), 12.86 (1H, s)。

参考例 155

5-({[(4-氰基苯基)甲基]氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



向 4-(羟基甲基)苄腈(176 mg, 1.32 mmol)于 THF 中的溶液(10 mL)中小份小份地加入氢化钠(60%于油中的分散液, 102 mg, 2.65 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。向反应混合物中加入得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(400 mg, 1.26 mmol), 并将该混合物进一步搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙醚, 并滤集沉淀的固体。向所得固体、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(363 mg, 1.89 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(15.4 mg, 0.126 mmol)和 THF(5 mL)的混合物中加入乙醇(0.735 mL, 12.6 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和

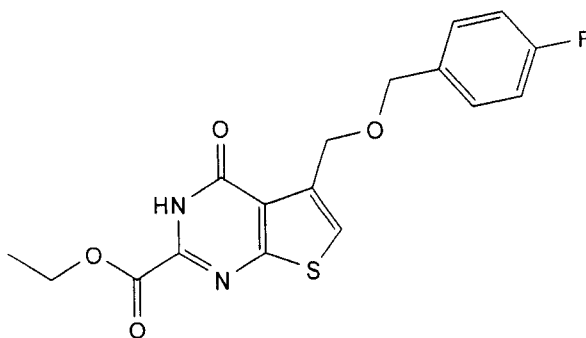
饱和盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶，得到标题化合物，其为白色粉末(244 mg, 52%)。

熔点: 236-237°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.76 (2 H, s), 4.90 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 7.59 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.71 (1 H, t, $J=1.1$ Hz), 7.77 - 7.89 (2 H, m), 12.87 (1 H, s)。

参考例 156

5-({[(4-氟苯基)甲基]氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



向(4-氟苯基)甲醇(0.181 mL, 1.66 mmol)于 THF(10 mL)中的溶液中小份小份地加入氢化钠(60%的油分散体, 127 mg, 3.31 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。将得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(500 mg, 1.58 mmol)加到反应混合物中, 并将该混合物进一步搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙醚, 并滤集沉淀的固体。向所得固体、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(453 mg, 2.36 mmol)、4-二甲基氨基吡啶(19.3 mg, 0.158 mmol)和 THF(5 mL)的混合物中加入乙醇(0.919 mL, 15.8 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(105 mg, 8%)。

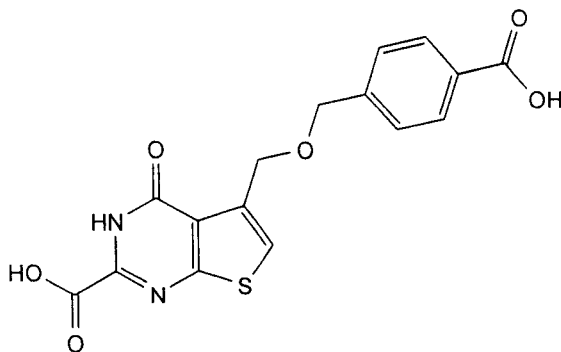
熔点: 195-196°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.64 (2 H, s), 4.85 (2 H, d, $J=1.3$ Hz), 7.18 (2 H, t, $J=8.9$ Hz),

7.44 (2 H, dd, $J=8.7, 5.7$ Hz), 7.66 (1 H, t, $J=1.2$ Hz), 12.85 (1 H, s)。

参考例 157

5-({[(4-羧基苯基)甲基]氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸



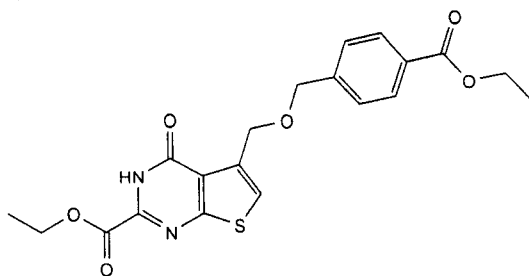
0°C 下,向氢氧化钠(60%于油中的分散液,1.39 g,36.4 mmol)和 THF(43 mL)的混合物中,滴加得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(5.49 g, 17.3 mmol)和按 *J. Am. Chem. Soc.* (2004), 126 (23), 7186 - 7187 等中所述方法得到的 4-(羟基甲基)苯甲酸乙酯(3.27 g, 18.2 mmol)于 THF(72 mL)中的溶液。搅拌 1 小时之后,将反应混合物滴加到 2N 盐酸(210 mL)、乙酸乙酯(70 mL)和干冰的混合物中。滴加之后,将该混合物加到乙酸乙酯(700 mL)中,用饱和盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙醚,并滤集沉淀的固体。向所得固体于 THF 中的溶液(58 mL)中加入草酰氯(1.51 mL, 17.3 mmol)和 DMF(1 滴),并将该混合物在室温下搅拌 20 分钟。将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入 THF(30 mL)、乙醇(30 mL)和吡啶(3.50 mL, 43.3 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物中加入乙醚和 1N 盐酸,滤集沉淀的固体,用 1N 盐酸洗涤 3 次,用水洗涤 4 次,用乙醚洗涤 3 次并干燥,得到淡黄色粉末(5.17 g)。将所得固体(3.52 g)和 4N 氢氧化钠水溶液(10.6 mL, 42.3 mmol)于水(45 mL)、甲醇(45 mL)和 THF(45 mL)中的悬浮液在 90°C 搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩,浓缩的剩余物用 1N 盐酸(10.6 mL)酸化,并用 THF(1000 mL)萃取。有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。用甲醇-THF 的混合溶剂结晶,得到标题化合物,其为淡黄色粉末(2.88 g, 46%)。

熔点: 248°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.74 (2 H, s), 4.89 (2 H, d, $J=0.9$ Hz), 7.51 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.67 (1 H, s), 7.94 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 12.61 (1 H, s), 12.94 (1 H, s).

参考例 158

5-[[({4-[(乙氧基)羰基]苯基}甲基)氧]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



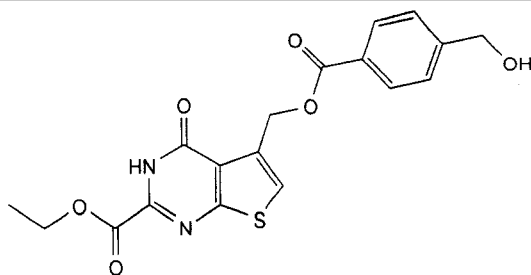
向得自参考例 157 的 5-([4-羧基苯基]甲基)氧基}甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸(2.88 g, 7.99 mmol)和 THF(30 mL)的混合物中加入草酰氯(4.60 mL, 52.7 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应混合物, 并向浓缩的剩余物中加入 THF(15 mL)和乙醇(15 mL)。向该混合物中加入吡啶(5.69 mL, 70.3 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向浓缩的剩余物中加入乙酸乙酯和 1N 盐酸。滤集沉淀的固体, 用 1N 盐酸洗涤 2 次, 用水洗涤 4 次, 用乙醚洗涤 1 次。所得粗结晶用 THF-乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1.87 g, 56%)。

熔点: 181°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (6 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.25 - 4.44 (4 H, m), 4.76 (2 H, s), 4.90 (2 H, s), 7.54 (2 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.70 (1 H, s), 7.89 - 8.01 (2 H, m), 12.87 (1 H, s)。

参考例 159

5-[[({4-(羟基甲基)苯基}羰基}氧基)甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



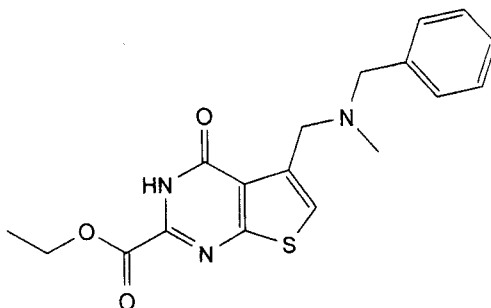
0°C 下, 将得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1000 mg, 3.15 mmol), 4-(羟基甲基)苯甲酸(504 mg, 3.31 mmol)和 DMA(20 mL)的混合物滴加到氢化钠(60%的油分散体, 363 mg, 9.46 mmol)和 DMA(10 mL)的混合物中。将反应混合物搅拌 1 小时 45 分钟, 并将其滴加到 2N 盐酸(100 mL)和干冰的混合物中。滴加之后, 将该混合物加到乙酸乙酯中, 用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。所得浓缩剩余物用乙酸乙酯-乙醚结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(347 mg, 28%)。

熔点: 196°C

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3 H, t, J=7.1 Hz), 4.38 (2 H, q, J=7.1 Hz), 4.59 (2 H, d, J=5.7 Hz), 5.38 (1 H, t, J=5.7 Hz), 5.62 (2 H, s), 7.47 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.86 (1 H, s), 7.99 (2 H, d, J=8.3 Hz), 12.95 (1 H, s)。

参考例 160

5-[[甲基(苯基甲基)氨基]甲基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



室温下, 向得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(600 mg, 1.89 mmol)和 THF(12 mL)的混合物中加入 N-甲基-1-苯基甲胺(0.269 mL, 2.08 mmol)和三乙胺(0.527 mL, 3.78 mmol), 并将该混合物搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向剩余物中加入乙酸乙酯。将该混合物用饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩

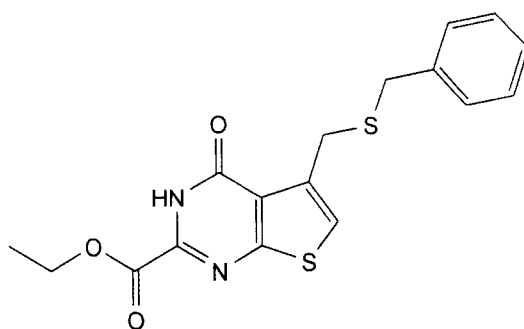
的剩余物通过硅胶柱色谱(1-8%甲醇/乙酸乙酯)进行纯化。所得粗结晶用乙酸乙酯/己烷的混合溶剂结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(351 mg, 52%)。

熔点: 129°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.32 (3 H, s), 4.15 (4 H, s), 4.32 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 7.28 - 7.51 (5 H, m), 7.64 (1 H, s)。

参考例 161

4-氧代-5-{[(苯基甲基)硫基]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



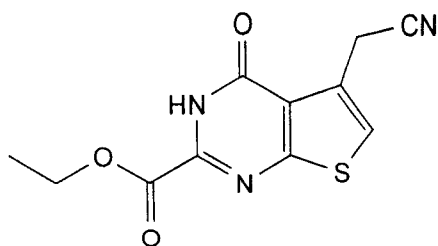
室温下,向得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(600 mg, 1.89 mmol)和 DMA(12 mL)的混合物中,加入苯基甲硫醇(0.244 mL, 2.08 mmol)和三乙胺(0.527 mL, 3.78 mmol),并将该混合物搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。将该混合物用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物通过硅胶柱色谱(5-50%乙酸乙酯/己烷)进行纯化。所得粗结晶用乙酸乙酯/己烷混合溶剂重结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(207 mg, 30%)。

熔点: 170-171°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.73 (2 H, s), 3.99 (2 H, s), 4.37 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 7.15 - 7.34 (5 H, m), 7.57 (1 H, s), 12.82 (1 H, s)。

参考例 162

5-(氰基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



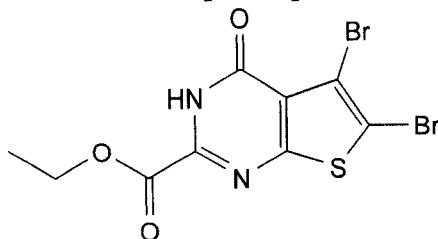
室温下,向得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(2000 mg, 6.31 mmol)和 DMF(10 mL)的混合物中,加入氰化钠(649 mg, 13.2 mmol),并将该混合物搅拌 12 小时。将反应混合物用 1N 盐酸酸化,并用乙酸乙酯萃取。有机层用水和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为浅棕色粉末(300 mg, 18%)。

熔点: 183°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.27 (2 H, d, $J=1.1$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 7.75 (1 H, s), 13.00 (1 H, s)。

参考例 163

5,6-二溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



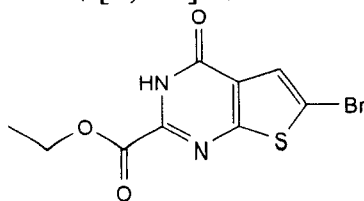
向得自参考例 26 的 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1000 mg, 4.46 mmol)和乙酸(20 mL)的混合物中加入溴(6.90 mL, 134 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。进一步加入溴(6.90 mL, 134 mmol),并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。加入 1N 碳酸氢钠直至溴的颜色消失,滤集沉淀的固体,用水洗涤 3 次,用乙醚洗涤 1 次并干燥,得到标题化合物,其为灰色的粉末(1.20 g, 70%)。

熔点: 269-270°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 13.17 (1 H, s)。

参考例 164

6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



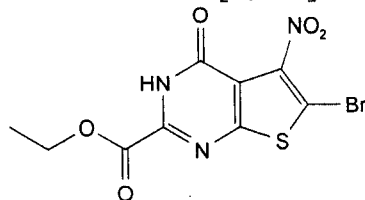
将得自参考例 26 的 4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1000 mg, 4.46 mmol), 溴(1.37 mL, 26.8 mmol)和乙酸(20 mL)的混合物在室温下搅拌 6 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为浅灰色粉末(1.25 g, 93%)。

熔点: 252-253°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.36 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 7.67 (1 H, s), 13.06 (1 H, s)。

参考例 165

6-溴-5-硝基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



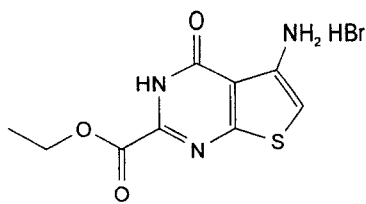
0°C 下, 向得自参考例 164 的 6-溴-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(800 mg, 2.64 mmol)和浓硫酸(13 mL)的混合物中加入硝酸钠(269 mg, 3.17 mmol)。搅拌 30 分钟之后, 将反应混合物加到冰水(200 mL)和乙醚(100 mL)的混合溶液中, 以除去水层。滤集上层中的不溶物, 用水洗涤 4 次, 用乙醚洗涤 2 次并干燥, 得到标题化合物, 其为淡黄色结晶(734 mg, 80%)。

熔点: 284°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.38 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 13.54 (1 H, s)。

参考例 166

5-氨基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯氢溴酸盐



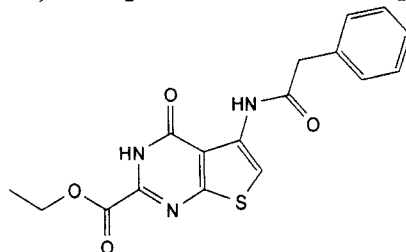
室温下,将得自参考例 165 的 6-溴-5-硝基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(600 mg, 1.72 mmol), 10%钯-碳(50%wet, 240 mg), 乙醇 (15 mL)和 THF(15 mL)的混合物在氢气氛(1 atm)下搅拌 12 小时。滤除催化剂,并减压浓缩滤液。所得浓缩剩余物用乙醇结晶。将所得粗结晶溶解于甲醇,滤除不溶物并减压浓缩滤液。所得浓缩剩余物用乙醇重结晶,得到标题化合物,其为棕色粉末(198 mg, 36%)。

熔点: 201°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.36 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.67 (1 H, s), 12.88 (1 H, s)。

参考例 167

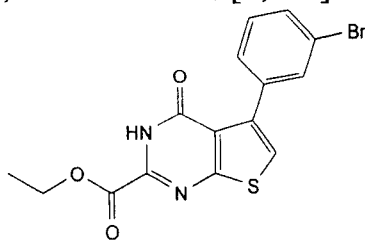
4-氧代-5-[(苯基乙酰基)氨基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



室温下,向得自参考例 166 的 5-氨基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯氢溴酸盐(160 mg, 0.500 mmol)和 THF(2 mL)的混合物中,加入苯基乙酰氯(0.0727 mL, 0.550 mmol)和三乙胺(0.146 mL, 1.05 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时并减压浓缩。向所得剩余物中加入乙酸乙酯,有机层用 1N 盐酸、水和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为淡紫色粉末(138 mg, 77%)。

熔点: 237°C

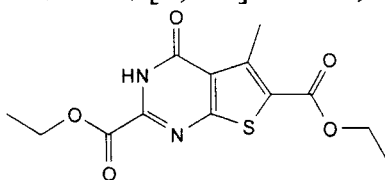
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 3.81 (2 H, s), 4.36 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.22 - 7.41 (5 H, m), 7.92 (1 H, s), 9.89 (1 H, s), 13.13 (1 H, s)。

参考例 168**5-(3-溴苯基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯**

将 2-氨基-4-(3-溴苯基)噻吩-3-羧酸(1.00 g, 3.20 mmol), 氰基甲酸乙酯(0.348 ml, 3.52 mmol)和 1N 的氯化氢/乙酸溶液(10.0 ml)的混合物在 90°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为淡黄色粉末(1.05 g, 86.4%)。

熔点: 190°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.39 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.38 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 7.53 - 7.60 (2 H, m), 7.75 (1 H, t, $J=1.8$ Hz), 7.86 (1 H, s), 12.88 (1 H, s)。

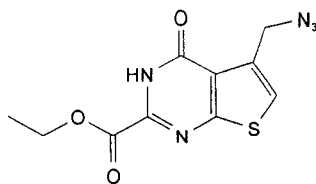
参考例 169**5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,6-二羧酸二乙酯**

将 5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二羧酸二乙酯(5.00 g, 19.4 mmol), 氰基甲酸乙酯(2.11 ml, 21.4 mmol)和 1N 的氯化氢/乙酸溶液(50.0 ml)在 90°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物减压浓缩, 并将浓缩的剩余物用乙醚结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(4.98 g, 82.6%)。

熔点: 237-238°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (6 H, q, $J=7.2$ Hz), 2.85 (3 H, s), 4.29 - 4.41 (4 H, m), 13.06 (1 H, s)。

参考例 170**5-(叠氮基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯**



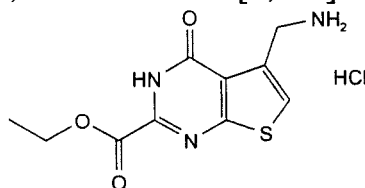
向得自实施例 216 步骤 1 的 5-(溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(2000 mg, 6.31 mmol)和 DMF(20 mL)的混合物中加入叠氮化钠(861 mg, 13.2 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。向反应混合物中加入 1N 盐酸, 并将该混合物用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤 5 次, 用饱和盐水洗涤 1 次, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(1330 mg, 76%)。

熔点: 192°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.37 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 4.76 (2 H, s), 7.81 (1 H, s), 12.97 (1 H, s)。

参考例 171

5-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯盐酸盐



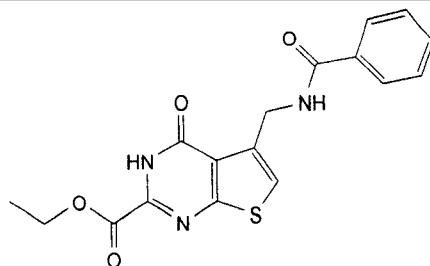
将得自参考例 170 的 5-(叠氮基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(100 mg, 0.358 mmol), 2N 氯化氢的乙醇溶液(0.268 ml, 1.07 mmol), 10%钨-碳(50%wet)(25.0 mg), 乙醇(1 mL)和 THF(1 mL)的混合物在室温和氢气氛(1 atm)下搅拌 1 小时。滤除催化剂并减压浓缩滤液。所得浓缩剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(104 mg, 94%)。

熔点: 262-263°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.05 - 4.64 (4 H, m), 7.87 (1 H, s), 8.34 (3 H, s), 13.23 (1 H, s)。

参考例 172

4-氧代-5-[(苯基羰基)氨基]甲基}-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



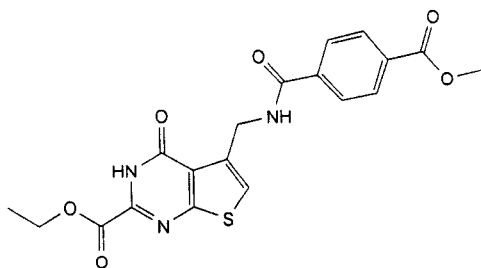
向得自参考例 171 的 5-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯盐酸盐(250 mg, 0.863 mmol)和 THF(3.0 ml)的混合物中加入苯甲酰氯(0.110 ml, 0.949 mmol)和三乙胺(0.253 ml, 1.81 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(223 mg, 72%)。

熔点: 204°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.38 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 4.80 (2 H, d, $J=4.9$ Hz), 7.43 - 7.60 (4 H, m), 7.86 - 7.94 (2 H, m), 9.03 (1 H, t, $J=5.7$ Hz), 12.93 (1 H, s)。

参考例 173

5-[[{4-[(甲氧基)羰基]苯基}羰基]氨基]甲基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



向 4-[(甲氧基)羰基]苯甲酸(373 mg, 2.07 mmol)和 THF(5.0 ml)的混合物中加入草酰氯(0.450 ml, 5.18 mmol)和 DMF(1 滴), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向浓缩的剩余物中加入 THF(5.0 mL)。向该混合物中加入得自参考例 171 的 5-(氨基甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯盐酸盐(500 mg, 1.73 mmol)和三乙胺(0.960 ml, 6.90 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和盐水、

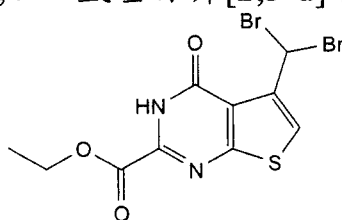
1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(558 mg, 82%)。

熔点: 236°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.89 (3 H, s), 4.37 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 4.82 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 7.52 (1 H, s), 7.77 - 8.22 (4 H, m), 9.23 (1 H, s), 12.93 (1 H, s)。

参考例 174

5-(二溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



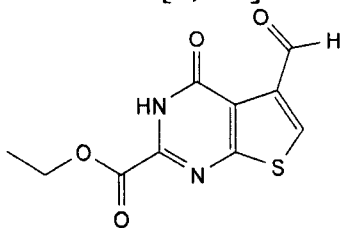
将根据 US4054656 等中所述方法得到的 5-甲基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(3000 mg, 12.6 mmol), N-溴琥珀酰亚胺(5.15 g, 29.0 mmol)和 2,2'-偶氮二(异丁腈)(207 mg, 1.26 mmol)的混合物在四氯化碳(60 mL)中于 80°C 搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯和水。有机层用水和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙醚结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(4.62 g, 93%)。

熔点: 214-215°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.38 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 7.57 (1 H, d, $J=0.6$ Hz), 8.26 (1 H, s), 13.15 (1 H, s)。

参考例 175

5-甲酰基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



将得自参考例 174 的 5-(二溴甲基)-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(4.00 g, 10.1 mmol)和 1N 盐酸(51.0 mL, 50.5 mmol)的混合物在

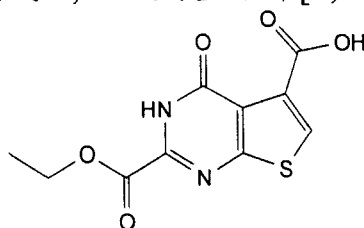
THF(40 mL)和 MeOH(40 mL)的混合溶剂中于 60°C 下搅拌 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩,并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用水和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为淡黄色粉末(2.26 g, 89%)。

熔点: 213-214°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.39 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 8.61 (1 H, s), 10.51 (1 H, s), 13.29 (1 H, s)。

参考例 176

2-[(乙氧基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸



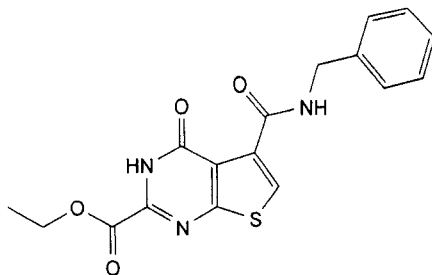
向得自参考例 175 的 5-甲酰基-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯(1.70 g, 6.74 mmol), 乙腈(20 mL)和水(20 mL)的混合物中加入亚氯酸钠(2.43 g, 27.0 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩,所得剩余物用 1N 盐酸酸化。加入乙酸乙酯和 THF,有机层用 1N 盐酸和饱和盐水洗涤,通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶,得到标题化合物,其为白色粉末(1.33 g, 73%)。

熔点: 258°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.36 (3 H, t, $J=7.1$ Hz), 4.41 (2 H, q, $J=7.0$ Hz), 8.68 (1 H, s)。

参考例 177

4-氧代-5-[[[(苯基甲基)氨基]羰基]-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



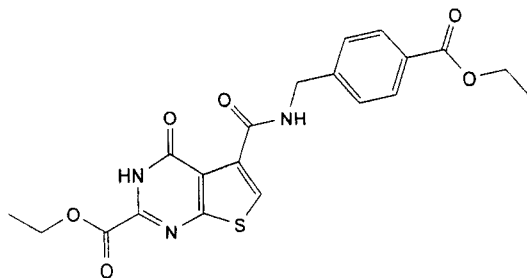
向得自参考例 176 的 2-[(乙氧基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(400 mg, 1.49 mmol)和 THF(10 mL)的混合物中加入草酰氯(0.390 mL, 4.47 mmol)和 DMF(0.0500 mL, 0.646 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物于 THF(10 mL)中的悬浮液中加入苄基胺(0.326 mL, 2.98 mmol)和三乙胺(0.415 mL, 2.98 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(373 mg, 70%)。

熔点: 215-216°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.35 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.39 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.56 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 7.13 - 7.53 (5 H, m), 8.56 (1 H, s), 11.24 (1 H, s), 13.52 (1 H, s)。

参考例 178

5-[[[4-[(乙氧基)羰基]苯基]甲基]氨基]羰基}-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯



向得自参考例 176 的 2-[(乙氧基)羰基]-4-氧代-3,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸(600 mg, 2.24 mmol)和 THF(6 mL)的混合物中加入草酰氯(0.590 mL, 6.72 mmol)和 DMF(0.0500 mL, 0.650 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物减压浓缩。向浓缩的剩余物于 THF(6 mL)中的悬浮液中加入 4-(氨基甲基)苯甲酸乙酯盐酸盐(966 mg, 4.48 mmol)和三乙胺(1.20 mL, 8.96 mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物减压浓缩, 并向所得剩余物中加入乙酸乙酯。有机层用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、1N 盐酸和饱和盐水洗涤, 通过无水硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩的剩余物用乙酸乙酯结晶, 得到标题化合物, 其为白色粉末(771 mg,

80%)。

熔点: 227-228°C

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (3 H, t, $J=6.2$ Hz), 1.36 (3 H, t, $J=6.2$ Hz), 4.31 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.40 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.65 (2 H, d, $J=5.5$ Hz), 7.50 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.93 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 8.57 (1 H, s), 11.27 (1 H, s), 13.53 (1 H, s)。

制剂例 1

(1)实施例 1 的化合物	50mg
(2)乳糖	34mg
(3)玉米淀粉	10.6mg
(4)玉米淀粉(糊)	5mg
(5)硬脂酸镁	0.4mg
(6)羧甲基纤维素钙	20mg

上述(1)-(6)通过常规方法混合并通过压片机压制, 得到片剂。

制剂例 2

(1)实施例 2 的化合物	10.0mg
(2)乳糖	60.0mg
(3)玉米淀粉	35.0mg
(4)明胶	5mg
(5)硬脂酸镁	2.0mg

将实施例 2 的化合物(10.0 mg)与乳糖(60.0 mg)和玉米淀粉(35.0 mg)的混合物利用 10%明胶水溶液(0.03 ml, 3.0 mg 明胶)造粒, 通过筛目为 1 mm 的筛子, 在 40°C 干燥, 并再次过筛。将由此得到的颗粒与硬脂酸镁(2.0 mg)混合并压制。将所得片剂核心用蔗糖、二氧化钛、滑石粉和阿拉伯胶的水悬浮液进行糖包衣。将所包衣的片剂用蜂蜡抛光, 得到包衣的片剂。

制剂例 3

(1)实施例 3 的化合物	10.0mg
(2)乳糖	70.0mg
(3)玉米淀粉	50.0mg
(4)可溶性淀粉	7.0mg
(5)硬脂酸镁	3.0mg

将实施例 3 的化合物(10.0 mg)和硬脂酸镁(3.0 mg)用可溶性淀粉的水溶液(0.07 ml, 7.0 mg 可溶性淀粉)造粒,干燥并与乳糖(70.0 mg)和玉米淀粉(50.0 mg)混合物。压制该混合物,得到片剂。

实验例 1 MMP-13 抑制活性

[方法]

向 10 μ g 的 MMP-13 前体(GenzymeTechne)中加入 1 ml 的试验缓冲剂(50 mM Tris-HCl (pH 7.5), 10 mM CaCl_2 , 150 mM NaCl, 0.05%Brij-35), 并加入 4-氨基苯基汞酸(Sigma)至 1 mM 的终浓度。将 MMP-13 前体通过 37°C 培养 2 小时进行活化。

在 96 孔黑板(Corning)中,向 6.3 ng/ml 用试验缓冲剂稀释的 MMP-13 溶液(49 μ l)中,加入用二甲亚砜(DMSO)稀释的试验化合物(1 μ l),并加入 620 nM 于试验缓冲剂中的 Cy3-PLGLK(Cy5Q)AR-NH₂(50 μ l, 由 Amersham Biosciences 合成),以启动酶反应。待于 37°C 培养 40 分钟之后,加入 500 mM 的 EDTA 溶液(6 μ l),以终止反应。对于测量而言,使用 Farcyte (Amersham Biosciences)在 535 nm 激发波长和 595 nm 测量波长下进行测量。酶抑制活性按照下式以抑制率(%抑制)进行计算:

$$\% \text{抑制} = 100 - (X - C) / (T - C) \times 100$$

T: 加入 DMSO 以代替试验化合物的孔的数值

C: 加入 DMSO 以代替试验化合物并且在加入底物溶液之前加入了 EDTA 溶液的孔的数值

X: 加入试验化合物的孔的数值

[结果]

化合物(1 μ M)的 MMP-13 活性抑制率如下。

实施例化合物	MMP-13 活性抑制率(%)
1	91
179	99
209	94
217	100
286	97
287	98
339	96
341	98
366	93
383	91
384	91
385	96
386	94

工业实用性

由于本发明的化合物[I]及其盐和前药具有优异的 MMP 抑制作用,特别是 MMP-13 抑制作用,所以其可安全地用作预防或治疗诸如关节疾病(如骨关节炎、类风湿性关节炎等),骨质疏松,癌症,牙周病,角膜溃疡,慢性溃疡,病理性骨吸收(Paget 氏疾病等),肾炎,血管生成,动脉瘤,动脉硬化,肺气肿,慢性阻塞性肺病(COPD),肝硬化,自身免疫性疾病(Crohn 氏疾病、Sjogren 氏疾病等),癌的侵入或转移等所有与 MMP 有关的疾病的药物,也可以用作避孕药。

本申请基于在日本提交的专利申请 No. 2004-135596, 其内容引入本文作为参考。