



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102617487 A

(43) 申请公布日 2012. 08. 01

(21) 申请号 201210053089. 9

A61P 31/18(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 03. 02

(71) 申请人 北京工业大学

地址 100124 北京市朝阳区平乐园 100 号

(72) 发明人 胡利明 胡杰 章彬 王雨捷

曾程初 王小利

(74) 专利代理机构 北京思海天达知识产权代理

有限公司 11203

代理人 张燕慧

(51) Int. Cl.

C07D 239/557(2006. 01)

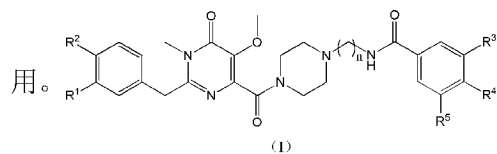
权利要求书 4 页 说明书 35 页

(54) 发明名称

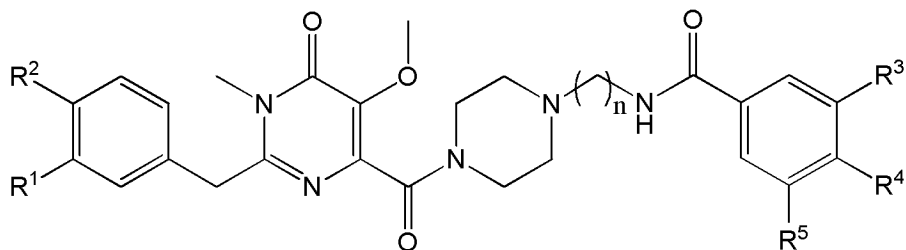
多取代嘧啶酮类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 表示的 N-((4-(1- 甲基-2- 取代苯基-5- 甲氧基-6- 氧代-1,6- 二氢嘧啶-4- 碳酰基) 哌嗪-1- 基) 烷基) 多取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和应用。式 (I) 中 R¹表示 -H 或 -Cl, R²表示 -H、-Cl、-F、-CH₃或 -OH, R³、R⁴表示 -OH, R⁵表示 -H 或 -OH, n = 2 或 3。本发明方法是首先以盐酸羟胺和取代苯乙腈合成 N'- 羟基-2- 取代苯基乙脒化合物, 再与丁炔二酸二甲酯反应合成 2-(1- 氨基取代苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯化合物, 关环和甲基化再经水解和酸化生成甲酸化合物, 再同 N- 哌嗪基烷基取代苯甲酰胺反应生成 N-((4-(1- 甲基-2- 取代苯基-5- 甲氧基-6- 氧代-1,6- 二氢嘧啶-4- 碳酰基) 哌嗪-1- 基) 烷基)-3,4- 二甲氧基-5- 取代苯甲酰胺, 最后脱甲基生成式 (I) 化合物。本发明化合物对 HIV-1 整合酶具有抑制作用。



1. 由式 (I) 表示的 N-((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺类化合物,



(I)

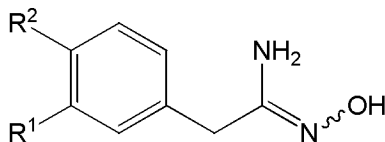
其中, R^1 表示 -H 或 -Cl, R^2 表示 -H、-Cl、-F、-CH₃ 或 -OH, R^3 、 R^4 表示 -OH, R^5 表示 -H 或 -OH, $n = 2$ 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于 R^1 表示 -H。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物,其特征在于 R^5 表示 -OH。

4. 权利要求 1 所述的化合物的制备方法,其特征在于包括以下步骤:

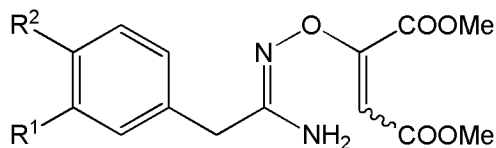
(a) 将盐酸羟胺与氢氧化钾在无水甲醇中反应,反应温度 0 ~ 30°C,反应 1 ~ 2 小时后,过滤收集滤液,加入取代苯乙腈继续反应,反应温度 10 ~ 70°C,反应时间 5 ~ 10 小时,得到式 (II) 表示的 N'-羟基-2-取代苄基乙脒化合物,



(II)

其中, R^1 表示 -H 或 -Cl, R^2 表示 -H、-Cl、-F、-CH₃ 或 -OCH₃;

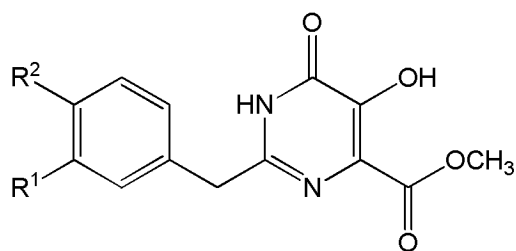
(b) 将式 (II) 化合物溶于三氯甲烷中,加入丁炔二酸二甲酯,在三乙胺作用下反应,式 (II) 化合物与丁炔二酸二甲酯的物质的量比为 1 : 1 ~ 1.5,反应温度 10 ~ 70°C,反应时间 2 ~ 5 小时,得到式 (III) 表示的 2-(1-氨基取代苄基亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯化合物,



(III)

其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

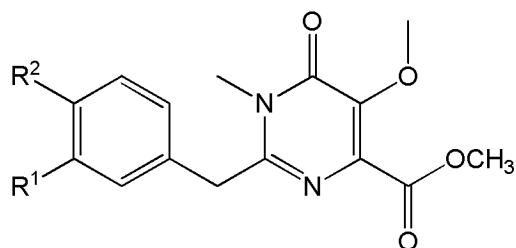
(c) 将式 (III) 化合物在二甲苯中反应,反应温度 100 ~ 150°C,反应时间 10 ~ 20 小时,得到式 (IV) 表示的 5,6-二羟基-2-取代苄基嘧啶-4-甲酸甲酯化合物,



(IV)

其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

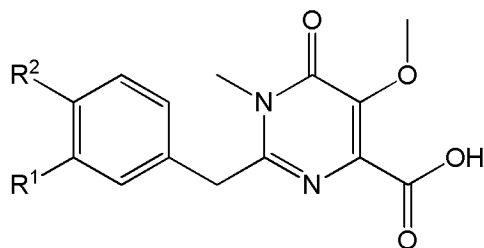
(d) 将式 (IV) 化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾和碘甲烷, 反应温度 $10 \sim 40^\circ\text{C}$, 反应时间 $10 \sim 20$ 小时, 得到式 (V) 表示的 1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯化合物,



(V)

其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

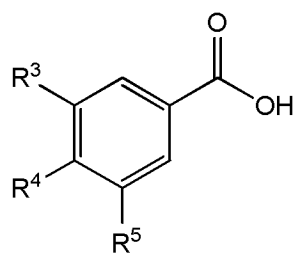
(e) 将式 (V) 化合物与氢氧化钾在乙醇中反应, 式 (V) 化合物与氢氧化钾的物质的量比为 $1 : 1 \sim 4$, 反应温度 $10 \sim 40^\circ\text{C}$, 反应 $0.5 \sim 2$ 小时后, 加酸至 $\text{pH} = 2 \sim 4$, 得到式 (VI) 表示的 1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸化合物,



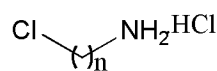
(VI)

其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

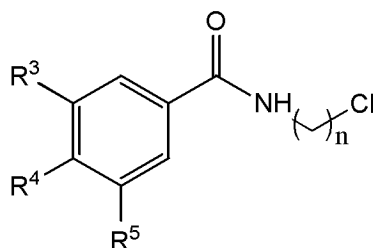
(f) 以式 (VII) 表示的取代苯甲酰氯和以式 (VIII) 表示的氯代烷基胺的盐酸盐于三乙胺存在条件下在二氯甲烷中反应, 反应温度 $0 \sim 40^\circ\text{C}$, 反应时间 $10 \sim 20$ 小时, 得到式 (IX) 表示的 N-氯代烷基取代苯甲酰胺化合物,



(VII)



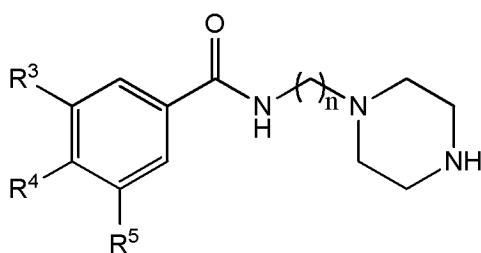
(VIII)



(IX)

其中, R^3 、 R^4 表示 $-OCH_3$, R^5 表示 $-H$ 或 $-OCH_3$, $n = 2$ 或 3 ;

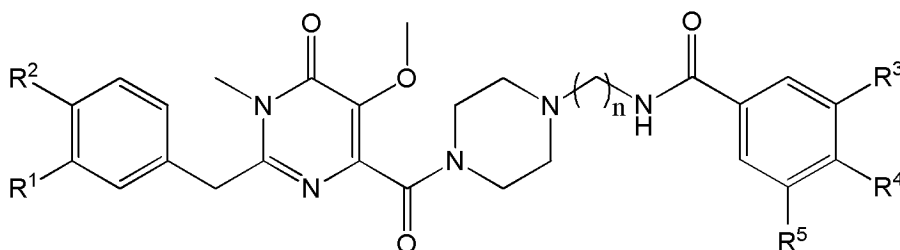
(g) 将式 (IX) 化合物与哌嗪于三氯甲烷中在碳酸钾以及催化剂碘化钾作用下反应, 反应温度 $40 \sim 90^\circ\text{C}$, 反应时间 $8 \sim 16$ 小时, 得到式 (X) 表示的 N-哌嗪烷基取代苯甲酰胺化合物,



(X)

其中, R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同步骤 (f) 所述 ;

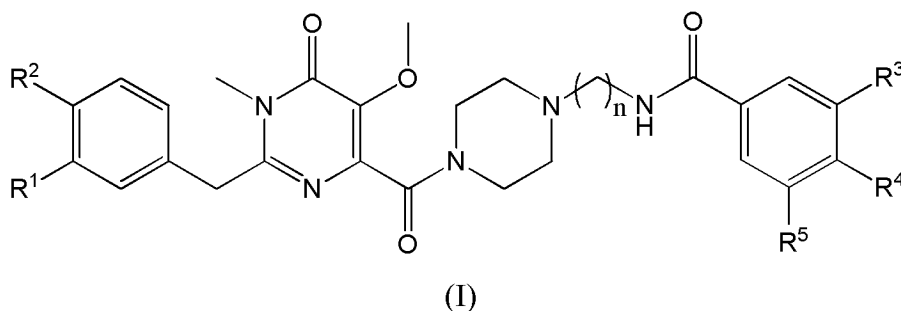
(h) 将式 (X) 化合物与式 (IV) 化合物于缩合剂 N,N' -羰基二咪唑作用下, 在 N,N -二甲基甲酰胺中反应, 式 (X) 化合物与式 (VI) 化合物的物质的量比为 $1 : 1 \sim 2$, 反应温度 $0 \sim 40^\circ\text{C}$, 反应时间 $8 \sim 16$ 小时, 得到式 (XI) 表示的 N-((4-(1-甲基-2-取代苯基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)-3,4-二甲氧基-5-取代苯甲酰胺化合物,



(XI)

其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述, R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同步骤 (f) 所述 ;

(i) 将式 (XI) 化合物在 N,N- 二甲基甲酰胺中与溶于二氯甲烷的脱保护试剂三溴化硼反应, 反应时间 1 ~ 5 小时, 反应温度 0 ~ 40°C, 再进行水解脱去烷基, 水解温度 0 ~ 40°C, 反应时间 2 ~ 10 小时, 得到式 (I) 表示的 N-((4-(1- 甲基 -2- 取代苄基 -5- 甲氧基 -6- 氧代 -1,6- 二氢嘧啶 -4- 碳酰基) 哌嗪 -1- 基) 烷基) 多取代苯甲酰胺化合物,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同权利要求 1 所述。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于步骤 (a) 中所述的盐酸羟胺与氢氧化钾的物质的量比为 1 : 1 ~ 1.5。

6. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于步骤 (d) 中所述的式 (IV) 化合物与碘甲烷的物质的量比为 1 : 3 ~ 5, 式 (IV) 化合物与碳酸钾的物质的量比为 1 : 3 ~ 5。

7. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于步骤 (g) 中所述的式 (IX) 化合物与哌嗪物质的量比为 1 : 3 ~ 7。

8. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于步骤 (h) 中所述的式 (X) 化合物与缩合剂 N, N' - 羰基二咪唑的物质的量比为 1 : 1 ~ 2。

9. 根据权利要求 4 的方法, 其特征在于步骤 (i) 中所述的式 (XI) 化合物与脱保护试剂三溴化硼的物质的量比为 1 : 2 ~ 15。

10. 权利要求 1 所述的化合物在制备 HIV-1 整合酶抑制剂中的应用。

多取代嘧啶酮类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及多取代嘧啶酮类化合物及其制备方法和应用。具体地说,是涉及 N-((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和作为 HIV-1 整合酶抑制剂的应用。

背景技术

[0002] 艾滋病 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (Human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 感染引起的一种自身免疫性疾病。自 1981 年首次报道该疾病以来,其迅速发展成为严重威胁人类健康和生存的重大传染性疾病,是导致死亡的主要传染病之一。据 2011 联合国艾滋病数据统计表显示,2010 年全球存活的 HIV 感染者和艾滋病病人约有 3400 万人,其中 2010 年新增感染人数 270 万,有 180 万人死于与艾滋病相关疾病。

[0003] 抗 HIV-1 药物主要针对通过艾滋病致病机制的主要阶段,即:侵入、逆转录、整合和组装。目前, FDA 批准的治疗艾滋病的药物主要有以下几种类型:核苷逆转录酶抑制剂 (nucleoside reverse transcriptase inhibitors)、非核苷逆转录酶抑制剂 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)、蛋白酶抑制剂 (protease inhibitors)、融合抑制剂 (fusion inhibitors)、辅助受体抑制剂 (co-receptor inhibitors) 及整合酶抑制剂 (integrase inhibitors)。这些药品的使用能有效的延长艾滋病患者的生命。所以整合酶被认为是设计 HIV-1 药物的一个理想靶标,因此,开发新型抗 HIV-1 整合酶抑制剂就成为目前研究的热点之一。

[0004] 整合酶是抗 HIV-1 研究中非常有意义的靶标之一,其在生命循环中的基本作用表明,病毒依赖整合来保持其有效的复制和感染状态。近年来,人们给予整合酶极大的关注。首先,人体中还没有发现与整合酶具有相同结构和功能的类似物,故而高选择性的整合酶抑制剂对人体几乎没有副作用,其次,由于作用靶点不一样,整合酶抑制剂不受目前因化疗所产生的耐药性的影响。尽管咖啡酰基衍生物类、核苷酸类、苯乙烯喹啉类等在外活性测定中表现出抑制整合酶的作用,但是只有部分含二酮酸结构的化合物在活体和离体活性测定中均表现出较好的选择性和抑制活性。由二酮酸结构与 IN 的 D64 和 D116 之间的 Mg²⁺ 相互作用介导,二酮酸类化合物与“D, D-3-E”部分结合形成复合物封闭该区域,虽然其结合不能改变 IN 对 3' -p 的催化,但使 1,3-二羰基与 D64 和 E152 之间的第二个 Mg²⁺ 结合,该 Mg²⁺ 是 ST 的反应位点,这使得二酮酸类化合物可选择性抑制 ST 过程。

[0005] S-1360 是第一个进入临床研究的整合酶抑制剂,该化合物于 2002 年进入 II 期临床试验。临床资料表明,在体内代谢经非细胞色素 P450 途径进行,易被人体肝中的羰基还原酶还原,其结构中三氮唑相连的烯醇易被还原,这种代谢不稳定性是其于 2003 年被终止临床研究的原因。

[0006] EP2161258 (A2) (公开日:2010.03.10) 公开了一系列喹啉酮酸衍生物合成方法及整合酶抑制活性。

[0007] WO 2009/089263 (A2) (公开日:2009.07.16) 公开了一系列的整合酶抑制剂,其中就包括了喹啉酮酸类化合物。

[0008] 在“Investigating The Role of Metal Chelation In HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors”(J. Med. Chem., 2011, 54 :8407-8420) 一文中报道了 HIV-1 整合酶链转移抑制剂与金属离子间的配位作用关系。

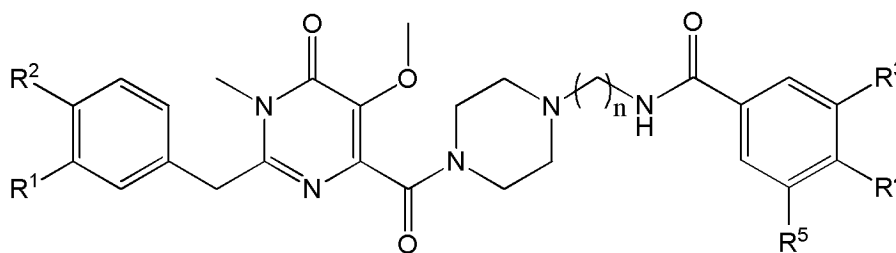
[0009] 在“Design And Synthesis Of Novel N-Hydroxy-Dihydronaphththyridiones As Potent And Orally Bioavailable HIV-1 Integrase Inhibitors”(J. Med. Chem., 2011, 54 :3393-3417) 一文中报道了 N-羟基-二氢萘啉酮作为高效和生物利用度的 HIV-1 整合酶抑制剂的设计与合成。

发明内容

[0010] 本发明的目的是提供 N-((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺类化合物及其制备方法和作为 HIV-1 整合酶抑制剂的应用。

[0011] 本发明提供了式 (I) 表示的 N-((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺类化合物,

[0012]



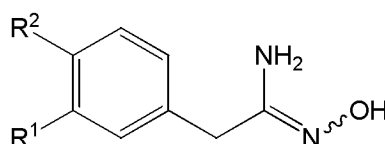
(I)

[0013] 其中, R^1 表示 -H 或 -Cl, R^2 表示 -H、-Cl、-F、-CH₃ 或 -OH, R^3 、 R^4 表示 -OH, R^5 表示 -H 或 -OH, $n = 2$ 或 3。

[0014] 本发明还提供了 N-((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺类化合物的制备方法,包括以下步骤:

[0015] (a) 将盐酸羟胺与氢氧化钾在无水甲醇中反应,反应温度 0 ~ 30°C,反应 1 ~ 2 小时后,过滤收集滤液,加入取代苄乙腈继续反应,反应温度 10 ~ 70°C,反应时间 5 ~ 10 小时,得到式 (II) 表示的 N'-羟基-2-取代苄基乙脒化合物,

[0016]



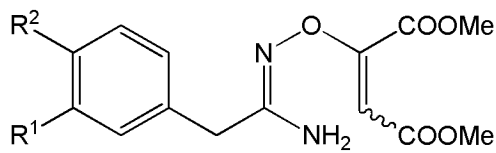
(II)

[0017] 其中, R^1 表示 -H 或 -Cl, R^2 表示 -H、-Cl、-F、-CH₃ 或 -OCH₃;

[0018] (b) 将式 (II) 化合物溶于三氯甲烷中,加入丁炔二酸二甲酯,在三乙胺作用下反应,式 (II) 化合物与丁炔二酸二甲酯的物质的量比为 1 : 1 ~ 1.5,反应温度 10 ~ 70°C,

反应时间 2 ~ 5 小时, 得到式 (III) 表示的 2-(1-氨基取代苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯化合物,

[0019]

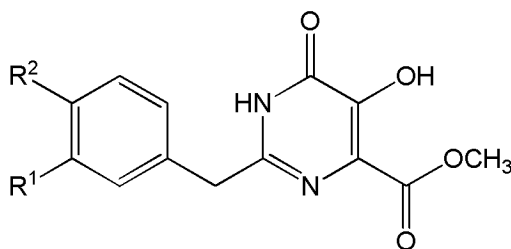


(III)

[0020] 其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

[0021] (c) 将式 (III) 化合物在二甲苯中反应, 反应温度 100 ~ 150°C, 反应时间 10 ~ 20 小时, 得到式 (IV) 表示的 5,6-二羟基-2-取代苄基嘧啶-4-甲酸甲酯化合物,

[0022]

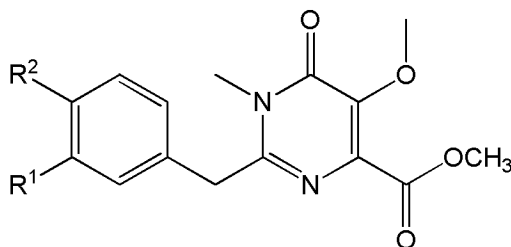


(IV)

[0023] 其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

[0024] (d) 将式 (IV) 化合物溶于 N,N-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾和碘甲烷, 反应温度 10 ~ 40°C, 反应时间 10 ~ 20 小时, 得到式 (V) 表示的 1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯化合物,

[0025]

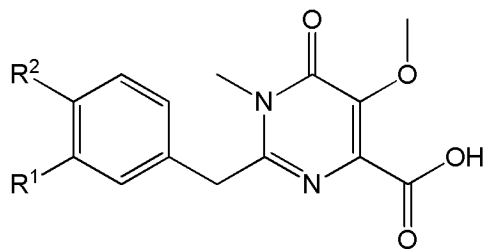


(V)

[0026] 其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

[0027] (e) 将式 (V) 化合物与氢氧化钾在乙醇中反应, 式 (V) 化合物与氢氧化钾的物质的量比为 1 : 1 ~ 4, 反应温度 10 ~ 40°C, 反应 0.5 ~ 2 小时后, 加酸至 pH = 2 ~ 4, 得到式 (VI) 表示的 1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸化合物,

[0028]

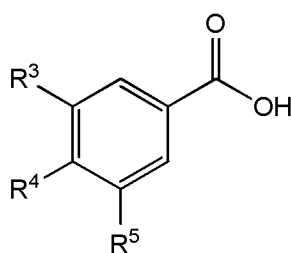


(VI)

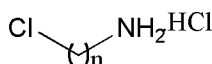
[0029] 其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述;

[0030] (f) 以式 (VII) 表示的取代苯甲酰氯和以式 (VIII) 表示的氯代烷基胺的盐酸盐于三乙胺存在条件下在二氯甲烷中反应, 反应温度 $0 \sim 40^\circ\text{C}$, 反应时间 $10 \sim 20$ 小时, 得到式 (IX) 表示的 N-氯代烷基取代苯甲酰胺化合物,

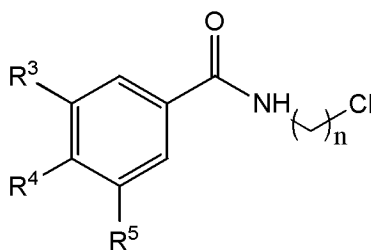
[0031]



(VII)



(VIII)

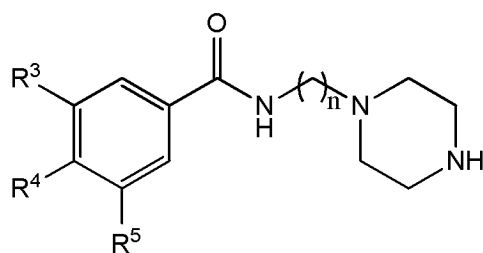


(IX)

[0032] 其中, R^3 、 R^4 表示 $-\text{OCH}_3$, R^5 表示 $-\text{H}$ 或 $-\text{OCH}_3$, $n = 2$ 或 3 ;

[0033] (g) 将式 (IX) 化合物与哌嗪于三氯甲烷中在碳酸钾以及催化剂碘化钾作用下反应, 反应温度 $40 \sim 90^\circ\text{C}$, 反应时间 $8 \sim 16$ 小时, 得到式 (X) 表示的 N-哌嗪基烷基取代苯甲酰胺化合物,

[0034]

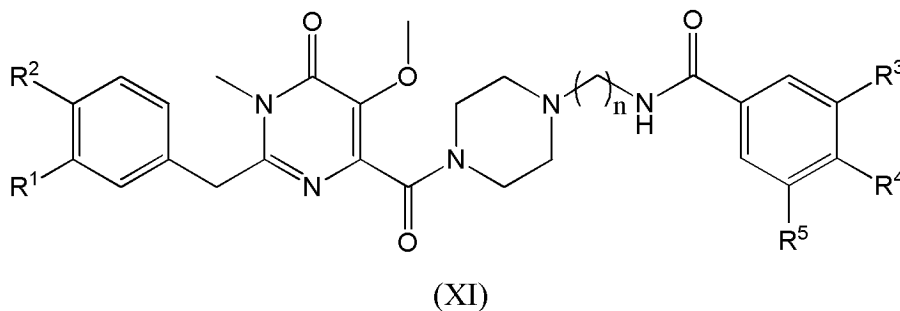


(X)

[0035] 其中, R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同步骤 (f) 所述;

[0036] (h) 将式 (X) 化合物与式 (IV) 化合物于缩合剂 N,N' -羰基二咪唑作用下, 在 N,N -二甲基甲酰胺中反应, 式 (X) 化合物与式 (VI) 化合物的物质的量比为 1 : 1 ~ 2, 反应温度 0 ~ 40°C, 反应时间 8 ~ 16 小时, 得到式 (XI) 表示的 N -((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)-3,4-二甲氧基-5-取代苯甲酰胺化合物,

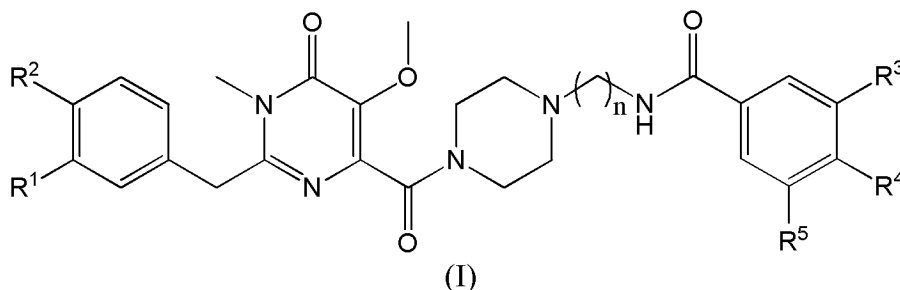
[0037]



[0038] 其中, R^1 、 R^2 表示的基团同步骤 (a) 所述, R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同步骤 (f) 所述;

[0039] (i) 将式 (XI) 化合物在 N,N -二甲基甲酰胺中与溶于二氯甲烷的脱保护试剂三溴化硼反应, 反应时间 1 ~ 5 小时, 反应温度 0 ~ 40°C, 再进行水解脱去烷基, 水解温度 0 ~ 40°C, 反应时间 2 ~ 10 小时, 得到式 (I) 表示的 N -((4-(1-甲基-2-取代苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)烷基)多取代苯甲酰胺化合物,

[0040]



[0041] 其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 表示的基团及 n 的取值同上所述。

[0042] 上述步骤 (a) 中所述的盐酸羟胺与氢氧化钾的物质的量比为 1 : 1 ~ 1.5。

[0043] 上述步骤 (d) 中所述的式 (IV) 化合物与碘化钾的物质的量比为 1 : 3 ~ 5, 式 (IV) 化合物与碳酸钾的物质的量比为 1 : 3 ~ 5。

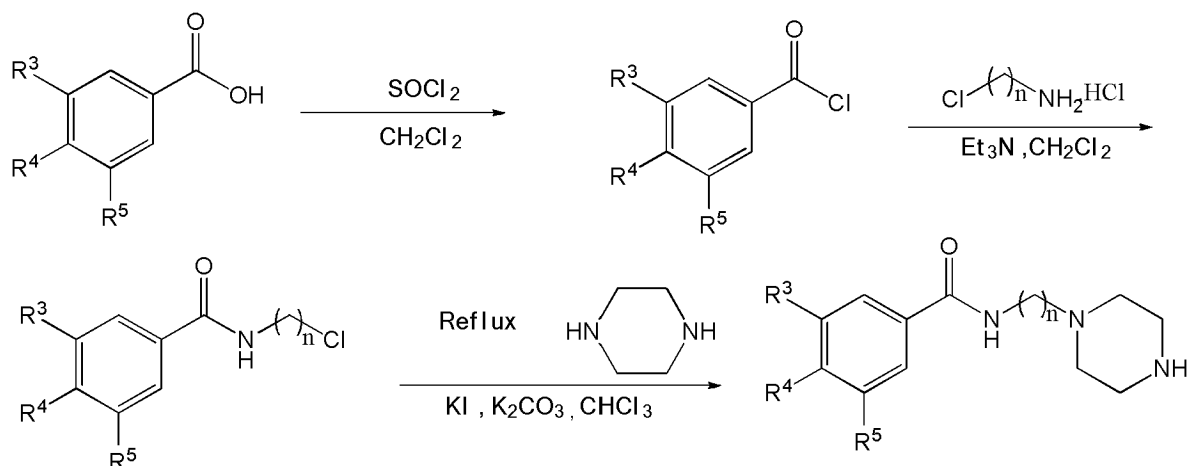
[0044] 上述步骤 (g) 中所述的式 (IX) 化合物与哌嗪物质的量比为 1 : 3 ~ 7。

[0045] 上述步骤 (h) 中所述的式 (X) 化合物与缩合剂 N,N' -羰基二咪唑的物质的量比为 1 : 1 ~ 2。

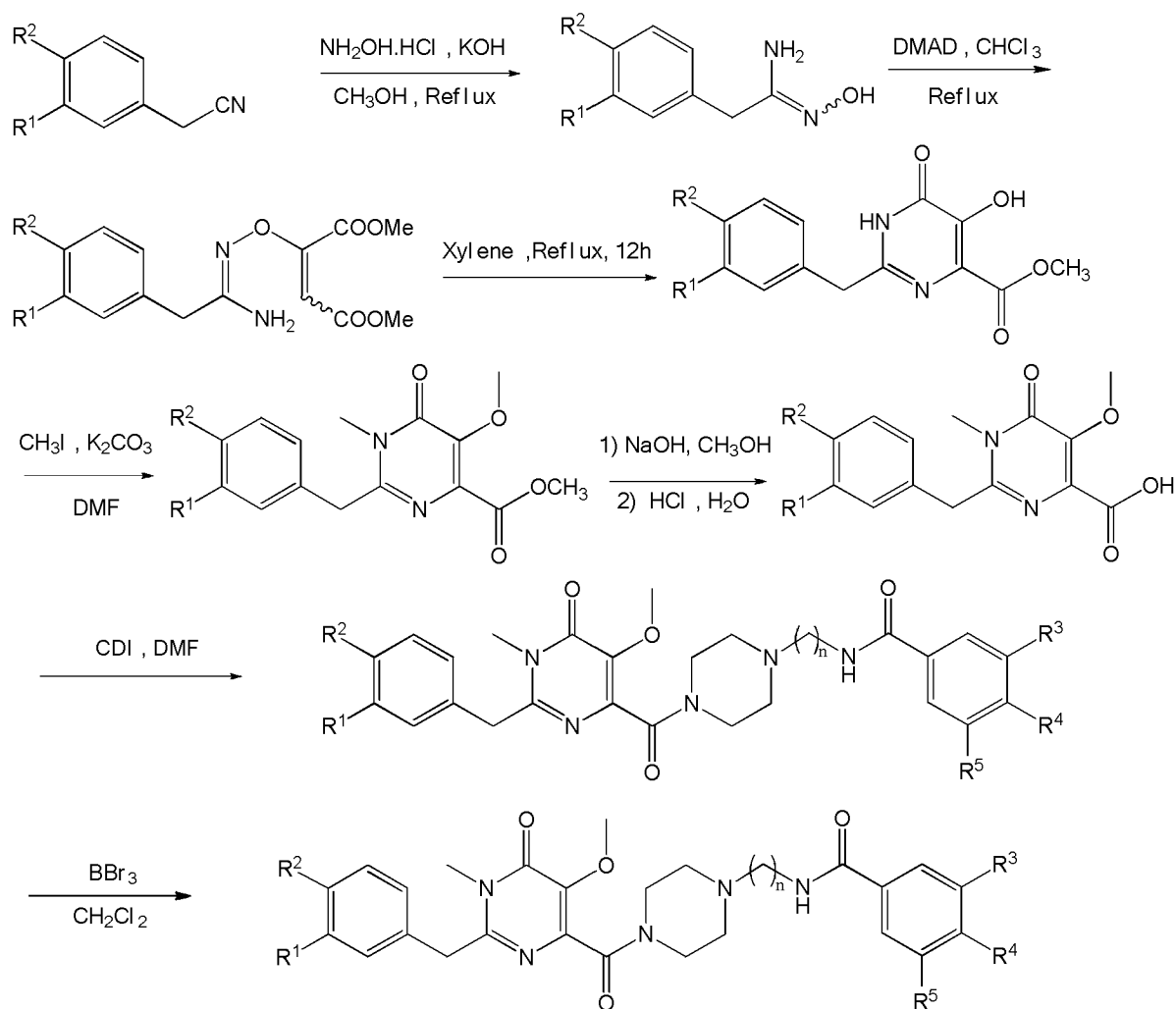
[0046] 上述步骤 (i) 中所述的式 (XI) 化合物与脱保护试剂三溴化硼的物质的量比为 1 : 2 ~ 15。

[0047] 上述合成过程中的化学反应式如下:

[0048]



[0049]



[0050] 本发明化合物均具有对 HIV-1 整合酶的抑制作用,其中部分化合物的抑制效果显著。

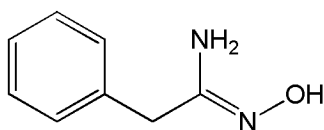
[0051] 本发明方法使用工业上普通的试剂和常规的生产条件,反应条件温和,步骤简单。

具体实施方式

[0052] 实施例 1 :N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备 (1a)

[0053] (a) (Z)-N'-羟基-2-苯基乙脒的制备

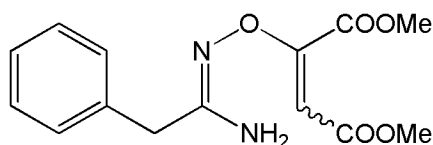
[0054]



[0055] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解, 称量 KOH(1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕。撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液, 加入苯乙腈 (2.42g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体, 所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0056] (b) 2-(1-氨基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯的制备

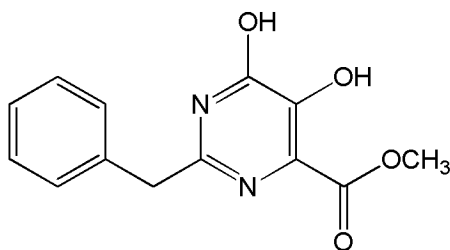
[0057]



[0058] 将 N'-羟基-2-苯基乙脒 (2.5g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流。反应体系由深红色变成黑褐色, TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL × 3 水洗, 20mL × 3 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0059] (c) 5,6-二羟基-2-苄基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0060]



[0061] 将化合物 2-(1-氨基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出, 抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

[0062] 纯品为灰色固体粉末, mp :212.4 ~ 214.6℃。

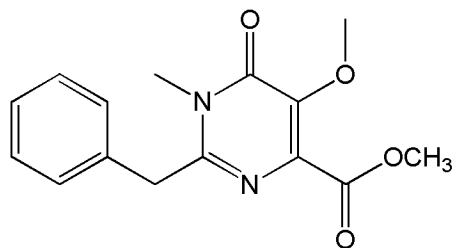
[0063] 此三步总产率 :36.2%。

[0064] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz, δ ppm) :3.80 (s, 3H, -COOCH $_3$), 3.81 (s, 2H, Ar-CH $_2$ -), 7.21-7.33 (m, 5H, Ar-H), 10.25 (s, 1H, -OH), 12.94 (s, 1H, -NH).

[0065] ESI-MS m/z , 258.6 [M-H] $^-$.

[0066] (d) 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0067]



[0068] 取化合物 5,6-二羟基-2-苄基嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.78g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 CH_3I (1.28g, 9.0mmol), 室温搅拌过夜, TLC 监测反应结束。用 40mL×3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化。

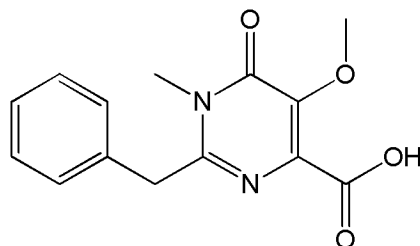
[0069] 纯品为红黑色液体, 收率: 30.0%。

[0070] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.36 (s, 3H, N- CH_3), 3.92 (s, 3H, - $COOCH_3$), 3.95 (s, 3H, O- CH_3), 4.13 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.15 (d, 2H, $J = 7.2$, Ar-H), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 7.28 (t, 2H, $J = 6.8$, Ar-H)。

[0071] ESI-MS m/z , 288.9 $[M+H]^+$, 310.9 $[M+Na]^+$ 。

[0072] (e) 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备

[0073]



[0074] 将化合物 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中, 再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min, TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 $pH = 2$, 用 30mL×3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶并真空干燥。

[0075] 纯品为淡黄色固体粉末, mp : 184.4 ~ 186.1 $^{\circ}C$ 。

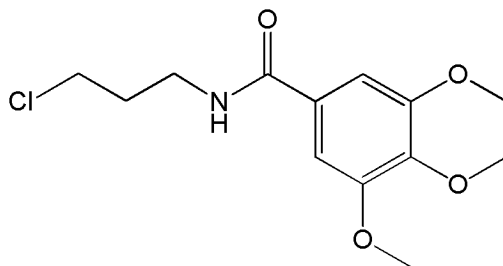
[0076] 收率: 95.0%。

[0077] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.47 (s, 3H, N- CH_3), 4.14 (s, 3H, O- CH_3), 4.16 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.18 (d, 2H, $J = 6.8$, Ar-H), 7.30-7.38 (m, 3H, Ar-H)。

[0078] ESI-MS m/z , 272.5 $[M-H]^-$, 274.7 $[M+H]^+$, 296.6 $[M+Na]^+$ 。

[0079] (f) N-3-氯丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0080]



[0081] 将 0.03mol 的三氯丙胺盐酸盐加入到 100mL 三口烧瓶中, 然后加入 35mL 的经干

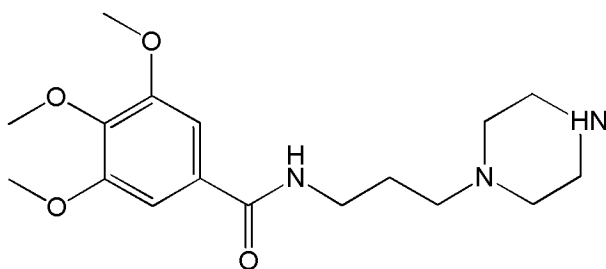
干燥处理过的二氯甲烷,再向三氯丙胺盐酸盐的二氯甲烷溶液滴加 10mL 的三乙胺溶液,室温搅拌反应半小时后,将 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液在冰浴条件下滴加到上述溶液中,滴加完毕后,撤去冰浴,室温搅拌过夜,TLC 监测反应进程。反应体系分别用 30mL×3 饱和 NaHCO₃ 溶液、30mL×3 的 1mol·L⁻¹ 的盐酸溶液洗涤,再用 30mL 的饱和食盐水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶得到 N-3-氯丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的纯品。

[0082] 纯品为白色固体粉末,收率:60.4%。

[0083] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 2.14-2.17(m, 2H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-), 2.62-2.70(m, 4H, NH-CH₂-CH₂-CH₂-), 3.90(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.93(s, 6H, Ar-OCH₃), 7.00(s, 2H, Ar-H)。

[0084] (g) N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0085]



[0086] 室温下向 N-3-氯丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (9.8g, 0.034mol) 的三氯甲烷溶液中加入哌嗪 (11.7g, 13.6mol), 催化量的碘化钾, K₂CO₃ (4.7g, 0.034mol), 加热回流, TLC 监测反应进程。反应结束后将反应体系过滤, 取滤液减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

[0087] 纯品为黄色固体粉末。mp: 108.9 ~ 109.9°C。

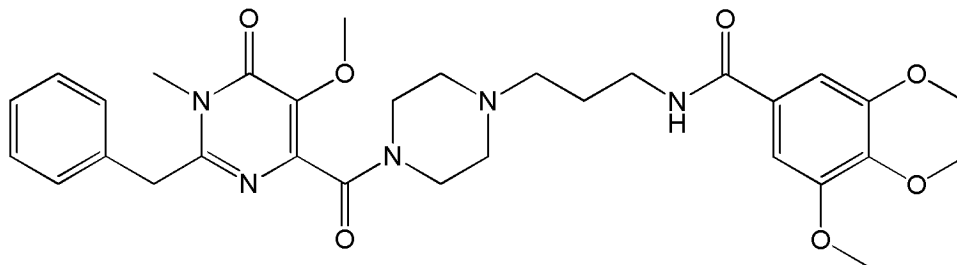
[0088] 收率: 58.0%。

[0089] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 1.76-1.81(m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.40-2.45(m, 4H, -CH₂-of piperazine), 2.48(t, 2H, J = 6.4, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.83(t, 4H, J = 5.2, -CH₂-of piperazine), 3.51(q, 2H, J = 6.0, -CH₂-CH₂-CH₂-), 3.84(s, 3H, Ar-OCH₃), 3.88(s, 6H, Ar-OCH₃), 7.02(s, 2H, Ar-H), 7.69(s, 1H, -NH-).

[0090] ESI-MS m/z, 335.8[M-H]⁻, 337.8[M+H]⁺。

[0091] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0092]



[0093] 将 N,N'-羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.62g, 1.83mmol),

继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后,用 30mL×3 二氯甲烷萃取,合并有机相,用 40mL×3 水洗涤以除去残留的 DMF,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶,残留物经柱层析(洗脱液:乙酸乙酯/乙醇)纯化。

[0094] 纯品为白色固体粉末, mp :87.8 ~ 90.5°C。

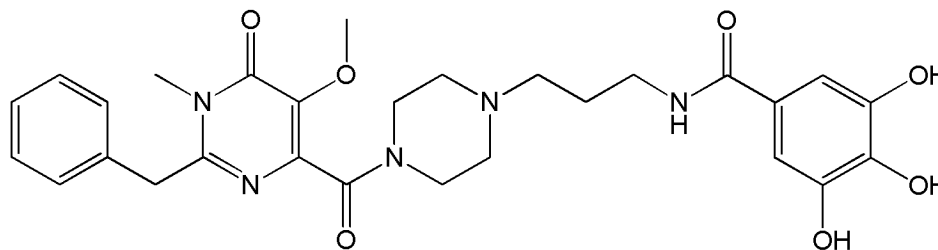
[0095] 收率 :55.4%。

[0096] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :1.79-1.83(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.45(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.54(t, 4H, $J = 6.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.35(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.42(s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.55(t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.77(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.87(s, 3H, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 3.89(s, 6H, $\text{Ar}-\text{OCH}_3$), 3.94(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.12(s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 7.00(s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.10(br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.17(d, 2H, $J = 6.8$, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.26-7.28(m, 1H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.30-7.34(m, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$)。

[0097] ESI-MS m/z :594.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 615.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 631.8 $[\text{M}+\text{K}]^+$ 。

[0098] (i)N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0099]



[0100] 称取化合物N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.45g, 0.76mmol)溶于20mL的经干燥处理过的二氯甲烷中,冰浴条件下,向上述溶液中缓慢滴加入12倍过量的 $1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌过夜,TLC监测反应进程。反应结束后,在冰浴下向反应体系中缓慢滴加30mL的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,继续室温搅拌1小时。减压脱溶,残留物经柱层析(洗脱剂:甲醇/氯仿)纯化。

[0101] 纯品为白色固体, mp :200.2 ~ 203.2°C。

[0102] 收率 :50.1%。

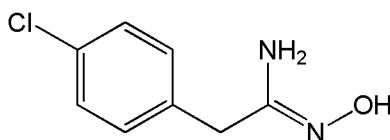
[0103] ^1H NMR($\text{MeOH}-d_4$, 400MHz, δ ppm) :2.04-2.07(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.70-2.80(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.10(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.15-3.30(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.30-3.40(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.40-3.60(m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.52(s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.90(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.20(s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 6.90(s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.17(t, 2H, $J = 7.2$, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.24-7.28(m, 3H, $\text{Ar}-\text{H}$)。

[0104] ESI-MS m/z :550.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 552.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 574.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0105] 实施例2:N-(3-(4-(1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备(1b)

[0106] (a) (Z)-2-对氯苄基-N'-羟基乙脒的制备

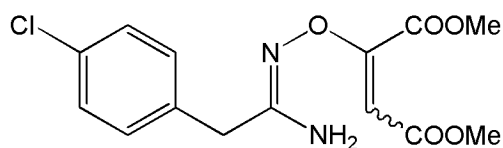
[0107]



[0108] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解。称量 KOH(1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕, 撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液。加入对氯苯乙腈 (2.42g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体。所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0109] (b) 2-(1-氨基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯的制备

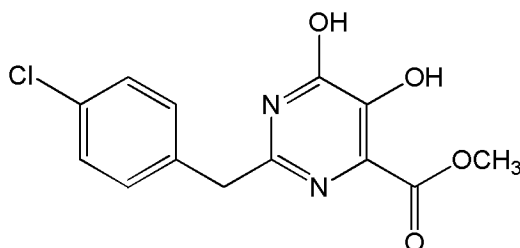
[0110]



[0111] 将 (Z)-2-对氯苯基-N'-羟基乙脒 (2.5g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流, 反应体系由深红色变成黑褐色, TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL×3 水洗, 20mL×3 饱和食盐水洗, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0112] (c) 5,6-二羟基-2-对氯苄基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0113]



[0114] 将化合物 2-(1-氨基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出, 抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

[0115] 纯品为灰色固体粉末, mp :214.3 ~ 216.3°C。

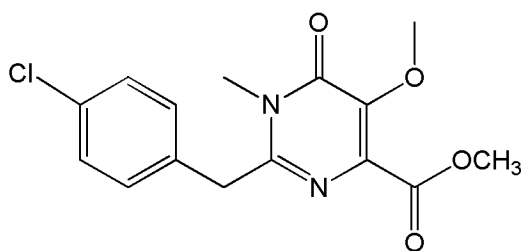
[0116] 此三步总产率 :29.0%。

[0117] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, δ ppm) :3.80 (s, 3H, -COOCH₃), 3.81 (s, 2H, Ar-CH₂-), 7.30 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.37 (m, 2H, J = 7.2, Ar-H), 10.30 (s, 1H, -OH), 12.98 (s, 1H, -NH).

[0118] ESI-MS m/z, 292.6 [M-H]⁻, 316.8 [M+Na]⁺.

[0119] (d) 1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0120]



[0121] 取化合物 5,6-二羟基-2-对氯苄基嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.78g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 CH_3I (1.28g, 9.0mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。用 40mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化。

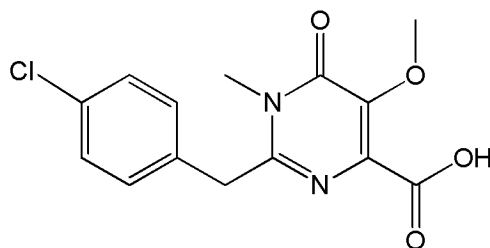
[0122] 纯品为红黑色液体, 收率: 31.2%。

[0123] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.42 (s, 3H, N- CH_3), 3.98 (s, 3H, - $COOCH_3$), 4.01 (s, 3H, O- CH_3), 4.15 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.15 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.32 (d, 2H, J = 6.4, Ar-H)。

[0124] ESI-MS m/z, 322.9 [M+H] $^+$, 344.9 [M+Na] $^+$ 。

[0125] (e) 1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备

[0126]



[0127] 将化合物 1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中, 再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min。TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 pH = 2, 用 30mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶并真空干燥。

[0128] 纯品为淡黄色固体粉末, mp: 155.1 ~ 157.0 $^{\circ}C$ 。

[0129] 收率: 96.2%。

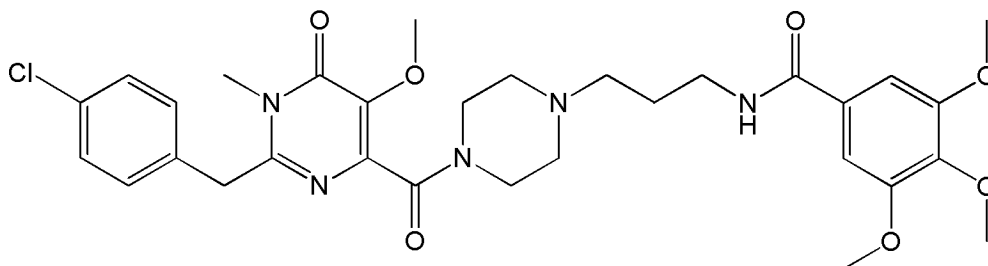
[0130] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.49 (s, 3H, N- CH_3), 4.15 (s, 3H, O- CH_3), 4.16 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.16 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.36 (d, 2H, J = 8.0, Ar-H)。

[0131] ESI-MS m/z, 306.5 [M-H] $^-$, 308.8 [M+H] $^+$, 330.7 [M+Na] $^+$ 。

[0132] 步骤 (f)、(g) 同实施例 1。

[0133] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0134]



[0135] 将N,N'-羰基二咪唑CDI(0.39g,2.38mmol)加入100mL单口烧瓶中,再加入10mL经干燥处理过的DMF并搅拌溶解。称量化合物1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸(0.5g,1.83mmol)并将其溶于25mL干燥DMF中,然后在冰浴条件下,用恒压漏斗将其缓慢滴加入CDI的DMF溶液中。滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌1小时。往反应体系中加入化合物N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.62g,1.83mmol),继续室温搅拌至反应结束。TLC检测反应进程。反应完毕后,用30mL×3二氯甲烷萃取,合并有机相,用40mL×3水洗涤以除去残留的DMF,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶,残留物经柱层析(洗脱液:乙酸乙酯/乙醇)纯化。

[0136] 纯品为白色固体粉末,mp:85.2~88.7℃。

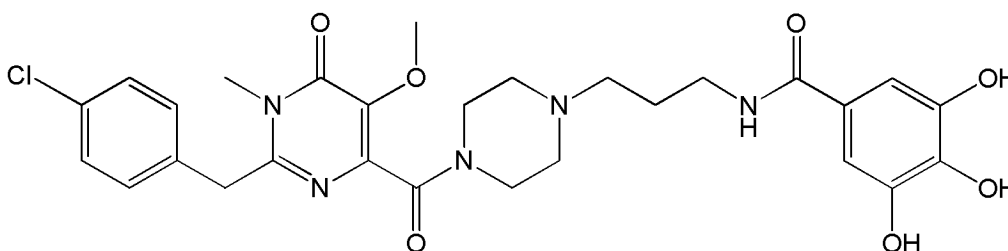
[0137] 收率:53.0%。

[0138] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 ,400MHz, δ ppm):1.81-1.84(m,2H,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),2.43(t,2H, $J=4.8$,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),2.54(t,4H, $J=6.4$,- $\text{CH}_2\text{-of piperazine}$),3.34(t,2H, $J=4.8$,- $\text{CH}_2\text{-of piperazine}$),3.44(s,3H,N- CH_3),3.55(t,2H, $J=6.0$,- $\text{CH}_2\text{-of piperazine}$),3.77(t,2H, $J=4.8$,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),3.87(s,3H,Ar- OCH_3),3.89(s,6H,Ar- OCH_3),3.94(s,3H,- OCH_3),4.08(s,2H,Ar- $\text{CH}_2\text{-}$),7.03(s,2H,Ar-H),7.13(d,2H, $J=8.8$,Ar-H),7.21(br,1H,-NH-),7.29-7.32(m,2H,Ar-H)。

[0139] ESI-MS m/z :628.0[M+H] $^+$,649.9[M+Na] $^+$,665.8[M+K] $^+$

[0140] (i)N-(3-(4-(1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0141]



[0142] 称取化合物N-(3-(4-(1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.45g,0.76mmol)溶于20mL的经干燥处理过的二氯甲烷中,冰浴条件下,向上述溶液中缓慢滴加入12倍过量的 $1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌过夜。TLC监测反应进程。反应结束后,在冰浴下向反应体系中缓慢滴加30mL的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,继续室温搅拌1小时。减压脱溶,残留物经柱层析(洗脱剂:甲醇/氯仿)纯化。

[0143] 纯品为白色固体,mp:179.8~181.9℃。

[0144] 收率:55.0%。

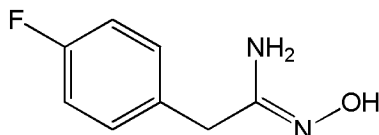
[0145] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 ,400MHz, δ ppm):1.55-1.75(m,2H,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),2.10-2.45(m,4H,- $\text{CH}_2\text{-of piperazine}$),3.10-3.30(m,4H,- $\text{CH}_2\text{-of piperazine}$),3.30-3.40(m,2H,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),3.50-3.70(m,2H,- $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$),3.43(s,3H,N- CH_3),3.77(s,3H,- OCH_3),4.16(s,2H,Ar- $\text{CH}_2\text{-}$),6.81(s,2H,Ar-H),7.26(d,2H, $J=8.0$,Ar-H),7.39(d,2H, $J=8.0$,Ar-H),8.08(br,1H,-NH-),8.61(s,1H,Ar-OH),8.97(s,2H,Ar-OH)。

[0146] ESI-MS m/z : 584.9 $[M-H]^-$, 620.8 $[M+Cl]^-$.

[0147] 实施例 3: N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备 (1c)

[0148] (a) 2-对氟苄基-N'-羟基乙脒的制备

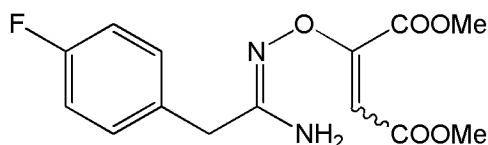
[0149]



[0150] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解。称量 KOH (1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕。撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液。加入对氟苄乙腈 (2.42g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体。所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0151] (b) 2-(1-氨基对氟苄基亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯的制备

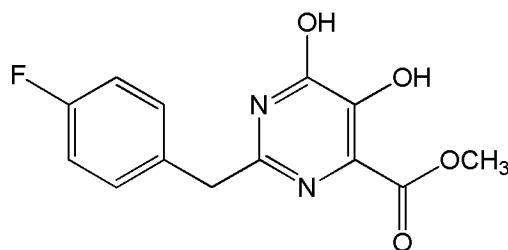
[0152]



[0153] 将 (Z)-2-对氟苄基-N'-羟基乙脒 (2.5g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流。反应体系由深红色变成黑褐色。TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL×3 水洗, 20mL×3 饱和食盐水洗。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0154] (c) 5,6-二羟基-2-对氟苄基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0155]



[0156] 将化合物 2-((1-氨基对氟苄基亚乙基氨基))氧代丁二烯二酸二甲酯加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出。抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

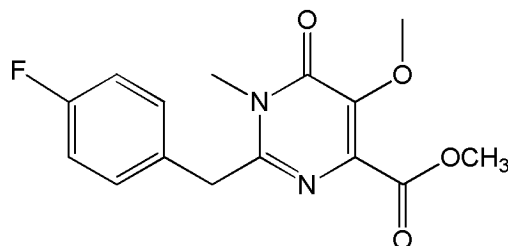
[0157] 纯品为灰色固体粉末, mp: 201.9 ~ 202.3°C。

[0158] 此三步总产率: 25.2%。

[0159] 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, δ ppm): 3.79 (s, 3H, $-COOCH_3$), 3.80 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.14 (m, 2H, J = 8.8, Ar-H), 7.32 (m, 2H, J = 7.6, Ar-H), 10.25 (s, 1H, -OH), 12.93 (s, 1H, -NH).

[0160] (d) 1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0161]



[0162] 取化合物 5,6-二羟基-2-对氟苄基嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.78g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 CH_3I (1.28g, 9.0mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。用 40mL×3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化。

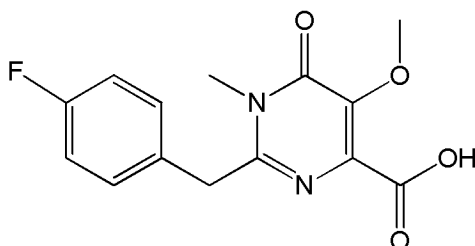
[0163] 纯品为红黑色液体, 收率: 31.0%。

[0164] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.42 (s, 3H, N- CH_3), 3.97 (s, 3H, - $COOCH_3$), 4.00 (s, 3H, O- CH_3), 4.14 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.05-7.05 (m, 2H, Ar-H), 7.17-7.28 (m, 2H, Ar-H)。

[0165] ESI-MS m/z , 306.7 [M+H] $^+$, 328.7 [M+Na] $^+$ 。

[0166] (e) 1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备

[0167]



[0168] 将化合物 1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中, 再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min。TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 pH = 2, 用 30mL×3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶并真空干燥。

[0169] 纯品为淡黄色固体粉末, mp: 136.7 ~ 138.0°C。

[0170] 收率: 93.1%。

[0171] 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz, δ ppm): 3.50 (s, 3H, N- CH_3), 4.15 (s, 3H, O- CH_3), 4.15 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.07 (t, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.19 (dd, 2H, J = 5.2 and 8.4, Ar-H)。

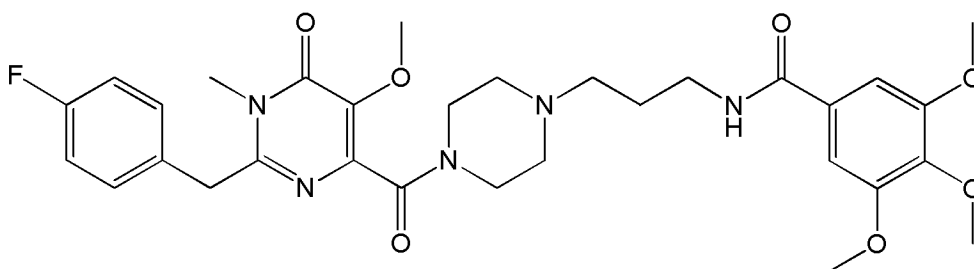
[0172] ESI-MS m/z , 290.5 [M-H] $^-$, 292.7 [M+H] $^+$, 314.6 [M+Na] $^+$ 。

[0173] IR (KBr): 3438, 2951, 2891, 1735, 1640, 1698, 1546, 1509, 1449, 1229, 739 cm^{-1} 。

[0174] 步骤 (f)、(g) 同实施例 1。

[0175] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0176]



[0177] 将N,N'-羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.62g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL×3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL×3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 乙醇) 纯化。

[0178] 纯品为黄色固体粉末, mp : 89.7 ~ 91.4°C。

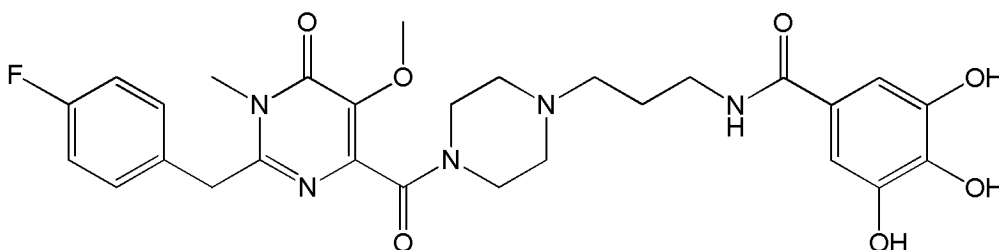
[0179] 收率 : 57.4%。

[0180] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) : 1.77-1.80 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.40 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.51 (t, 4H, $J = 6.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.34 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.41 (s, 3H, N- CH_3), 3.51 (t, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.74 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.84 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.86 (s, 6H, Ar- OCH_3), 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.06 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.99 (s, 2H, Ar-H), 7.01 (d, 2H, $J = 8.8$, Ar-H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H), 7.24 (br, 1H, $-\text{NH}-$)。

[0181] ESI-MS m/z : 612.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 634.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 649.9 $[\text{M}+\text{K}]^+$ 。

[0182] (i) N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0183]



[0184] 称取化合物 N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.45g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 , 继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 甲醇 / 氯仿) 纯化。

[0185] 纯品为白色固体, mp : 187.2 ~ 190.2°C。

[0186] 收率 : 52.4%。

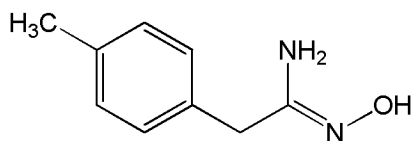
[0187] ^1H NMR (MeOH-d_4 , 400MHz, δ ppm): 2.05-2.08 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.80-2.90 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.15-3.20 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.30-3.35 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.40-3.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.57 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.92 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.18 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 6.89 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.08 (t, 2H, $J = 8.4$, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.27 (q, 2H, $J = 8.0$, $\text{Ar}-\text{H}$).

[0188] ESI-MS m/z : 567.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 603.8 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

[0189] 实施例 4: $\text{N}-(3-(4-(1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺$ 的制备 (1d)

[0190] (a) 2-对甲基苄基- N' -羟基乙脒的制备

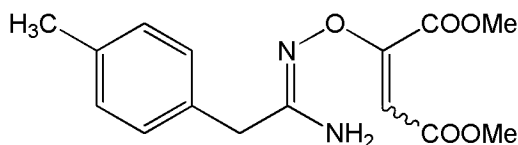
[0191]



[0192] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解。称量 KOH (1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕。撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液。加入对甲基苄乙腈 (2.42g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体。所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0193] (b) 2-(1-氨基对甲基苄基亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯的制备

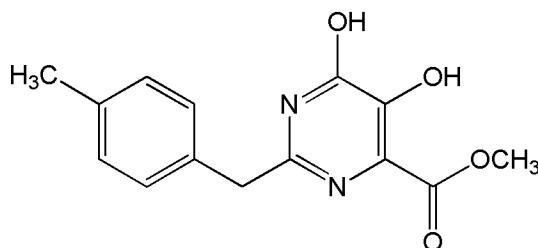
[0194]



[0195] 将 (Z)-2-对甲基苄基- N' -羟基乙脒 (2.5g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流。反应体系由深红色变成黑褐色。TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL \times 3 水洗, 20mL \times 3 饱和食盐水洗。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0196] (c) 5,6-二羟基-2-对甲基苄基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0197]



[0198] 将化合物 2-(1-氨基对甲基苄基亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出。抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

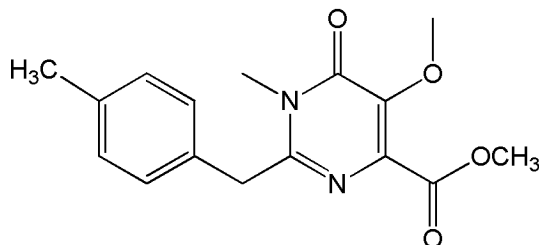
[0199] 纯品为灰色固体粉末, mp : 194.8 ~ 196.2 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0200] 此三步总产率:31.1%。

[0201] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz, δ ppm): 2.25 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.75 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 3.80 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 7.11 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.17 (m, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 10.25 (s, 1H, -OH), 12.93 (s, 1H, -NH).

[0202] (d) 1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0203]



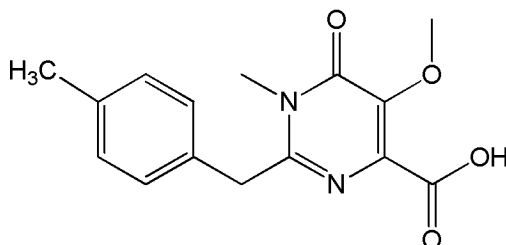
[0204] 取化合物 5,6-二羟基-2-对甲基苄基嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.78g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 CH_3I (1.28g, 9.0mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。用 40mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化。

[0205] 纯品为红黑色液体, 收率: 29.6%。

[0206] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 2.33 (s, 3H, Ar- CH_3), 3.48 (s, 3H, N- CH_3), 3.98 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 4.00 (s, 3H, O- CH_3), 4.14 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.08 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H).

[0207] (e) 1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备

[0208]



[0209] 将化合物 1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中, 再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min。TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 pH = 2, 用 30mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶并真空干燥。

[0210] 纯品为淡黄色固体粉末, mp: 162.4 ~ 164.9 $^\circ\text{C}$ 。

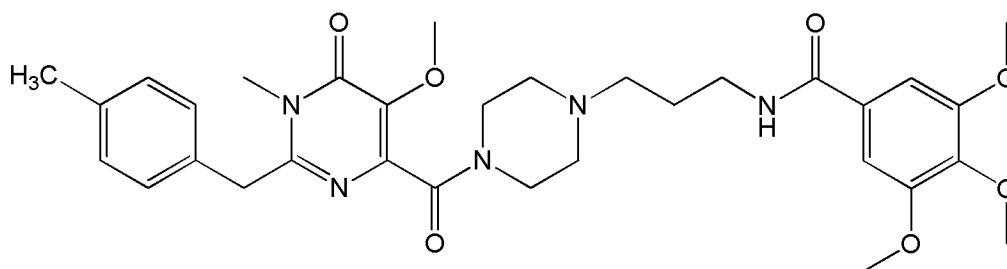
[0211] 收率: 94.0%。

[0212] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 3.49 (s, 3H, N- CH_3), 4.15 (s, 3H, O- CH_3), 4.16 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H), 7.36 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H).

[0213] 步骤 (f)、(g) 同实施例 1。

[0214] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0215]



[0216] 将N,N'-羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-(3-(哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.62g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL×3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL×3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱液: 乙酸乙酯/乙醇) 纯化。

[0217] 纯品为黄色固体粉末, mp :85.9 ~ 88.3°C。

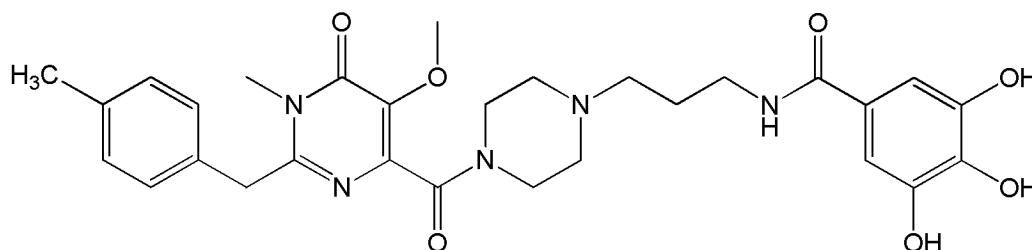
[0218] 收率 :55.2%。

[0219] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :1.81-1.85 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.33 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.47 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.56 (t, 4H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.37 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.43 (s, 3H, N- CH_3), 3.57 (t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.79 (t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.88 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.91 (s, 6H, Ar- OCH_3), 3.94 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.09 (s, 2H, Ar- CH_2-), 7.02 (s, 2H, Ar-H), 7.07 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.14 (br, 1H, $-\text{NH}-$).

[0220] ESI-MS m/z :606.3095 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 608.3026 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 630.2849 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0221] (i) N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0222]



[0223] 称取化合物 N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.45g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 , 继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 甲醇/氯仿) 纯化。

[0224] 纯品为白色固体, mp :252.5 ~ 255.3°C。

[0225] 收率 :51.0%。

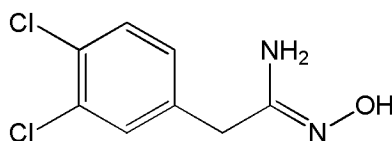
[0226] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz, δ ppm) :2.05-2.08 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.90-3.00 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.20 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.20-3.25 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.30-3.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.50-3.60 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.50 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.15 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 6.90 (s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.11 (d, 2H, $J = 8.0$, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.15 (d, 2H, $J = 8.0$, $\text{Ar}-\text{H}$).

[0227] ESI-MS m/z :563.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 599.9 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$.

[0228] 实施例 5 :N-(3-(4-(1-甲基-2-(3,4-二氯苄基)-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备 (1e)

[0229] (a) 2-(3,4-二氯苄基)- N' -羟基乙脒的制备

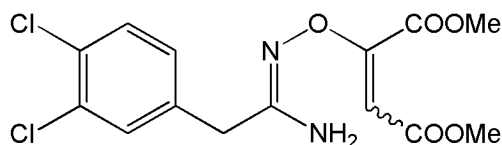
[0230]



[0231] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解。称量 KOH (1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕。撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液。加入 3,4-二氯苄腈 (2.42g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体。所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0232] (b) 2-(1-氨基-(3,4-二氯苄基)亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯的制备

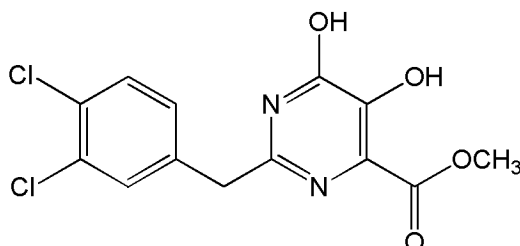
[0233]



[0234] 将 (Z)-2-(3,4-二氯苄基)- N' -羟基乙脒 (2.5g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流。反应体系由深红色变成黑褐色。TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL \times 3 水洗, 20mL \times 3 饱和食盐水洗。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0235] (c) 5,6-二羟基-2-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4-甲酸甲酯的制备

[0236]



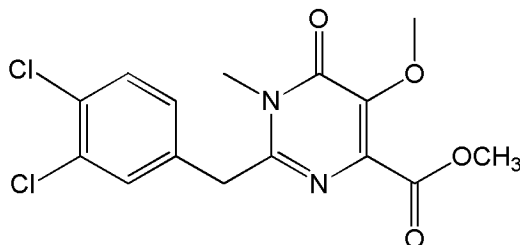
[0237] 将化合物 2-((1-氨基-(3,4-二氯苄基)亚乙基氨基)氧代丁二烯二酸二甲酯)加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出。抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

[0238] 纯品为灰色固体粉末, mp :182.3 ~ 184.8 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0239] 此三步总产率:23.0%。

[0240] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz, δ ppm): 3.80 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 3.83 (s, 2H, Ar-CH_2-), 7.26 (dd, 1H, $J = 1.6$ and 8.4 , Ar-H), 7.54-7.66 (m, 2H, Ar-H), 10.33 (s, 1H, $-\text{OH}$), 12.95 (s, 1H, $-\text{NH}$).

[0241] (d) 1-甲基-2-(3,4-二氯苄基)-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备
[0242]

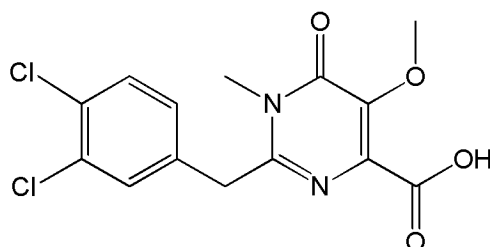


[0243] 取化合物 5,6-二羟基-2-(3,4-二氯苄基)嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.78g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K_2CO_3 (1.24g, 9.0mmol) 和 CH_3I (1.28g, 9.0mmol), 室温搅拌过夜。TLC 监测反应结束。用 40mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 石油醚 / 乙酸乙酯) 纯化。

[0244] 纯品为红黑色液体, 收率: 32.5%。

[0245] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm): 3.42 (s, 3H, N-CH_3), 3.98 (s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 4.01 (s, 3H, O-CH_3), 4.15 (s, 2H, Ar-CH_2-), 7.04 (d, 1H, $J = 7.2$, Ar-H), 7.30 (s, 1H, Ar-H), 7.40 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H).

[0246] (e) 1-甲基-2-(3,4-二氯苄基)-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备
[0247]



[0248] 将化合物 1-甲基-2-(3,4-二氯苄基)-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中, 再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min。TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 $\text{pH} = 2$, 用 30mL \times 3 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶并真空干燥。

[0249] 纯品为淡黄色固体粉末, mp : 180.3 ~ 182.0 $^\circ\text{C}$ 。

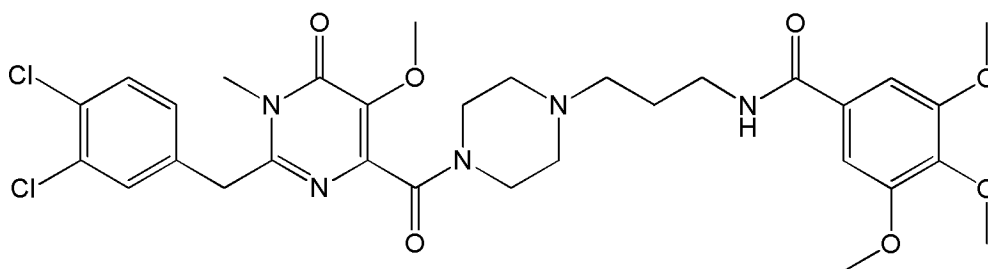
[0250] 收率: 95.2%。

[0251] ^1H NMR (DMSO-d_6 , 400MHz, δ ppm): 3.41 (s, 3H, N-CH_3), 3.77 (s, 3H, O-CH_3), 4.18 (s, 2H, Ar-CH_2-), 7.21 (dd, 1H, $J = 2.0$ and 8.4 , Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (d, 1H, $J = 8.4$, Ar-H).

[0252] 步骤 (f)、(g) 同实施例 1。

[0253] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-(3,4-二氯苄基)-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0254]



[0255] 将 N, N' - 羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1- 甲基 -2-(3,4- 二氯苄基) -5- 甲氧基 -6- 氧代嘧啶 -4- 甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-3-(哌嗪 -1- 基) 丙基 -3,4,5- 三甲氧基苯甲酰胺 (0.62g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL × 3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL × 3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱液: 乙酸乙酯 / 乙醇) 纯化。

[0256] 纯品为黄色固体粉末, mp :99.0 ~ 101.0°C。

[0257] 收率 :59.0%。

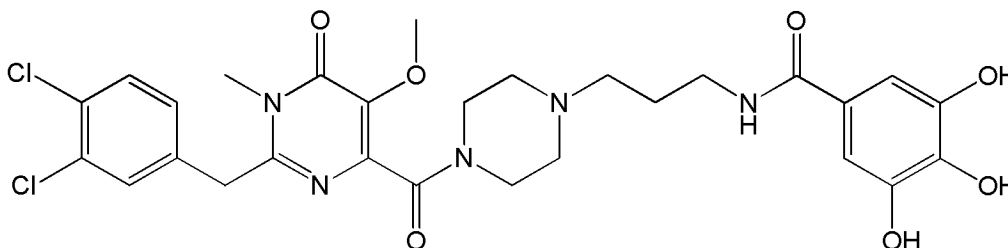
[0258] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :2.46 (t, 2H, J = 4.8, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.60 (t, 2H, J = 4.8, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 2.66 (t, 2H, J = 6.0, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.35 (t, 2H, J = 4.8, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.49 (s, 3H, N- CH_3), 3.58 (q, 2H, J = 6.4, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.79-3.81 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.90 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.92 (s, 6H, Ar- OCH_3), 3.97 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.07 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.59 (br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.00 (s, 2H, Ar-H), 7.06 (dd, 2H, J = 2.0 and 8.0, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 7.43 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H)。

[0259] $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, δ ppm) :31.24, 36.53, 40.83, 41.58, 46.66, 52.44, 52.88, 56.36, 56.57, 60.29, 60.90, 104.49, 128.04, 130.03, 130.56, 130.94, 131.82, 133.07, 134.36, 140.58, 144.13, 153.19, 154.43, 159.36, 163.91, 167.20。

[0260] ESI-MS m/z :646.2019 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 648.1919 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 670.1731 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0261] (i) N-(3-(4-(1- 甲基 -2-(3,4- 二氯苄基) -5- 甲氧基 -6- 氧代 -1,6- 二氢嘧啶 -4- 碳酰基) 哌嗪 -1- 基) 丙基) -3,4,5- 三羟基苯甲酰胺的制备

[0262]



[0263] 称取化合物 N-(3-(4-(1- 甲基 -2-(3,4- 二氯苄基) -5- 甲氧基 -6- 氧代 -1,6- 二氢嘧啶 -4- 碳酰基) 哌嗪 -1- 基) 丙基) -3,4,5- 三甲氧基苯甲酰胺 (0.45g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,

继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶,残留物经柱层析(洗脱剂:甲醇/氯仿)纯化。

[0264] 纯品为白色固体, mp :206.6 ~ 209.4℃。

[0265] 收率 :56.6%。

[0266] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, δ ppm) :1.60-1.75 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.10-2.50 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ of piperazine), 3.10-3.25 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ of piperazine), 3.25-3.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.40-3.60 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.46 (s, 3H, N- CH_3), 3.77 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.17 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.81 (s, 2H, Ar-H), 7.23 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.58 (d, 2H, J = 8.0, Ar-H), 8.06 (br, 1H, $-\text{NH}-$), 8.60 (s, 1H, Ar-OH), 8.97 (s, 2H, Ar-OH).

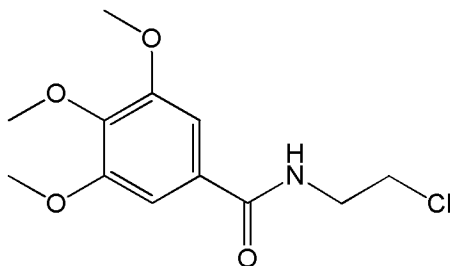
[0267] ESI-MS m/z :617.9[M-H] $^-$, 653.7[M+Cl] $^-$, 699.6[M+Br] $^-$.

[0268] 实施例 6 :N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备 (1f)

[0269] 步骤 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 同实施例 1。

[0270] (f)N-2-氯乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0271]

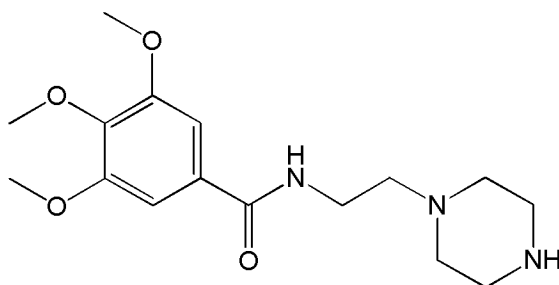


[0272] 将 0.03mol 的二氯乙胺盐酸盐加入到 100mL 三口烧瓶中,然后加入 35mL 的经干燥处理过的二氯甲烷,再向二氯乙胺盐酸盐的二氯甲烷溶液滴加 10mL 的三乙胺溶液,室温搅拌反应半小时后,将 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液在冰浴条件下滴加到上述溶液中,滴加完毕后,撤去冰浴,室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应体系分别用 30mL×3 饱和 NaHCO_3 溶液、30mL×3 的 $1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸溶液洗涤,再用 30mL 的饱和食盐水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥,减压脱溶得到 N-2-氯乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的纯品。

[0273] 纯品为白色固体粉末,收率 :70.5%。

[0274] (g)N-2-(哌嗪-1-基)乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0275]



[0276] 室温下向 N-2-氯乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (9.3g, 0.034mol) 的三氯甲烷溶液中加入哌嗪 (11.7g, 13.6mol),催化量的碘化钾, K_2CO_3 (4.7g, 0.034mol),加热回流。TLC 监测反应进程。反应结束后将反应体系过滤,取滤液减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

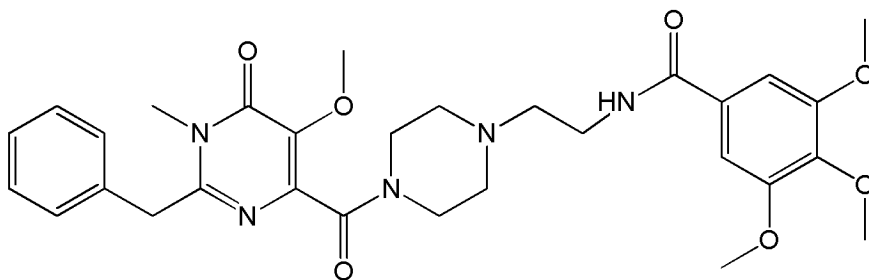
[0277] 纯品为黄色固体粉末, mp :131.5 ~ 133.1°C。

[0278] 收率 :55.8%。

[0279] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :2.46-2.51(m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 2.58(t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.89(t, 4H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.52(q, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.87(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.90(s, 6H, Ar- OCH_3), 6.86(s, 1H, $-\text{NH}-$), 7.01(s, 2H, Ar-H)。

[0280] (h)N-(2-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0281]



[0282] 将N,N'-羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入 N-2-(哌嗪-1-基)乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.6g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL \times 3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL \times 3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

[0283] 得黄色固体粉末, mp :91.5 ~ 94.6°C。

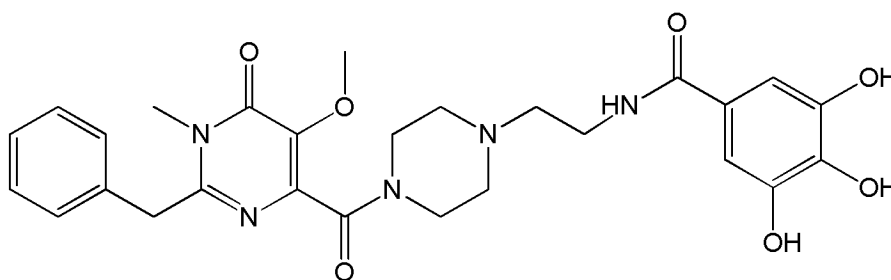
[0284] 收率 :62.1%。

[0285] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :2.51(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.62(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 2.66(t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.39(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.44(s, 3H, N- CH_3), 3.57(q, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.79-3.81(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.89(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.91(s, 6H, Ar- OCH_3), 3.95(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.11(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.73(br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.01(s, 2H, Ar-H), 7.19(d, 2H, $J = 7.2$, Ar-H), 7.26-7.28(m, 1H, Ar-H), 7.33(d, 2H, $J = 7.2$, Ar-H)。

[0286] ESI-MS m/z :578.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 580.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 602.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0287] (i)N-(2-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0288]



[0289] 称取化合物N-(2-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.44g,0.76mmol)溶于20mL的经干燥处理过的二氯甲烷中,冰浴条件下,向上述溶液中缓慢滴加入12倍过量的 $1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌过夜。TLC监测反应进程。反应结束后,在冰浴下向反应体系中缓慢滴加30mL的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,继续室温搅拌1小时。减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

[0290] 得到白色固体,mp:193~194.5°C。

[0291] 收率:55.7%。

[0292] $^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4 , 400MHz, δ ppm): 3.10-3.20(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.40(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.45-3.60(m, 8H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.50(s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.91(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.22(s, 2H, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$), 6.93(s, 2H, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.27(q, 3H, $J = 7.2$, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.35(t, 2H, $J = 7.2$, $\text{Ar}-\text{H}$)。

[0293] ESI-MS m/z : 535.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 571.8 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 。

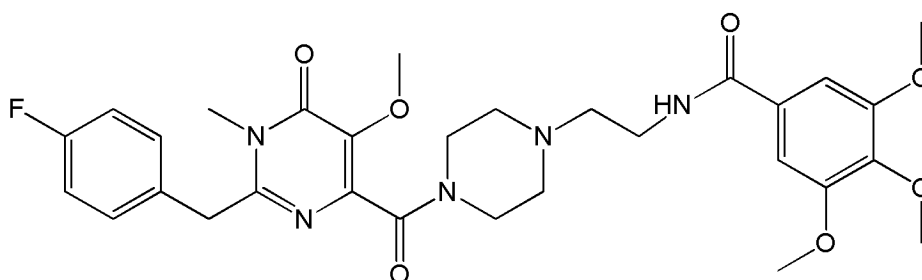
[0294] 实施例7: N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺(1g)

[0295] 步骤(a)、(b)、(c)、(d)、(e)同实施例3。

[0296] 步骤(f)、(g)同实施例6。

[0297] (h)N-(2-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0298]



[0299] 将N,N'-羰基二咪唑 CDI(0.39g,2.38mmol)加入100mL单口烧瓶中,再加入10mL经干燥处理过的DMF并搅拌溶解。称量1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸(0.53g,1.83mmol)并将其溶于25mL干燥DMF中,然后在冰浴条件下,用恒压漏斗将其缓慢滴加入CDI的DMF溶液中。滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌1小时。往反应体系中加入N-2-(哌嗪-1-基)乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(0.6g,1.83mmol),继续室温搅拌至反应结束。TLC检测反应进程。反应完毕后,用 $30\text{mL}\times 3$ 二氯甲烷萃取,合并有机相,用 $40\text{mL}\times 3$ 水洗涤以除去残留的DMF,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱

溶,残留物经柱层析纯化。

[0300] 得黄色固体粉末, mp :91.6 ~ 94.1°C。

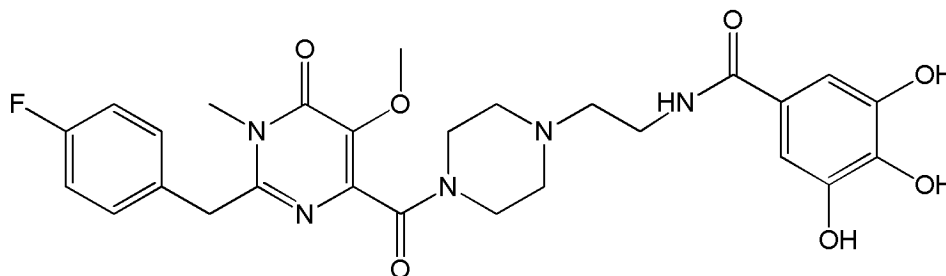
[0301] 收率 :65.7%。

[0302] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :2.51(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.62(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 2.66(t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.39(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.43(s, 3H, N- CH_3), 3.57(q, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.79-3.81(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.89(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.91(s, 6H, Ar- OCH_3), 3.95(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.11(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.73(br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.01(s, 2H, Ar-H), 7.19(d, 2H, $J = 7.2$, Ar-H), 7.26-7.28(m, 1H, Ar-H), 7.33(d, 2H, $J = 7.2$, Ar-H)。

[0303] ESI-MS m/z :596.2696 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 598.2607 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 620.2429 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0304] (i) N-(2-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备

[0305]



[0306] 称取化合物 N-(2-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.45g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中,冰浴条件下,向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后,在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

[0307] 得到白色固体, mp :210.0 ~ 213.3°C。

[0308] 收率 :52.8%。

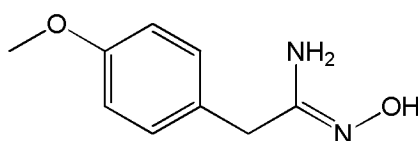
[0309] $^1\text{H NMR}$ ($\text{MeOH}-d_4$, 400MHz, δ ppm) :3.15-3.25(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.25-3.40(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.45-3.65(m, 8H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.48(s, 3H, N- CH_3), 3.90(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.19(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.91(s, 2H, Ar-H), 7.27(d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.35(d, 2H, $J = 8.0$, Ar-H)。

[0310] ESI-MS m/z :553.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 589.8 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 。

[0311] 实施例 8 :N-(3-(4-(1-甲基-2-对羟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4,5-三羟基苯甲酰胺的制备 (1h)

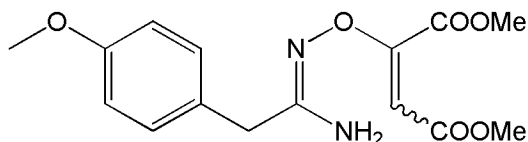
[0312] (a) (Z)-2-对甲氧基苄基-N'-羟基乙脒

[0313]



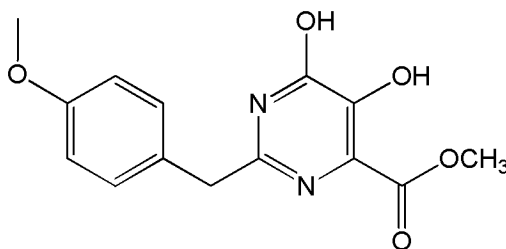
[0314] 室温下将盐酸羟胺 (1.9g, 23.0mmol) 加入 250mL 的圆底烧瓶中, 加入 40mL 无水甲醇搅拌溶解。称量 KOH(1.29g, 23.0mmol) 溶解于 40mL 无水甲醇, 再倒入 60mL 的恒压漏斗中, 并于冰浴条件下缓慢滴入盐酸羟胺的甲醇溶液中, 继续搅拌至滴加完毕。撤除冰浴, 将反应体系过滤收集滤液。加入对甲氧基苯乙腈 (3.04g, 20.7mmol) 加热回流, 至 TLC 监测反应结束。减压脱溶, 得白色固体。所得产物无需纯化, 直接进入下步反应。

[0315] (b) 2-(1-氨基对甲氧基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯的制备
[0316]



[0317] 将 (Z)-2-对甲氧基苯基-N'-羟基乙脒 (3.0g, 16.7mmol) 加入 100mL 圆底烧瓶中, 用 35mL 三氯甲烷搅拌溶解。取丁炔二酸二甲酯 (2.37g, 16.7mmol) 加入反应体系中, 并加入 10 滴三乙胺溶液, 加热回流。反应体系由深红色变成黑褐色。TLC 监测反应结束。减压除去溶剂, 残留物加入 60mL 乙酸乙酯溶解, 用 40mL×3 水洗, 20mL×3 饱和食盐水洗。无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 得红色油状液体。所得产物无需纯化直接进行下步反应。

[0318] (c) 5,6-二羟基-2-对甲氧基苯基嘧啶-4-甲酸甲酯的制备
[0319]



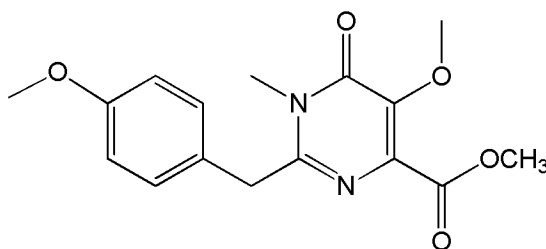
[0320] 将化合物 2-(1-氨基对甲氧基苯基亚乙基氨基) 氧代丁二烯二酸二甲酯加入 60mL 二甲苯后加热回流, 至 TLC 监测反应结束。冷却后, 有大量固体析出。抽滤, 所得固体用石油醚洗涤并干燥。

[0321] 得褐色固体, mp :202.3 ~ 204.2°C。

[0322] 收率 30.7%。

[0323] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, δ ppm) :3.71 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.73 (s, 2H, Ar-CH₂-), 3.80 (s, 3H, -COOCH₃), 6.88 (d, 1H, J = 8.4, Ar-H), 6.95 (d, 1H, J = 8.4, Ar-H), 7.21 (d, 2H, J = 8.0, Ar-H), 10.24 (s, 1H, -OH), 12.92 (s, 1H, -NH)。

[0324] (d) 1-甲基-2-对甲氧基苯基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯的制备
[0325]



[0326] 取化合物 5,6-二羟基-2-对甲氧基苯基嘧啶-4-甲酸甲酯 (0.87g, 3.0mmol) 溶于 50mL DMF 中, 再向反应体系中加入 K₂CO₃ (1.24g, 9.0mmol) 和 CH₃I (1.28g, 9.0mmol), 室温

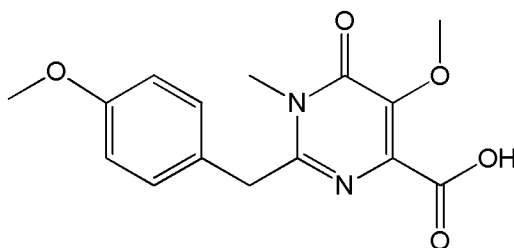
搅拌过夜。TLC 监测反应结束。用 40mL×3 乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

[0327] 纯品为褐色固体,收率 28.8%。

[0328] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :3.40 (s, 3H, N- CH_3), 3.78 (s, 3H, - COOCH_3), 3.96 (s, 3H, O- CH_3), 3.98 (s, 3H, - ArOCH_3), 4.10 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 6.85 (d, 2H, J = 8.8, Ar-H), 7.13 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H)。

[0329] (e) 1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸的制备

[0330]



[0331] 将化合物 1-甲基-2-对氯苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.0g, 10.4mmol) 溶于 50mL 无水甲醇中,再加入 0.5N 的 KOH 溶液 (1.66g, 41.6mmol), 室温搅拌 30min。TLC 监测反应结束。在反应体系中缓慢滴加 1N HCl 溶液至 pH = 2,用 30mL×3 乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶并真空干燥。

[0332] 纯品为淡黄色固体粉末, mp :133.1-133.8°C。

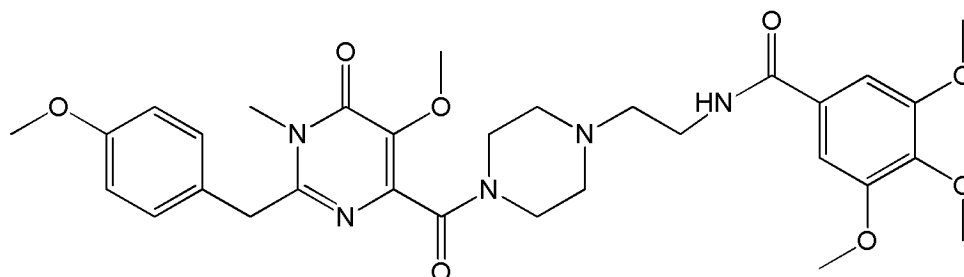
[0333] 收率 :96.3%。

[0334] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :3.47 (s, 3H, N- CH_3), 3.79 (s, 3H, Ar-O CH_3), 4.09 (s, 3H, O- CH_3), 4.10 (s, 2H, Ar- CH_2 -), 6.87 (dd, 2H, J = 2.0 and 6.8, Ar-H), 7.09 (d, 2H, J = 8.8, Ar-H). $^{13}\text{CNMR}$ (CDCl_3 , 100MHz, δ ppm) :31.64, 40.98, 61.14, 116.07, 116.28, 129.24, 129.27, 130.05, 130.13, 145.88, 154.03, 159.98, 160.97, 163.43。

[0335] 步骤 (f)、(g) 同实施例 6。

[0336] (h) N-(2-(4-(1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0337]



[0338] 将 N,N'-羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中,再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量 1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸 (0.56g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中,然后在冰浴条件下,用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入 N-2-(哌嗪-1-基)乙基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.59g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后,用 30mL×3 二氯甲烷萃取,合并有机

相,用 40mL×3 水洗涤以除去残留的 DMF,饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

[0339] 纯品为淡黄色固体粉末, mp :89.2 ~ 92.3°C。

[0340] 收率 :61.0%。

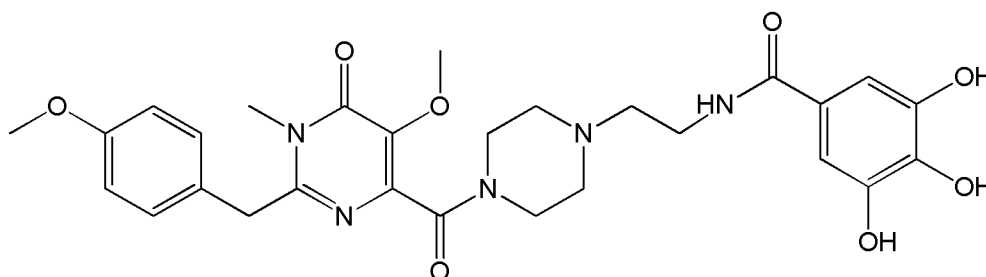
[0341] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :2.52(t, 2H, $J = 4.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.63(t, 2H, $J = 4.4$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 2.67(t, 2H, $J = 6.0$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.39(t, 2H, $J = 4.4$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.45(s, 3H, N- CH_3), 3.57(q, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.80(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.80-3.82(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.90(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.92(s, 6H, Ar- OCH_3), 3.96(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.07(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.64(br, 1H, $-\text{NH}-$), 6.87(d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H), 7.01(s, 2H, Ar-H), 7.11(d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H)。

[0342] ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, δ ppm) :30.90, 31.24, 36.48, 41.38, 41.55, 46.66, 52.46, 52.92, 55.31, 56.40, 56.53, 60.30, 60.91, 104.52, 114.53, 125.96, 129.41, 130.03, 140.29, 141.10, 144.48, 153.24, 156.09, 158.97, 159.62, 164.18, 167.17。

[0343] ESI-MS m/z :608.2899 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 610.2806 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 632.2628 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0344] (i) N-(2-(4-(1-甲基-2-对羟基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

[0345]



[0346] 称取化合物 N-(2-(4-(1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)乙烷基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺 (0.46g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中,冰浴条件下,向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液,滴加完毕后,撤除冰浴,室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后,在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 ,继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶,残留物经柱层析纯化。

[0347] 得到白色固体, mp :145.1 ~ 147.9°C。

[0348] 收率 :55.0%。

[0349] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz, δ ppm) :2.80-3.00(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.20(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-$), 3.30-3.50(m, 8H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.29(s, 3H, N- CH_3), 3.80(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.01(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.71(d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H), 6.84(s, 2H, Ar-H), 7.01(d, 2H, $J = 8.4$, Ar-H)。

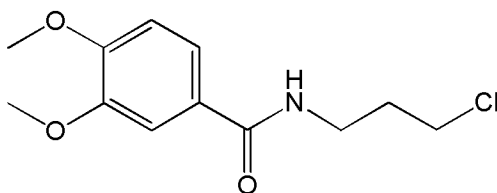
[0350] ESI-MS m/z :551.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0351] 实施例 9 :N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4-二羟基苯甲酰胺的制备 (i)

[0352] 步骤 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 同实施例 1。

[0353] (f) N-3-氯丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

[0354]

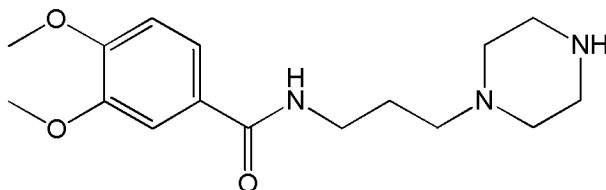


[0355] 将 0.03mol 的三氯丙胺盐酸盐加入到 100mL 三口烧瓶中, 然后加入 35mL 的经干燥处理过的二氯甲烷, 再向三氯丙胺盐酸盐的二氯甲烷溶液滴加 10mL 的三乙胺溶液, 室温搅拌反应半小时后, 将 3,4-二甲氧基苯甲酰氯的二氯甲烷溶液在冰浴条件下滴加到上述溶液中, 滴加完毕后, 撤去冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应体系分别用 30mL×3 饱和 NaHCO₃ 溶液、30mL×3 的 1mol·L⁻¹ 的盐酸溶液洗涤, 再用 30mL 的饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压脱溶得到 N-3-氯丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备的纯品。

[0356] 得白色固体, 收率 62.1%。

[0357] (g) N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

[0358]



[0359] 室温下向 N-2-氯丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (8.7g, 0.034mol) 的三氯甲烷溶液中加入哌嗪 (11.7g, 13.6mol), 催化量的碘化钾, K₂CO₃ (4.7g, 0.034mol), 加热回流。TLC 监测反应进程。反应结束后将反应体系过滤, 取滤液减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

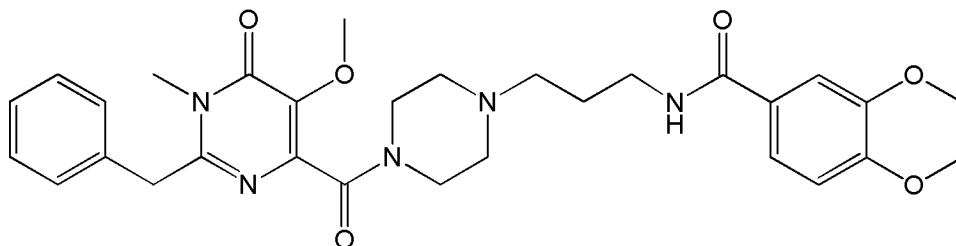
[0360] 得黄色固体, mp: 105.0 ~ 108.0°C。

[0361] 收率 57.6%。

[0362] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm): 1.59-1.65 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.20-2.30 (m, 4H, -CH₂-of piperazine), 2.35 (t, 2H, J = 6.0, -CH₂-CH₂-CH₂-), 2.74 (t, 4H, J = 4.8, -CH₂-of piperazine), 3.38 (q, 2H, J = 6.0, -CH₂-CH₂-CH₂-), 3.77 (s, 6H, Ar-OCH₃), 6.71 (d, 1H, J = 8.4, Ar-H), 7.22 (dd, 1H, J = 1.6 and 8.4, Ar-H), 7.35 (s, 1H, Ar-H), 8.01 (s, 1H, -NH-).

[0363] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

[0364]



[0365] 将 N, N' -羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代

嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-2-(哌嗪-1-基)丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (0.59g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL×3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL×3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

[0366] 纯品为黄色固体粉末, mp :79.7 ~ 81.5°C。

[0367] 收率 :62.0%。

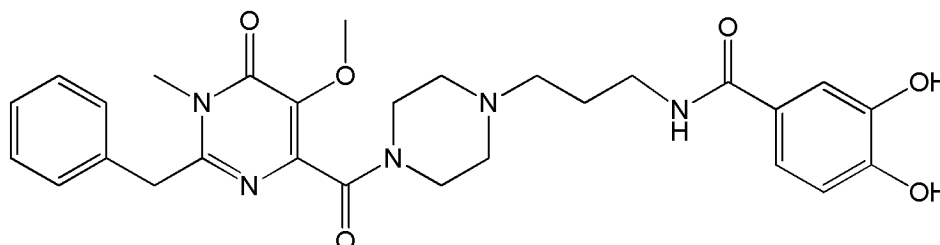
[0368] ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :1.81-1.86(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.46(t, 2H, $J = 4.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.56-2.59(m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.35(t, 2H, $J = 4.8$, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.45(s, 3H, N- CH_3), 3.57(q, 2H, $J = 6.4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.80-3.82(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.93(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.95(s, 3H, Ar- OCH_3), 3.96(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.10(s, 2H, Ar- CH_2-), 6.87(d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.13(t, 2H, $J = 8.4$, Ar-H), 7.16-7.18(m, 2H, Ar-H), 7.19(s, 1H, Ar-H), 7.37(br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.48(s, 1H, Ar-H)。

[0369] ^{13}C NMR(CDCl_3 , 100MHz, δ ppm) :25.33, 31.23, 39.86, 41.27, 41.53, 46.59, 52.80, 53.30, 56.01, 56.06, 57.47, 60.26, 110.20, 110.90, 115.93, 116.14, 118.92, 127.48, 129.79, 130.01, 140.37, 144.32, 149.07, 151.69, 155.44, 159.49, 160.86, 163.31, 164.03, 166.97。

[0370] ESI-MS m/z :580.2735 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 582.2655 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 604.2472 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[0371] (i) N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二羟基苯甲酰胺的制备

[0372]



[0373] 称取化合物 N-(3-(4-(1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (0.43g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 , 继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 甲醇 / 氯仿) 纯化。

[0374] 纯品为白色固体, mp :162.1 ~ 164.9°C。

[0375] 收率 :57.5%。

[0376] ^1H NMR($\text{MeOH}-d_4$, 400MHz, δ ppm) :2.00-2.10(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.80-3.90(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.15(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.20-3.28(m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.30-3.45(m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.45-3.60(m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.53(s, 3H, N- CH_3), 3.92(s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.23(s,

2H, Ar-CH₂-), 6.81 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.25-7.30 (m, 4H, Ar-H), 7.30-7.37 (m, 3H, Ar-H).

[0377] ¹³C NMR (MeOH-d₄, 100MHz, δ ppm) : 22.83, 25.27, 29.33, 30.62, 37.35, 40.10, 40.93, 45.24, 51.87, 52.37, 55.34, 59.44, 114.40, 114.51, 119.30, 125.40, 126.98, 128.50, 128.63, 134.75, 140.41, 143.38, 144.96, 148.87, 156.92, 159.90, 164.65, 169.04.

[0378] ESI-M m/z : 536.2 [M+H]⁺, 558.1 [M+Na]⁺, 533.9 [M-H]⁻, 569.9 [M+Cl]⁻.

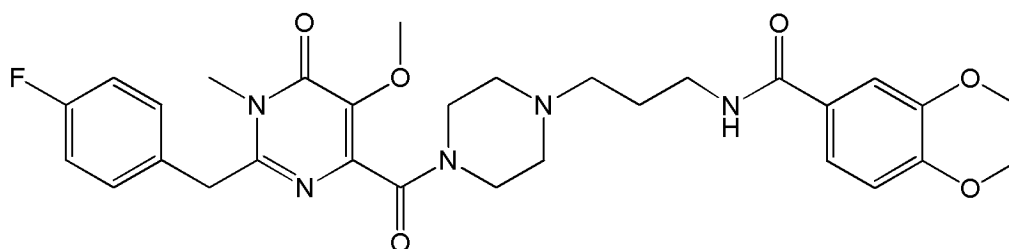
[0379] 实施例 10 : N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4-二羟基苯甲酰胺的制备 (1j)

[0380] 步骤 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 同实施例 3。

[0381] 步骤 (f)、(g) 同实施例 9。

[0382] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

[0383]



[0384] 将 N, N' - 羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代嘧啶-4-甲酸 (0.5g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (0.56g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL × 3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL × 3 水洗涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

[0385] 得黄色固体, mp : 79.7 ~ 81.5°C。

[0386] 收率 62.0%。

[0387] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, δ ppm) : 1.81-1.86 (m, 2H, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-), 2.46 (t, 2H, J = 4.4, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-), 2.56-2.59 (m, 4H, -CH₂-of piperazine), 3.35 (t, 2H, J = 4.8, -CH₂-of piperazine), 3.45 (s, 3H, N-CH₃), 3.57 (q, 2H, J = 6.4, -CH₂-CH₂-CH₂-NH-), 3.80-3.82 (m, 2H, -CH₂-of piperazine), 3.93 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.95 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.96 (s, 3H, -OCH₃), 4.10 (s, 2H, Ar-CH₂-), 6.87 (d, 1H, J = 8.0, Ar-H), 7.13 (t, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.16-7.18 (m, 2H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.37 (br, 1H, -NH-), 7.48 (s, 1H, Ar-H).

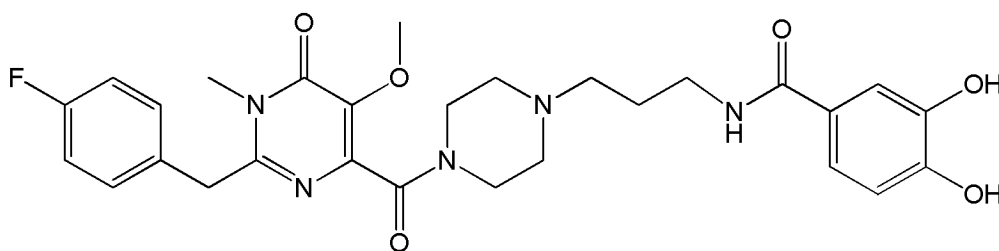
[0388] ¹³C NMR (CDCl₃, 100MHz, δ ppm) : 25.33, 31.23, 39.86, 41.27, 41.53, 46.59, 52.80, 53.30, 56.01, 56.06, 57.47, 60.26, 110.20, 110.90, 115.93, 116.14, 118.92, 127.48, 129.79, 130.01, 140.37, 144.32, 149.07, 151.69, 155.44, 159.49, 160.86, 163.31, 164.03, 166.97.

[0389] ESI-MS m/z : 580.2735 [M-H]⁻, 582.2655 [M+H]⁺, 604.2472 [M+Na]⁺.

[0390] (i) N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

基) 哌嗪 -1- 基) 丙基) -3,4- 二羟基苯甲酰胺的制备

[0391]



[0392] 称取化合物 N-(3-(4-(1-甲基-2-对氟苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (0.44g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 , 继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 甲醇 / 氯仿) 纯化。

[0393] 得白色固体, mp : 155.8 ~ 158.2°C。

[0394] 收率 53.0%。

[0395] ^1H NMR (MeOH-d_4 , 400MHz, δ ppm) : 2.07-2.12 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.75-2.95 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.05-3.15 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ of piperazine), 3.20-3.30 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$ of piperazine), 3.30-3.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.50-3.65 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$ of piperazine), 3.56 (s, 3H, N- CH_3), 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.19 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.80 (d, 1H, $J = 8.0$, Ar-H), 7.09 (t, 2H, $J = 8.8$, Ar-H), 7.25-7.33 (m, 4H, Ar-H)。

[0396] ^{13}C NMR (MeOH-d_4 , 100MHz, δ ppm) : 22.84, 25.15, 29.35, 30.55, 37.24, 39.92, 40.13, 45.05, 51.83, 52.26, 55.26, 59.49, 78.11, 114.44, 114.55, 115.38, 119.37, 125.23, 125.33, 129.72, 140.42, 143.24, 144.95, 148.88, 156.35, 157.36, 159.95, 164.67, 169.09。

[0397] ESI-MS m/z : 554.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 576.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 551.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 587.8 $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ 。

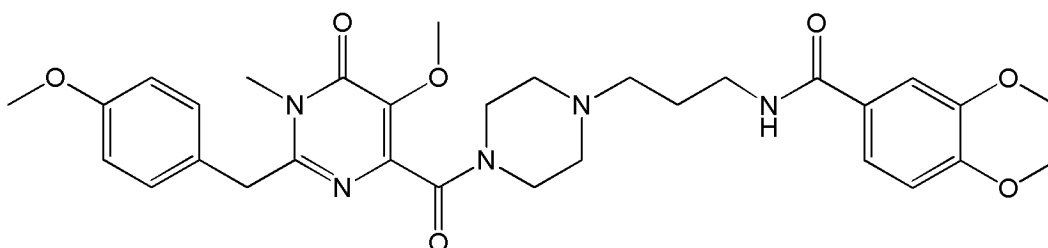
[0398] 实施例 11 : N-(3-(4-(1-甲基-2-对羟基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙烷基)-3,4-二羟基苯甲酰胺的制备 (1k)

[0399] 步骤 (a)、(b)、(c)、(d)、(e) 同实施例 3。

[0400] 步骤 (f)、(g) 同实施例 8。

[0401] (h) N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备

[0402]



[0403] 将 N, N' - 羰基二咪唑 CDI (0.39g, 2.38mmol) 加入 100mL 单口烧瓶中, 再加入 10mL 经干燥处理过的 DMF 并搅拌溶解。称量化合物 1-甲基-2-苄基-5-甲氧基-6-氧代

嘧啶-4-甲酸 (0.52g, 1.83mmol) 并将其溶于 25mL 干燥 DMF 中, 然后在冰浴条件下, 用恒压漏斗将其缓慢滴加入 CDI 的 DMF 溶液中。滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌 1 小时。往反应体系中加入化合物 N-3-(哌嗪-1-基)丙基-3,4-二甲氧基苯甲酰胺的制备 (0.59g, 1.83mmol), 继续室温搅拌至反应结束。TLC 检测反应进程。反应完毕后, 用 30mL×3 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用 40mL×3 水涤以除去残留的 DMF, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 减压脱溶, 残留物经柱层析纯化。

[0404] 得黄色固体, mp :75.3 ~ 77.4°C。

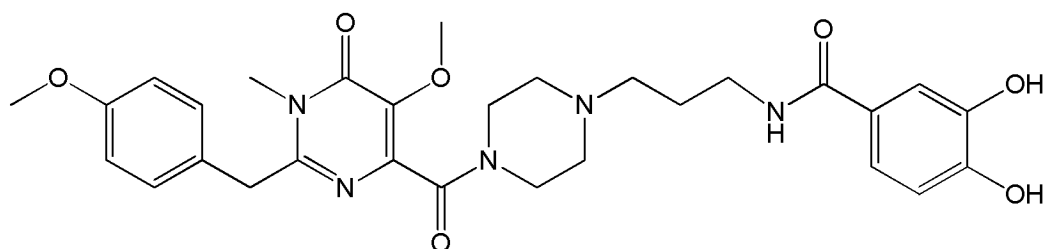
[0405] 收率 65.3%。

[0406] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz, δ ppm) :1.81 (m, 2H, J = 6.0, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.48 (t, 2H, J = 4.4, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.54-2.57 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.35 (t, 2H, J = 4.4, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.42 (s, 3H, N- CH_3), 3.55 (q, 2H, J = 6.4, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.77 (s, 3H, Ar- OCH_3), 3.78-3.79 (m, 2H, J = 4.8, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.91 (s, 6H, Ar- OCH_3), 3.91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.05 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.85 (t, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.09 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.24-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (br, 1H, $-\text{NH}-$), 7.46 (s, 1H, Ar-H)。

[0407] ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100MHz, δ ppm) :25.23, 31.24, 39.99, 41.38, 41.51, 46.59, 52.84, 53.36, 55.30, 56.03, 56.07, 57.61, 60.28, 110.20, 110.93, 114.53, 118.84, 125.94, 127.49, 129.40, 140.29, 144.45, 149.11, 151.71, 156.09, 158.97, 159.61, 164.14, 166.97。

[0408] (i) N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二羟基苯甲酰胺的制备

[0409]



[0410] 称取化合物 N-(3-(4-(1-甲基-2-对甲氧基苄基-5-甲氧基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-碳酰基)哌嗪-1-基)丙基)-3,4-二甲氧基苯甲酰胺 (0.45g, 0.76mmol) 溶于 20mL 的经干燥处理过的二氯甲烷中, 冰浴条件下, 向上述溶液中缓慢滴加入 12 倍过量的 $1\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 BBr_3 的二氯甲烷溶液, 滴加完毕后, 撤除冰浴, 室温搅拌过夜。TLC 监测反应进程。反应结束后, 在冰浴下向反应体系中缓慢滴加 30mL 的无水甲醇用以淬灭多余的 BBr_3 , 继续室温搅拌 1 小时。减压脱溶, 残留物经柱层析 (洗脱剂: 甲醇 / 氯仿) 纯化。

[0411] 得白色固体, mp :162.2 ~ 165.5°C。

[0412] 收率 53.6%。

[0413] ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, 400MHz, δ ppm) :2.05-2.10 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 2.70-2.90 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.00-3.10 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.15-3.25 (m, 2H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.30-3.40 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 3.45-3.55 (m, 4H, $-\text{CH}_2$ -of piperazine), 3.49 (s, 3H, N- CH_3), 3.89 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4.09 (s, 2H, Ar- CH_2-), 6.80 (q, 3H, J = 8.4, Ar-H), 7.07 (d, 2H, J = 8.4, Ar-H), 7.35 (d, 1H, J = 8.4, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H)。

[0414] ^{13}C NMR (MeOH- d_4 , 100MHz, δ ppm) :22.84, 25.06, 29.36, 30.59, 37.16, 39.76, 40.03, 44.90, 51.76, 52.25, 55.17, 59.49, 60.16, 78.12, 114.54, 115.13, 119.39, 125.31, 140.51, 143.19, 144.94, 148.89, 156.75, 159.87, 160.79, 163.22, 164.64, 169.09.

[0415] ESI-MS m/z :549.9[M-H] $^-$.

[0416] 实施例 12

[0417] 整合酶链转移反应抑制活性测定过程如下：

[0418] 整合酶活性抑制实验步骤如下。合成类似于 HIV-1 U5 LTR 的 30bp 的双链寡聚核苷酸作为酶反应的供体底物 (donor DNA), 合成 3' 端标记地高辛 (digoxin) 的 20bp 双链寡聚核苷酸作为靶底物 (target DNA)。

[0419] 在 96 孔反应板中, 加入反应缓冲液和重组的整合酶 (药物组另外再加入待测药物), 室温孵育 10min 后, 再加入 donor DNA 和 target DNA, 37°C 反应 1h。在反应过程中, 整合酶行使链转移活性, 使得 target DNA 连接到 donor DNA, 即链转移产物。加入终止液终止反应后, 将反应体系转移到 96 孔链亲合素包被板, 室温孵育 45min。由于 donor DNA 的一个末端标记了生物素 (biotin), 链转移产物也能结合到链亲合素包被板。洗板后, 再用标记了地高辛抗体的碱性磷酸酶 (Anti-Digoxin-Alkaline Phosphatase) 显色系统, 检测反应产物。通过药物组和阳性对照组 OD 值的比较, 即可确定药物对整合酶活性的抑制作用, 其活性测定结果见表 1。

[0420] 表 1 化合物抑制整合酶活性测定结果

[0421]

化合物	浓度 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	浓度 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	浓度 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	浓度 0.16 $\mu\text{g}/\text{mL}$	ST, IC ₅₀ (μM)
1a	89	48	66	-	0.9
1b	100	50	49	-	2.4
1c	93	0	0	-	>10
1d	100	60	23	-	3.5
1e	72	0	0	-	>10
1f	100	0	0	-	>10
1g	100	81	32	-	2.5
1h	89	63	66	-	0.7
1i	44	34	30	-	>10
1j	0	0	0	-	>10
1k	0	0	0	-	>10
MK-0518	94	79	41	21	1.8

[0422] 注:MK-0518 (其英文名称为 Raltegravir) 为已上市的以 HIV-1 为靶标的药物。