



## (12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106983751 B

(45)授权公告日 2020.01.07

(21)申请号 201710219097.9

M·沙弗尔 K·伯根

(22)申请日 2013.05.03

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106983751 A

代理人 张广育 钟守期

(43)申请公布日 2017.07.28

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

12167231.5 2012.05.09 EP

A61K 31/506(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

(62)分案原申请数据

201380034776.9 2013.05.03

(56)对比文件

CN 1471528 A, 2004.01.28,

WO 2009156182 A2, 2009.12.30,

CN 1871029 A, 2006.11.29,

CN 101505752 A, 2009.08.12,

JP 2003342265 A, 2003.12.03,

(73)专利权人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

审查员 姜晖

(72)发明人 C·菲尔斯特纳 J·埃克斯达夫

A·斯特劳布 H·迈耶

H·蒂内尔 K·齐默尔曼

A·特尔斯迪根 D·祖博夫

R·卡斯特 J·舍姆伯杰

权利要求书9页 说明书249页

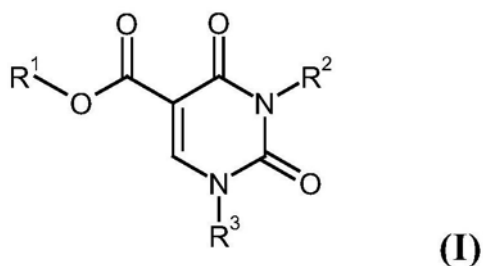
(54)发明名称

二环取代尿嘧啶及其用途

(57)摘要

本发明涉及新的二环取代的尿嘧啶衍生物，其制备方法，单独或在组合物中用其治疗和/或预防疾病的方法，并涉及所述化合物用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途。

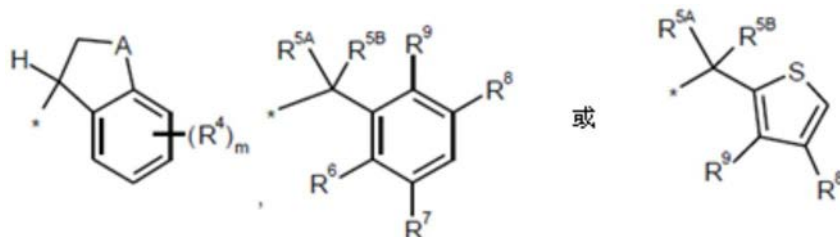
1. 式 (I) 的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途，



其中

R¹为氢或 (C₁-C₄)-烷基，

R²为下式的基团



其中

\*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A为-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧，

其中

##为连接至苯基环的位点，

m为数字0、1或2，

R⁴为卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 (C₁-C₄)-烷氧基，

R⁵ᵃ为氢或氘，

R⁵ᵇ为氢、氘或 (C₁-C₄)-烷基，

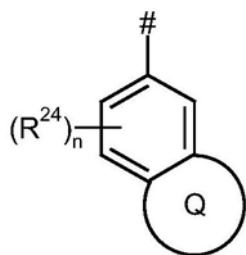
R⁶为氢或氟，

R⁷为氢或氟，

R⁸为卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基或硝基，

R⁹为氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、硝基或 (C₁-C₄)-烷基硫基，

R³为下式的基团



其中

#为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

环Q为5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基，

其中5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基可被1至4个独立选自以下的取代基取代：卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、氧代、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基可反过来被1至3个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、三氟甲基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基和4-至7-元杂环基，

且

其中与5-至7-元杂环基和5-或6-元杂芳基的碳原子相连的两个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基基团，和与其连接的碳原子一起，可形成3-至6-元碳环，

R<sup>24</sup>为卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

n为数字0、1、2或3。

2. 权利要求1的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途，其中，

R<sup>1</sup>为氢、甲基或乙基，

R<sup>2</sup>为下式的基团



其中

\*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-##或氧，

其中

##为连接至苯基环的位点，

R<sup>4A</sup>为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R<sup>4B</sup>为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

条件是R<sup>4A</sup>和R<sup>4B</sup>基团的中至少一个不为氢，

R<sup>5A</sup>为氢，

R<sup>5B</sup>为氢，

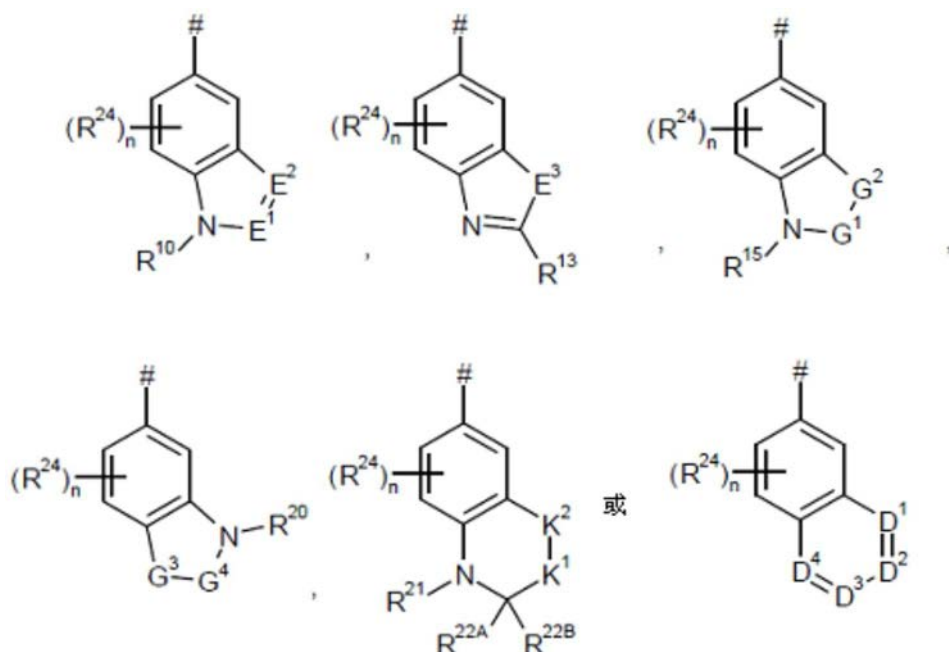
R<sup>6</sup>为氢，

R<sup>7</sup>为氢，

R<sup>8</sup>为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R<sup>9</sup>为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R<sup>3</sup>为下式的基团



其中

$\#$ 为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

$E^1$ 为 $CR^{11}$ 或N，

其中

$R^{11}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、 $(C_3-C_7)$ -环烷基或氨基羰基，

$E^2$ 为 $CR^{12}$ 或N，

其中

$R^{12}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_7)$ -环烷基，

$E^3$ 为 $NR^{14}$ 或S，

其中

$R^{14}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_7)$ -环烷基，

$G^1$ 为C=O或 $SO_2$ ，

$G^2$ 为 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 $NR^{17}$ 、O或S，

其中

$R^{16A}$ 为氢、氟、 $(C_1-C_4)$ -烷基或羟基，

$R^{16B}$ 为氢、氟、氯、 $(C_1-C_4)$ -烷基或三氟甲基，

或

$R^{16A}$ 和 $R^{16B}$ 和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，

$R^{17}$ 为氢、 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_3-C_7)$ -环烷基或 $(C_1-C_4)$ -烷氧基羰基，

其中 $(C_1-C_6)$ -烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、 $(C_3-C_7)$ -环烷基、羟基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

$G^3$ 为 $CR^{18A}R^{18B}$ 、 $NR^{19}$ 、O或S，

其中

$R^{18A}$ 为氢、氟、 $(C_1-C_4)$ -烷基或羟基，



$R^{18B}$ 为氢、氟、氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或三氟甲基，

或

$R^{18A}$ 以及 $R^{18B}$ 和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，

$R^{19}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

$G^4$ 为CH<sub>2</sub>、C=O或SO<sub>2</sub>，

$K^1$ 为CH<sub>2</sub>或O，

$K^2$ 为CH<sub>2</sub>或O，

条件是基团 $K^1$ 和 $K^2$ 中仅有一个为O，

$D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 各自独立地为CR<sup>23</sup>或N，

其中

$R^{23}$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，

条件是基团 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 中不多于2个为N，

$R^{24}$ 为氟或甲基，

n为数字0或1，

$R^{10}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

$R^{13}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，

$R^{15}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

$R^{20}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

$R^{21}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基，

$R^{22A}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，

$R^{22B}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，

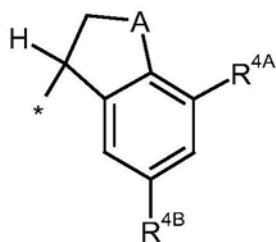
或

$R^{22A}$ 和 $R^{22B}$ 和与其连接的碳原子一起键合形成羰基。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途，其中，

$R^1$ 为氢，

$R^2$ 为下式的基团



其中

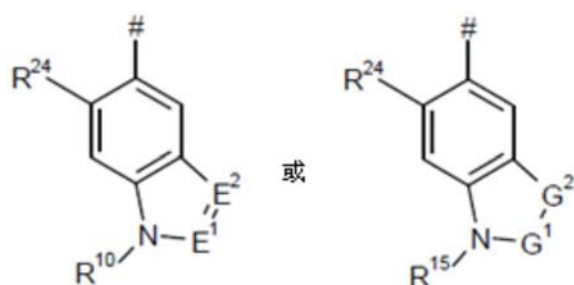
\*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A为-CH<sub>2</sub>-，

R<sup>4A</sup>为氯或三氟甲基，

R<sup>4B</sup>为氢，

R<sup>3</sup>为下式的基团



其中

#为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

E<sup>1</sup>为CR<sup>11</sup>，

其中

R<sup>11</sup>为氢，

E<sup>2</sup>为N，

G<sup>1</sup>为C=O，

G<sup>2</sup>为CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>、NR<sup>17</sup>、O或S，

其中

R<sup>16A</sup>为氢、氟、甲基或羟基，

R<sup>16B</sup>为氢、氟、甲基或三氟甲基，

或

R<sup>16A</sup>和R<sup>16B</sup>和与其连接的碳原子一起形成环丙基环，

R<sup>17</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-环烷基，

其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、环丙基、环丁基、羟基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

R<sup>24</sup>为氢或氟，

R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，

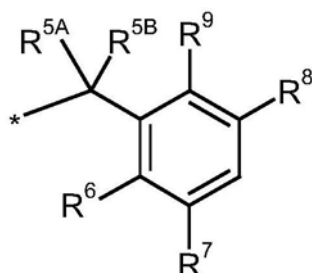
R<sup>15</sup>为氢、甲基或乙基，

其中甲基和乙基可被1个选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基和环丙基。

4. 权利要求1或2的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途, 其中,

$R^1$ 为氢,

$R^2$ 为下式的基团



其中

\*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

$R^{5A}$ 为氢,

$R^{5B}$ 为氢,

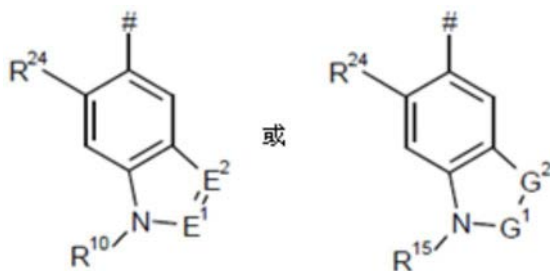
$R^6$ 为氢,

$R^7$ 为氢,

$R^8$ 为氟、氯或三氟甲基,

$R^9$ 为氟、氯、三氟甲基或甲基,

$R^3$ 为下式的基团



其中

#为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

$E^1$ 为 $CR^{11}$

其中

$R^{11}$ 为氢,

$E^2$ 为N,

$G^1$ 为 $C=O$ ,

$G^2$ 为 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 $NR^{17}$ 、O或S,

其中

$R^{16A}$ 为氢、氟、甲基或羟基,

$R^{16B}$ 为氢、氟、甲基或三氟甲基,

或

$R^{16A}$ 和 $R^{16B}$ 和与其连接的碳原子一起形成环丙基环,

$R^{17}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_5)$ -环烷基,

其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1至3个独立选以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、氰基、环丙基、环丁基、羟基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基,

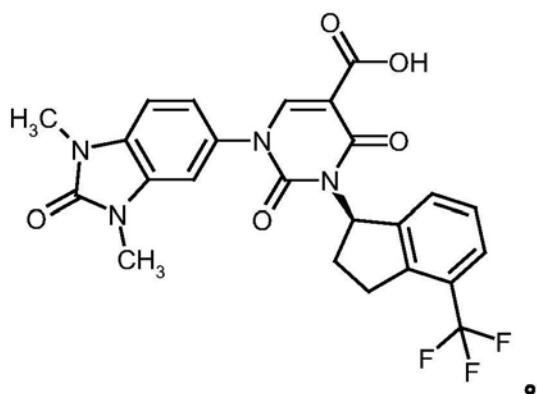
R<sup>24</sup>为氢或氟,

R<sup>10</sup>为 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

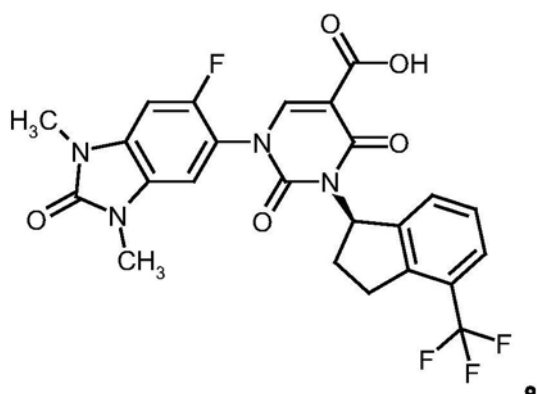
R<sup>15</sup>为氢、甲基或乙基,

其中甲基和乙基可被1个选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基和环丙基。

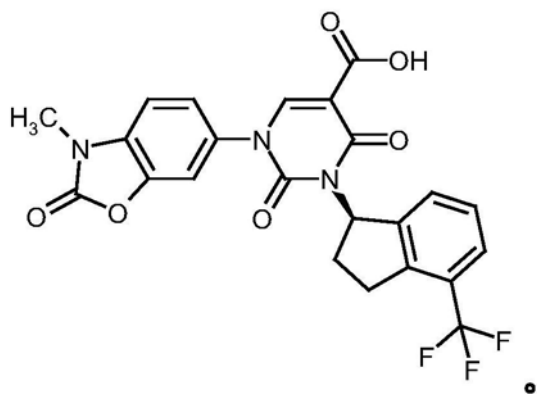
5. 权利要求1的式 (I) 的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途, 其中, 所述化合物为1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体), 具有下式:



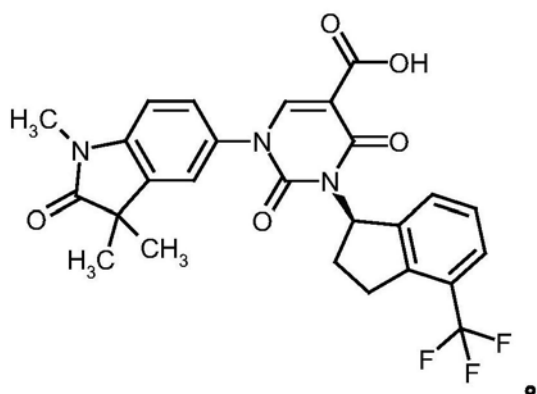
6. 权利要求1的式 (I) 的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途, 其中, 所述化合物为1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体), 具有下式:



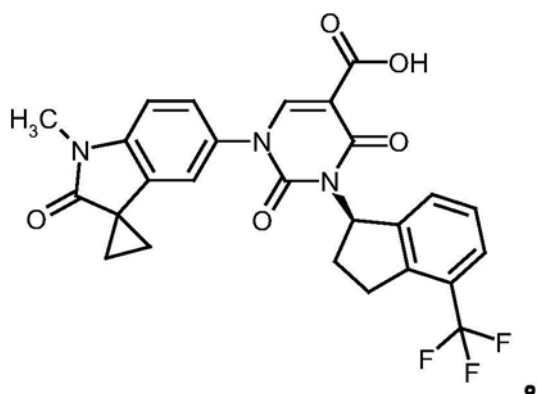
7. 权利要求1的式 (I) 的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途, 其中, 所述化合物为1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体), 具有下式:



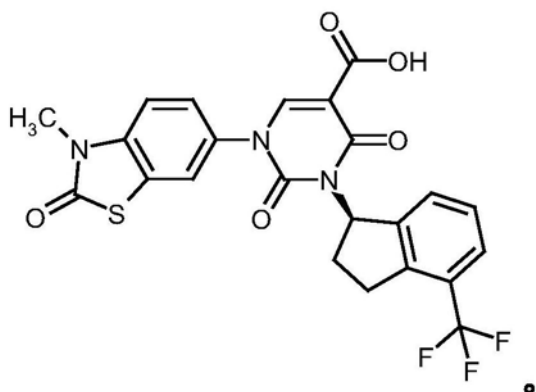
8. 权利要求1的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途,其中,所述化合物为2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体),具有下式:



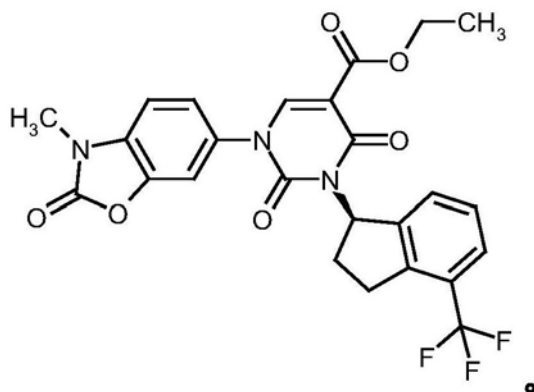
9. 权利要求1的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途,其中,所述化合物为1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环-丙-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体),具有下式:



10. 权利要求1的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途,其中,所述化合物为1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯丙噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体),具有下式:



11. 权利要求1的式(I)的化合物和其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物用于制备治疗和/或预防外周灌注病症药物的用途,其中,所述化合物为1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体),具有下式:



12. 包括权利要求1-11任一项所定义的化合物的药物在制备用于治疗 and/或预防外周灌注病症的药剂中的用途。

13. 权利要求1-11任一项所定义的化合物在制备用于治疗 and/或预防外周和心血管病症的药物中的用途。

## 二环取代尿嘧啶及其用途

[0001] 本申请是题为“二环取代尿嘧啶及其用途”的第201380034776.9号发明专利申请的分案申请。原申请对应国际申请PCT/EP2013/059286,申请日为2013年5月3日,优先权日为2012年5月9日。

[0002] 本发明涉及新的二环取代尿嘧啶衍生物,其制备方法,其单独或在组合物中用于治疗 and/or 预防疾病的用途,及其用于制备用于治疗 and/or 预防疾病的药物的用途。

[0003] 类糜蛋白酶(Chymase)是一种糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,其与肝素蛋白聚糖的大分子复合物储存在肥大细胞的分泌小泡中。肥大细胞被活化后,类糜蛋白酶被释放到细胞外基质(extracellular matrix)并被活化。

[0004] 活化的肥大细胞在伤口的愈合和炎症过程——例如,伤口的纤维化、血管生成和心肌重塑——中起着重要作用(Miyazaki等人,Pharmacol.Ther.112(2006),668-676;Shiota等人,J.Hypertens.21(2003),1823-1825)。在心力衰竭、心肌梗塞(myocardial infarction)和缺血的情况下、人动脉粥样硬化斑块(human atherosclerotic plaques)和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysms)的情况下观察到肥大细胞数量的增加(Kovanen等人,Circulation 92(1995),1084-1088;Libby和Shi,Circulation 115(2007),2555-2558;Bacani和Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在哮喘和慢性阻塞性肺病中,类糜蛋白酶-阳性肥大细胞在呼吸道血管重构中起重要作用。现已发现,哮喘病人的支气管内活组织检查中肥大细胞数量增加(Zanini等人,J.Allergy Clin.Immunol.120(2007),329-333)。此外,类糜蛋白酶被怀疑是多种肾病变——例如糖尿病肾病和多囊性肾病——的原因之一(Huang等人,J.Am.Soc.Nephrol.14(7)(2003),1738-1747;McPherson等人,J.Am.Soc.Nephrol.15(2)(2004),493-500)。

[0005] 类糜蛋白酶主要参与心脏、动脉壁和肺中血管紧张素II的产生,然而血管紧张素转化酶负责在循环系统中形成肽(Fleming I.,CirC.Res.98(2006),887-896)。另外,类糜蛋白酶裂解大量其他具有重要病理学意义的物质。类糜蛋白酶导致细胞外基质蛋白例如纤连蛋白(fibronectin)、原胶原(procollagen)和玻连蛋白(vitronectin)的降解以及粘着斑的脱落。类糜蛋白酶引起TGFβ从其潜在形式活化和释放,TGFβ在心脏肥厚和心肌纤维化的发生中有重要的作用。该酶通过降解载脂蛋白和阻止胆固醇被HDL吸收而具有致动脉粥样硬化的作用。类糜蛋白酶的行为导致具有促炎特性的细胞因子白细胞介素1的释放和活化。另外,它还有助于内皮素1的产生(Bacani and Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在患过敏性皮炎、克罗恩病、慢性肝炎和肝硬化以及特发性间质性肺炎的病人的活组织检查中发现了类糜蛋白酶-阳性肥大细胞的累积(Dogrell S.A.,Expert Opin.Ther.Patents 18(2008),485-499)。

[0006] 在许多涉及动物实验的研究中证明了用类糜蛋白酶抑制剂治疗各种疾病的可能性。类糜蛋白酶抑制对于治疗心肌梗塞是非常有用的。Jin等人(Pharmacol.Exp.Ther.309(2004),409-417)表明狗冠状动脉结扎引起室性心律失常,促进心脏中血管紧张素II的产生,增强类糜蛋白酶活性。经静脉注射给予的类糜蛋白酶抑制剂TY-501076降低血浆中类糜蛋白酶活性和血管紧张素II的浓度,抑制心律失常的发生。类糜蛋白酶抑制的积极作用在

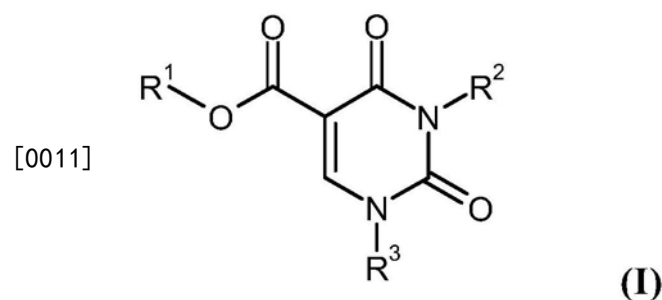
仓鼠的心肌梗塞的体内模型中得到体现。用类糜蛋白酶抑制剂BCEAB治疗所述动物降低类糜蛋白酶活性、提高血液动力学、降低死亡率(Jin等人,Life Sci.71(2002),437-446)。在患心肌症的叙利亚仓鼠中,其心脏中肥大细胞数量增多,通过口服类糜蛋白酶抑制剂治疗的动物,其心肌纤维化降低了50%(Takai等人,Jpn.J.Pharmacol.86(2001),124-126)。在狗的心动过速-诱导的心力衰竭模型中,用SUN-C82257进行的类糜蛋白酶抑制引起心脏中肥大细胞数目和纤维化的减少。另外,治疗后心脏的舒张功能增强(Matsumoto等人,Circulation 107(2003),2555-2558)。

[0007] 因此,类糜蛋白酶抑制构成了治疗心血管病症、炎症和过敏病症和各种纤维化病症的有效原则。

[0008] 在W0 2007/150011和W0 2009/049112中公开了一种制备具有甘氨酸取代基的嘧啶三酮的方法。W0 2008/056257描述了作为GABA-B受体调节剂而用于治疗CNS病症的三嗪二酮。W0 2008/103277公开了多种用于治疗癌症的氮杂环类。W0 2009/156182描述了在细胞生长抑制期间用于抑制和减少耐药性形成的尿嘧啶衍生物。

[0009] 本发明的目的是提供作为类糜蛋白酶抑制剂并适用于治疗和/或预防病症尤其是心血管病症的新物质。

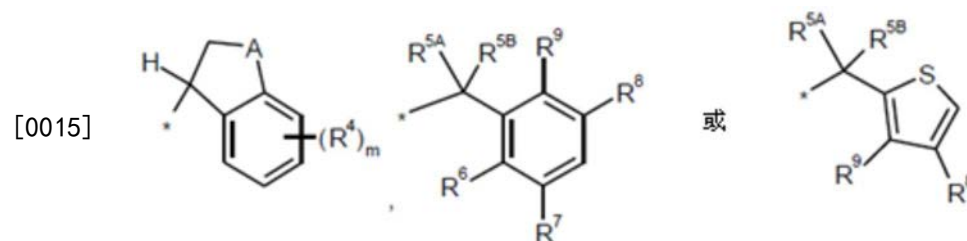
[0010] 本发明涉及通式(I)的化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物



[0012] 其中

[0013] R<sup>1</sup>为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

[0014] R<sup>2</sup>为下式的基团



[0016] 其中

[0017] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0018] A为-CH<sub>2</sub>-或氧,

[0019] m为数字0、1或2,

[0020] R<sup>4</sup>为卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基,

[0021] R<sup>5A</sup>为氢或氘,

[0022] R<sup>5B</sup>为氢、氘或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,



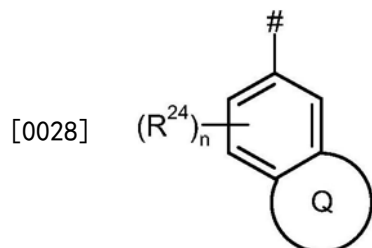
[0023]  $R^6$ 为氢或氟，

[0024]  $R^7$ 为氢或氟，

[0025]  $R^8$ 为卤素、二氟甲基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基或硝基，

[0026]  $R^9$ 为氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、硝基或 $(C_1-C_4)$ -烷基硫基，

[0027]  $R^3$ 为下式的基团



[0029] 其中

[0030] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0031] 环Q为5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基，

[0032] 其中5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基可被1至4个独立选自以下的取代基取代：卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、 $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_3-C_7)$ -环烷基、氧代、羟基、 $(C_1-C_4)$ -烷基羰基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基羰基、氨基羰基和 $(C_1-C_4)$ -烷基磺酰基，

[0033] 其中 $(C_1-C_6)$ -烷基和 $(C_3-C_7)$ -环烷基可反过来被1至3个独立地选自以下的取代基取代：卤素、氰基、三氟甲基、 $(C_3-C_7)$ -环烷基、羟基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基和4-至7-元杂环基，

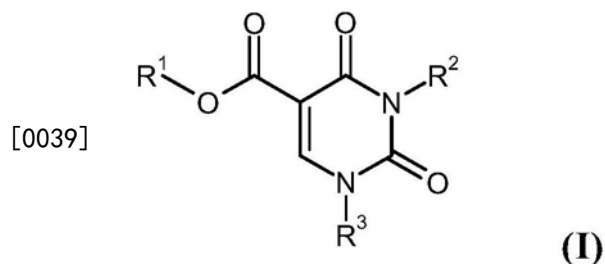
[0034] 且

[0035] 其中与5-至7-元杂环基和5-或6-元杂芳基的碳原子连接的两个 $(C_1-C_6)$ -烷基基团，和与其连接的碳原子一起，可形成3-至6-元碳环，

[0036]  $R^{24}$ 为卤素、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_1-C_4)$ -烷氧基，

[0037] n为数字0、1、2或3。

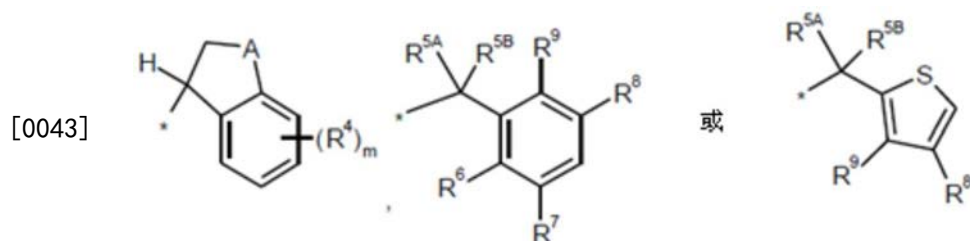
[0038] 本发明涉及通式(I)的化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物



[0040] 其中

[0041]  $R^1$ 为氢或 $(C_1-C_4)$ -烷基，

[0042]  $R^2$ 为下式的基团



[0044] 其中

[0045] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0046] A为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-##或氧，

[0047] 其中

[0048] ##为连接至苯基环的位点，

[0049] m为数字0、1或2，

[0050] R<sup>4</sup>为卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

[0051] R<sup>5A</sup>为氢或氘，

[0052] R<sup>5B</sup>为氢、氘或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，

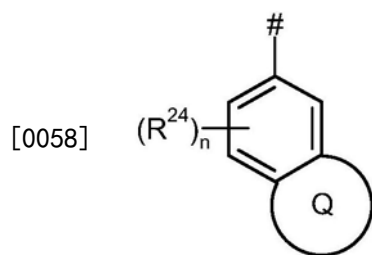
[0053] R<sup>6</sup>为氢或氟，

[0054] R<sup>7</sup>为氢或氟，

[0055] R<sup>8</sup>为卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或硝基，

[0056] R<sup>9</sup>为氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、硝基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基硫基，

[0057] R<sup>3</sup>为下式的基团



[0059] 其中

[0060] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0061] 环Q为5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基，

[0062] 其中5-至7-元杂环基或5-或6-元杂芳基可被1至4个独立选自以下的取代基取代：卤素、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、氧代、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基、氨基羰基和(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基，

[0063] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基和(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基可反过来被1至3个独立选自以下的取代基取代：卤素、氰基、三氟甲基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基和4-至7-元杂环基，

[0064] 且

[0065] 其中与5-至7-元杂环和5-或6-元芳杂环的碳原子相连的两个(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基基团，和与其连接的碳原子一起，可形成3-至6-元碳环，

[0066] R<sup>24</sup>为卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

[0067] n为数字0、1、2或3。

[0068] 本发明化合物为通式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物及所述盐的溶剂合物，包含于下文提及的式中的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物，及下文作为操作实施例提及的并包含于式(I)的化合物及其盐、其溶剂合物及所述盐的溶剂合物，在这个意义上，下文提及的并包含于式(I)的化合物并不总是盐、溶剂合物及所述盐的溶剂合物。

[0069] 在本发明的上下文中，优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括其

本身不适于药学应用,但可用于例如分离、纯化或储存本发明的化合物的盐。

[0070] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苯甲酸盐。

[0071] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐),以及衍生自氨或具有1至16个碳原子的有机胺的铵盐,所述有机胺例如并优选乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲氨基乙醇、二乙氨基乙醇、普鲁卡因、二环己基胺、二苄基胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、胆碱和1,2-乙二胺。

[0072] 在本发明的上下文中,溶剂合物指通过与溶剂分子配位形成固态或液态络合物的本发明化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的具体形式,其与水进行配位。水合物为本发明上下文中优选的溶剂合物。

[0073] 根据其结构,本发明的化合物可以不同的立体异构体的形式存在,即以构型异构体的形式存在或如果合适也作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体)的形式存在。因此,本发明包括对映异构体和非对映异构体,以及其各自的混合物。可以用已知的方法从所述对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构的均一组分;优选使用色谱法,特别是在非手性相或手性相上的HPLC色谱法。

[0074] 如果本发明的化合物以互变异构的形式存在,本发明包括所有互变异构形式。

[0075] 本发明还包括本发明化合物的所有适合的同位素变体。在此,本发明化合物的同位素变体应理解为意指本发明化合物中至少一个原子被替换为原子序数相同但原子质量与在自然界中通常或主要存在的原子质量不同的另一原子的化合物。可并入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,例如<sup>2</sup>H(氘)、<sup>3</sup>H(氚)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>I和<sup>131</sup>I。本发明的化合物的特定的同位素变体,尤其是其中并入一种或多种放射性同位素的变体可以有利于例如研究作用机制或活性成分在机体内的分布;由于相对容易制备和检测,用<sup>3</sup>H或<sup>14</sup>C同位素标记的化合物特别适于此目的。此外,并入同位素(例如氘)可产生特别的治疗益处,这是由于化合物具有的更好的代谢稳定性,例如延长在机体中的半衰期或降低所需有效剂量;因此本发明化合物的该修饰还可在一些情况下构成本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的方法,例如通过下文描述的方法以及在操作实施例中描述的方法,通过使用相应同位素修饰的特定试剂和/或起始化合物制备。

[0076] 另外,本发明还包括本发明化合物的前药。在此,术语“前药”指其本身有生物活性或无生物活性但在体内转化(例如通过代谢或水解途径)成本发明化合物的化合物。

[0077] 在本发明的上下文中,除非另有说明,取代基具有以下含义:

[0078] 在本发明的上下文中,烷基为在每种情况下具有特定碳原子数的直链或支链烷基基团。优选的实例包括:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、叔丁基、正戊基、异戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基和1,4,4-三甲基戊基。

[0079] 在本发明的上下文中, 环烷基为具有3至7个碳原子的单环饱和烷基基团。优选的实例包括:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0080] 在本发明的上下文中, 烷基羰基为具有1至4个碳原子并在1位连接羰基基团的直链或支链烷基基团。优选实例包括:甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基和叔丁基羰基。

[0081] 在本发明的上下文中, 烷氧基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。优选实例包括:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0082] 在本发明的上下文中, 烷氧基羰基为具有1至4个碳原子且羰基基团与氧原子相连的直链或支链烷氧基基团。优选实例包括:甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0083] 在本发明的上下文中, 烷基硫基为具有1至4个碳原子且通过硫原子键合的直链或支链烷基基团。优选实例包括:甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、1-甲基丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基和叔丁基硫基。

[0084] 在本发明的上下文中, 烷基磺酰基为具有1至4个碳原子且通过磺酰基键合的直链或支链烷基基团。优选实例包括:甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0085] 在本发明的上下文中, 4-至7-元杂环基为总计4至7个环原子的单环饱和杂环,其含有一个或两个选自N、O、S、SO和/或SO<sub>2</sub>的环杂原子且通过环碳原子连接或,如果合适,通过环氮原子连接。实例包括:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基和硫代吗啉基。优选氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基和吗啉基。

[0086] 在本发明的上下文中, 5-至7-元杂环基是具有总计5至7个环原子的部分不饱和杂环,其含有1至3个选自N、O、S和/或SO<sub>2</sub>的环杂原子并稠合到R<sup>3</sup>中的苯基环。实例包括:二氢吡咯基、二氢咪唑基、二氢噻唑二氧化物、二氢噁唑基、二氢吡啶基、四氢吡嗪基和二氢噁嗪基。

[0087] 在本发明的上下文中, 杂芳基为具有总计5或6个环原子的单环芳香族杂环(杂芳族的),其含有最高达3个相同或不同的选自N、O和/或S的环杂原子并稠合到R<sup>3</sup>中的苯基环上。实例包括:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基。优选吡唑基、咪唑基、噻唑基和三唑基。

[0088] 在本发明的上下文中, 卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯或氟。

[0089] 在本发明的上下文中, 氧代基团为通过双键键合至碳原子或硫原子的氧原子。

[0090] 在R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>可代表的基团的式中,被符号\*或#或##标记的线的端点不代表碳原子或CH<sub>2</sub>基团,而代表与R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>键合的各原子的键的一部分。

[0091] 如果本发明的化合物中的基团被取代,该基团可为单或多取代,除非另有说明。在本发明的上下文中,所有出现多于一的基团具有相互独立的定义。优选被一个或两个相同或不同取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0092] 在本发明的上下文中,术语“治疗(treatment或treating)”包括抑制、延迟、阻止、缓解、减轻、限制、降低、压制、消退或治愈疾病、障碍、病症、损伤或健康问题,所述状态的发

展、进程或演进和/或所述状态的症状。术语“治疗 (therapy)”在此应理解为术语“治疗 (treatment)”的同义词。

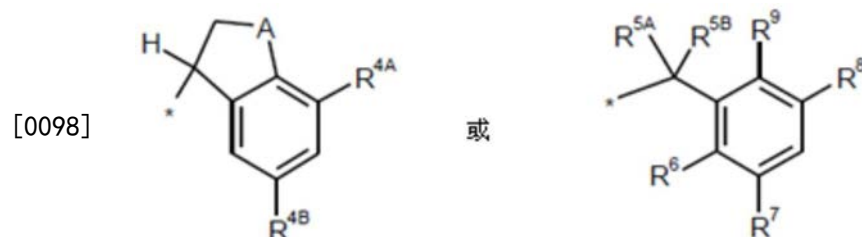
[0093] 在本发明的上下文中,术语“预防 (prevention)”、“预防 (prophylaxis)”或“阻止 (preclusion)”同义使用并指避免或减少感染、经受、遭受或患有疾病、障碍、病症、损伤或健康问题或所述状态的发展或演进和/或所述状态的症状的风险。

[0094] 可以部分或完全治疗或预防疾病、障碍、病症、损伤或健康问题。

[0095] 在本发明的上下文中,优选式 (I) 的化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

[0096]  $R^1$  为氢、甲基或乙基,

[0097]  $R^2$  为下式的基团



[0099] 其中

[0100] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0101] A为 $-\text{CH}_2-$ 或氧,

[0102]  $R^{4A}$ 为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基,

[0103]  $R^{4B}$ 为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基,

[0104] 条件是 $R^{4A}$ 和 $R^{4B}$ 基团的至少一个不为氢,

[0105]  $R^{5A}$ 为氢,

[0106]  $R^{5B}$ 为氢,

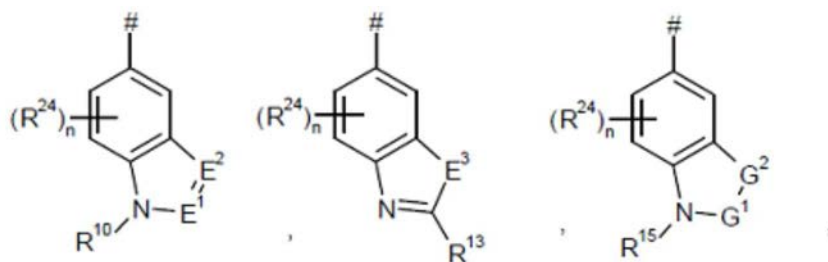
[0107]  $R^6$ 为氢,

[0108]  $R^7$ 为氢,

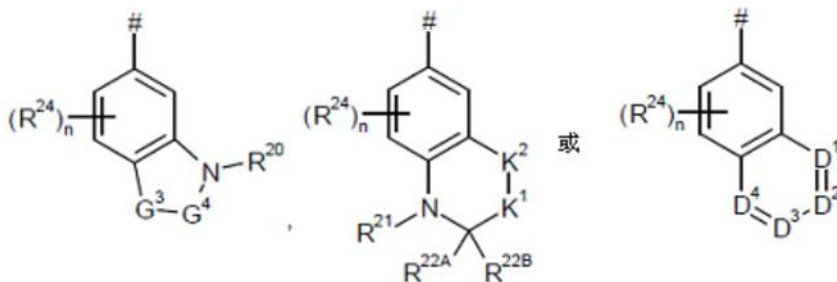
[0109]  $R^8$ 为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基,

[0110]  $R^9$ 为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基,

[0111]  $R^3$ 为下式的基团



[0112]



[0113] 其中

[0114] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0115] E<sup>1</sup>为CR<sup>11</sup>或N，

[0116] 其中

[0117] R<sup>11</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或氨基羰基，[0118] E<sup>2</sup>为CR<sup>12</sup>或N，

[0119] 其中

[0120] R<sup>12</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，[0121] E<sup>3</sup>为NR<sup>14</sup>或S，

[0122] 其中

[0123] R<sup>14</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，[0124] G<sup>1</sup>为C=O或SO<sub>2</sub>，[0125] G<sup>2</sup>为CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>、NR<sup>17</sup>、O或S，

[0126] 其中

[0127] R<sup>16A</sup>为氢、氟、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或羟基，[0128] R<sup>16B</sup>为氢、氟、氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或三氟甲基，

[0129] 或

[0130] R<sup>16A</sup>和R<sup>16B</sup>和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，[0131] R<sup>17</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，

[0132] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

[0133] G<sup>3</sup>为CR<sup>18A</sup>R<sup>18B</sup>、NR<sup>19</sup>、O或S，

[0134] 其中

[0135] R<sup>18A</sup>为氢、氟、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或羟基，[0136] R<sup>18B</sup>为氢、氟、氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或三氟甲基，

- [0137] 或
- [0138]  $R^{18A}$ 以及 $R^{18B}$ 和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，
- [0139]  $R^{19}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，
- [0140] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0141]  $G^4$ 为CH<sub>2</sub>、C=O或SO<sub>2</sub>，
- [0142]  $K^1$ 为CH<sub>2</sub>或O，
- [0143]  $K^2$ 为CH<sub>2</sub>或O，
- [0144] 条件是 $K^1$ 和 $K^2$ 中仅有一个为O，
- [0145]  $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 各自独立地为CR<sup>23</sup>或N，
- [0146] 其中
- [0147]  $R^{23}$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0148] 条件是 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 中不多于2个为N，
- [0149]  $R^{24}$ 为氟或甲基，
- [0150] n为数字0或1，
- [0151]  $R^{10}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0152] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0153]  $R^{13}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0154]  $R^{15}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0155] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0156]  $R^{20}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基羰基，
- [0157] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0158]  $R^{21}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基，
- [0159]  $R^{22A}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，
- [0160]  $R^{22B}$ 为氢或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，
- [0161] 或
- [0162]  $R^{22A}$ 和 $R^{22B}$ 和与其连接的碳原子一起形成羰基。
- [0163] 在本发明上下文中，优选式(I)的化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中
- [0164]  $R^1$ 为氢、甲基或乙基，
- [0165]  $R^2$ 为下式的基团

[0166]



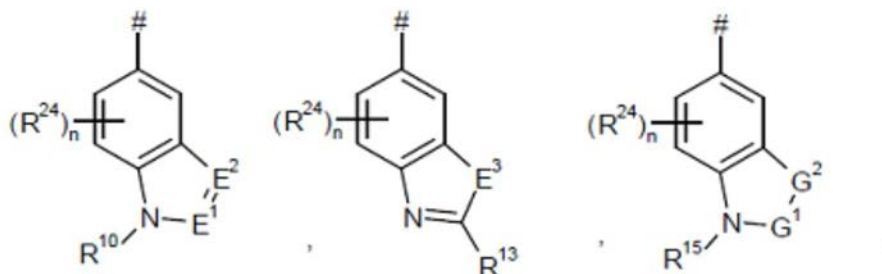
[0167] 其中

[0168] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

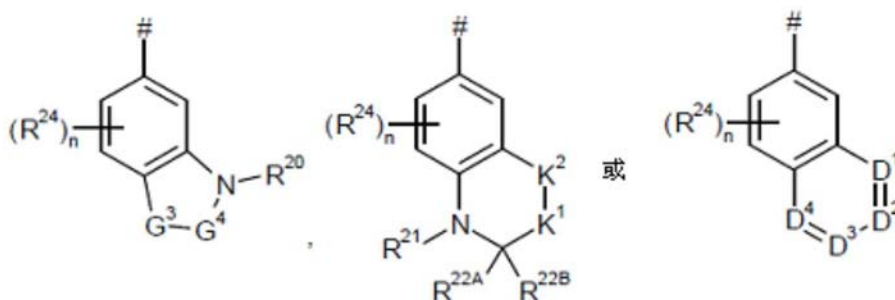
[0169] A为-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-##或氧，

[0170] 其中

[0171] ##为连接至苯基环的位点，

[0172] R<sup>4A</sup>为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，[0173] R<sup>4B</sup>为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，[0174] 条件是R<sup>4A</sup>和R<sup>4B</sup>基团的中至少一个不为氢，[0175] R<sup>5A</sup>为氢，[0176] R<sup>5B</sup>为氢，[0177] R<sup>6</sup>为氢，[0178] R<sup>7</sup>为氢，[0179] R<sup>8</sup>为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，[0180] R<sup>9</sup>为氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，[0181] R<sup>3</sup>为下式的基团

[0182]



[0183] 其中

[0184] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0185] E<sup>1</sup>为CR<sup>11</sup>或N，

[0186] 其中



- [0187]  $R^{11}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或氨基羰基，
- [0188]  $E^2$ 为CR<sup>12</sup>或N，
- [0189] 其中
- [0190]  $R^{12}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0191]  $E^3$ 为NR<sup>14</sup>或S，
- [0192] 其中
- [0193]  $R^{14}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0194]  $G^1$ 为C=O或SO<sub>2</sub>，
- [0195]  $G^2$ 为CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>、NR<sup>17</sup>、O或S，
- [0196] 其中
- [0197]  $R^{16A}$ 为氢、氟、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或羟基，
- [0198]  $R^{16B}$ 为氢、氟、氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或三氟甲基，
- [0199] 或
- [0200]  $R^{16A}$ 和 $R^{16B}$ 和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，
- [0201]  $R^{17}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，
- [0202] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0203]  $G^3$ 为CR<sup>18A</sup>R<sup>18B</sup>、NR<sup>19</sup>、O或S，
- [0204] 其中
- [0205]  $R^{18A}$ 为氢、氟、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或羟基，
- [0206]  $R^{18B}$ 为氢、氟、氯、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或三氟甲基，
- [0207] 或
- [0208]  $R^{18A}$ 和 $R^{18B}$ 和与其连接的碳原子一起形成3-至6-元碳环，
- [0209]  $R^{19}$ 为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基，
- [0210] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、羟基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，
- [0211]  $G^4$ 为CH<sub>2</sub>、C=O或SO<sub>2</sub>，
- [0212]  $K^1$ 为CH<sub>2</sub>或O，
- [0213]  $K^2$ 为CH<sub>2</sub>或O，
- [0214] 条件是 $K^1$ 和 $K^2$ 基团中仅有一个为O，
- [0215]  $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 各自独立地为CR<sup>23</sup>或N，
- [0216] 其中
- [0217]  $R^{23}$ 为氢、卤素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，
- [0218] 条件是 $D^1$ 、 $D^2$ 、 $D^3$ 和 $D^4$ 基团中不多于2个为N，
- [0219]  $R^{24}$ 为氟或甲基，
- [0220] n为数字0或1，
- [0221]  $R^{10}$ 为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基，

[0222] 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基,

[0223] R<sup>13</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基,

[0224] R<sup>15</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基,

[0225] 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基,

[0226] R<sup>20</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基羰基,

[0227] 其中 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代: 氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基,

[0228] R<sup>21</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基磺酰基,

[0229] R<sup>22A</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

[0230] R<sup>22B</sup>为氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

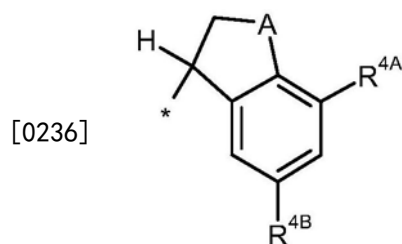
[0231] 或

[0232] R<sup>22A</sup>和R<sup>22B</sup>和与其连接的碳原子一起形成羰基基团。

[0233] 本发明上下文中, 尤其优选式 (I) 化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物, 其中

[0234] R<sup>1</sup>为氢,

[0235] R<sup>2</sup>为下式的基团



[0237] 其中

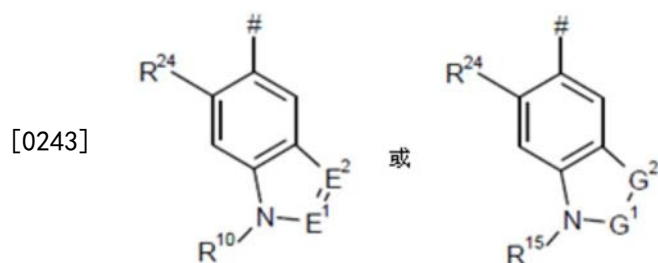
[0238] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0239] A为-CH<sub>2</sub>-,

[0240] R<sup>4A</sup>为氯或三氟甲基,

[0241] R<sup>4B</sup>为氢,

[0242] R<sup>3</sup>为下式的基团



[0244] 其中

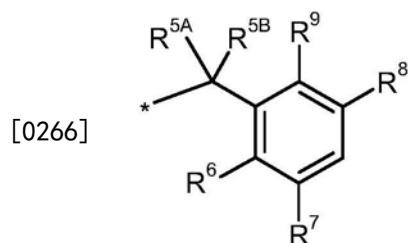
[0245] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0246] E<sup>1</sup>为CR<sup>11</sup>

[0247] 其中

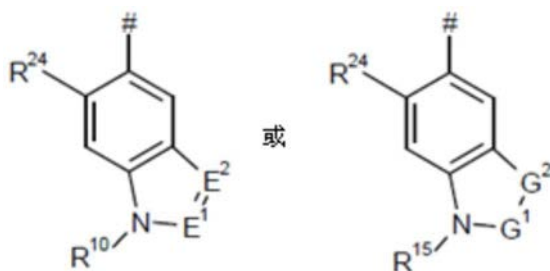
- [0248]  $R^{11}$ 为氢，  
[0249]  $E^2$ 为N，  
[0250]  $G^1$ 为C=O，  
[0251]  $G^2$ 为 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 $NR^{17}$ 、O或S，  
[0252] 其中  
[0253]  $R^{16A}$ 为氢、氟、甲基或羟基，  
[0254]  $R^{16B}$ 为氢、氟、甲基或三氟甲基，  
[0255] 或  
[0256]  $R^{16A}$ 和 $R^{16B}$ 和与其连接的碳原子一起形成环丙基环，  
[0257]  $R^{17}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基或 $(C_3-C_5)$ -环烷基，  
[0258] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被1至3个独立选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、环丙基、环丁基、羟基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，  
[0259]  $R^{24}$ 为氢或氟，  
[0260]  $R^{10}$ 为 $(C_1-C_4)$ -烷基，  
[0261]  $R^{15}$ 为氢、甲基或乙基，  
[0262] 其中甲基和乙基可被1个选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基和环丙基。  
[0263] 本发明的上下文中，还优选式(I)化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

- [0264]  $R^1$ 为氢，  
[0265]  $R^2$ 为下式的基团



- [0267] 其中  
[0268] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，  
[0269]  $R^{5A}$ 为氢，  
[0270]  $R^{5B}$ 为氢，  
[0271]  $R^6$ 为氢，  
[0272]  $R^7$ 为氢，  
[0273]  $R^8$ 为氟、氯或三氟甲基，  
[0274]  $R^9$ 为氟、氯、三氟甲基或甲基，  
[0275]  $R^3$ 为下式的基团

[0276]



[0277] 其中

[0278] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0279] E<sup>1</sup>为CR<sup>11</sup>

[0280] 其中

[0281] R<sup>11</sup>为氢，[0282] E<sup>2</sup>为N，[0283] G<sup>1</sup>为C=O，[0284] G<sup>2</sup>为CR<sup>16A</sup>R<sup>16B</sup>、NR<sup>17</sup>、O或S，

[0285] 其中

[0286] R<sup>16A</sup>为氢、氟、甲基或羟基，[0287] R<sup>16B</sup>为氢、氟、甲基或三氟甲基，

[0288] 或

[0289] R<sup>16A</sup>和R<sup>16B</sup>和与其连接的碳原子一起形成环丙基环，[0290] R<sup>17</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-环烷基，

[0291] 其中(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基可被1至3个独立选以下的取代基取代：氟、三氟甲基、氰基、环丙基、环丁基、羟基、三氟甲氧基、甲氧基、乙氧基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和吡咯烷基，

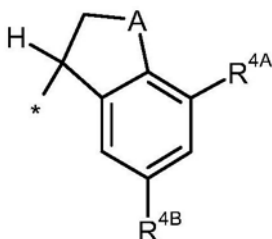
[0292] R<sup>24</sup>为氢或氟，[0293] R<sup>10</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，[0294] R<sup>15</sup>为氢、甲基或乙基，

[0295] 其中甲基和乙基可被1个选自以下的取代基取代：氟、三氟甲基和环丙基。

[0296] 本发明上下文中，还优选式(I)化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物，其中

[0297] R<sup>1</sup>为氢、甲基或乙基，[0298] R<sup>2</sup>为下式的基团

[0299]



[0300] 其中

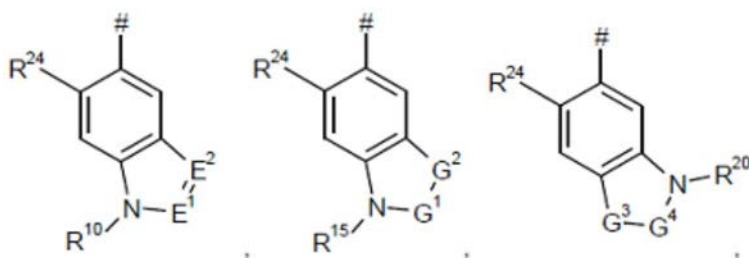
[0301] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0302] A为-CH<sub>2</sub>-，[0303] R<sup>4A</sup>为氯或三氟甲基，

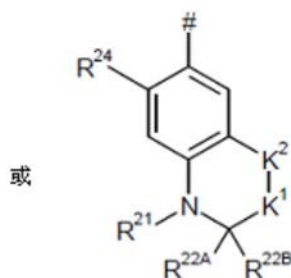
[0304]  $R^{4B}$ 为氢。

[0305] 在本发明上下文中,还优选式(I)化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

[0306]  $R^3$ 为下式的基团



[0307]



[0308] 其中

[0309] #为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0310]  $E^1$ 为 $CR^{11}$ 或N,

[0311] 其中

[0312]  $R^{11}$ 为氢、甲基、乙基或氨基羰基,

[0313]  $E^2$ 为 $CR^{12}$ 或N,

[0314] 其中

[0315]  $R^{12}$ 为氢,

[0316]  $G^1$ 为 $C=O$ 或 $SO_2$ ,

[0317]  $G^2$ 为 $CR^{16A}R^{16B}$ 、 $NR^{17}$ 、O或S,

[0318] 其中

[0319]  $R^{16A}$ 为氢、氟、甲基或羟基,

[0320]  $R^{16B}$ 为氢、氟、氯、甲基或三氟甲基,

[0321] 或

[0322]  $R^{16A}$ 和 $R^{16B}$ 和与其连接的碳原子一起形成环丙基环,

[0323]  $R^{17}$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基、环丙基或环丁基,

[0324] 其中 $(C_1-C_4)$ -烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代:氟、三氟甲基、环丙基、环丁基、羟基、氮杂环丁烷基和氧杂环丁烷基,

[0325]  $G^3$ 为 $CR^{18A}R^{18B}$

[0326] 其中

[0327]  $R^{18A}$ 为氢、氟、甲基或羟基,

[0328]  $R^{18B}$ 为氢、氟、甲基或三氟甲基,

[0329]  $G^4$ 为C=O,

[0330]  $K^1$ 为CH<sub>2</sub>或O,

[0331]  $K^2$ 为CH<sub>2</sub>,

[0332]  $R^{24}$ 为氢、氟或甲基,

[0333]  $R^{10}$ 为甲基或乙基,

[0334]  $R^{15}$ 为甲基或乙基,

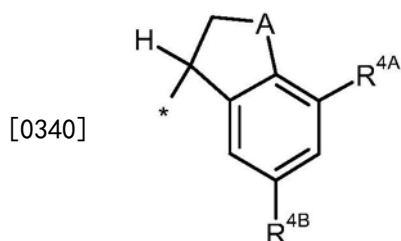
[0335]  $R^{20}$ 为氢、甲基、乙基或甲基羰基,

[0336]  $R^{21}$ 为甲基或乙基,

[0337]  $R^{22A}$ 和 $R^{22B}$ 和与其连接的碳原子一起形成羰基基团。

[0338] 本发明的上下文中,优选式(I)化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

[0339]  $R^2$ 为下式的基团



[0341] 其中

[0342] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0343] A为-CH<sub>2</sub>-,

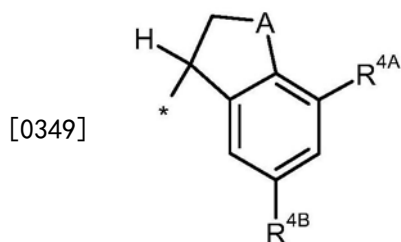
[0344]  $R^{4A}$ 为氯或三氟甲基,

[0345]  $R^{4B}$ 为氢,

[0346] 且连接至尿嘧啶氮原子的碳原子具有R构型。

[0347] 本发明上下文中,优选式(I)化合物、其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物,其中

[0348]  $R^2$ 为下式的基团



[0350] 其中

[0351] \*为连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0352] A为-CH<sub>2</sub>-,

[0353]  $R^{4A}$ 为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基,

[0354]  $R^{4B}$ 为氢、氟、氯、三氟甲基或甲基,

[0355] 条件是 $R^{4A}$ 和 $R^{4B}$ 基团中至少一个不为氢,

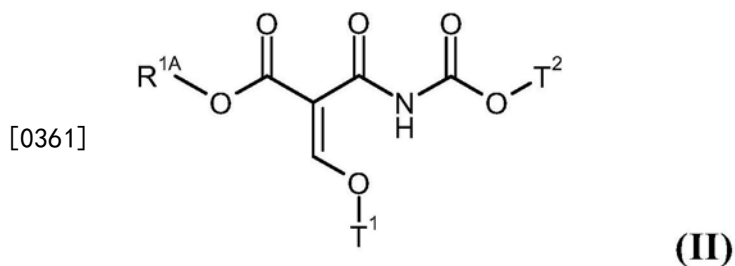
[0356] 且连接至尿嘧啶氮原子的碳原子具有R构型。

[0357] 在基团的特定组合或优选组合中具体说明的基团的定义还视需要被其他组合的基团定义替代,不论具体说明的基团的特定组合为何。

[0358] 非常特别优选上述优选范围的两个或多个的结合。

[0359] 本发明还提供制备本发明的式 (I) 化合物的方法, 其特征在于

[0360] [A] 式 (II) 的化合物



[0362] 其中

[0363]  $R^{1A}$  为  $(C_1-C_4)$ -烷基,

[0364]  $T^1$  为  $(C_1-C_4)$ -烷基

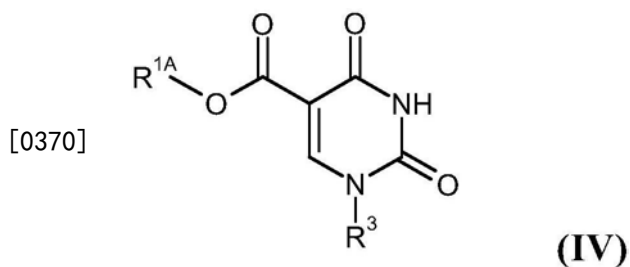
[0365]  $T^2$  为  $(C_1-C_4)$ -烷基

[0366] 在惰性溶剂中, 任选地在适当的碱的存在下, 与式 (III) 的化合物反应

[0367]  $H_2N-R^3$  (III)

[0368] 其中  $R^3$  如上述定义,

[0369] 得到式 (IV) 的化合物,



[0371] 其中  $R^{1A}$  和  $R^3$  各自如上定义,

[0372] 随后在惰性溶剂中, 在适合的碱的存在下, 将其与式 (V) 的化合物反应,

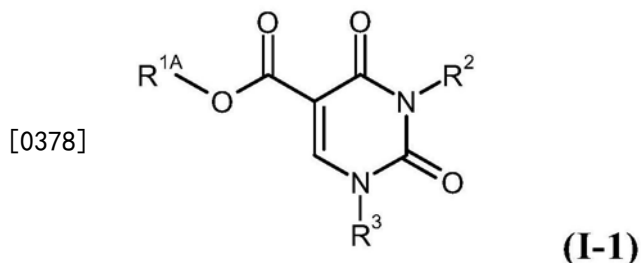
[0373]  $X^1-R^2$  (V)

[0374] 其中  $R^2$  如上定义,

[0375] 且

[0376]  $X^1$  为羟基或合适的离去基团, 尤其是氯、溴或碘,

[0377] 得到式 (I-1) 的化合物

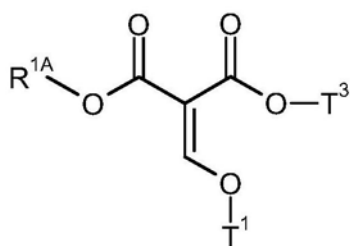


[0379] 其中  $R^{1A}$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自如上定义,

[0380] 或

[0381] [B] 式 (VI) 的化合物

[0382]

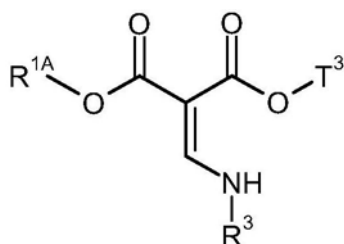


(VI)

[0383] 其中R<sup>1A</sup>和T<sup>1</sup>如上述定义,且[0384] T<sup>3</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基

[0385] 在惰性溶剂中或不在溶剂中与式(III)的化合物转化成式(VII)的化合物,

[0386]



(VII)

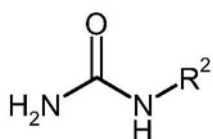
[0387] 其中R<sup>1A</sup>、R<sup>3</sup>和T<sup>3</sup>各自如上定义,

[0388] 然后在惰性溶剂中,与氯磺酰基异氰酸酯反应得到式(IV)的化合物,随后根据方法[A]类似地转化成式(I-1)的化合物,

[0389] 或

[0390] [C]式(VIII)的化合物

[0391]

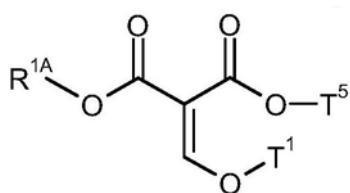


(VIII)

[0392] 其中R<sup>2</sup>如上定义,

[0393] 在惰性溶剂中和式(IX)的化合物反应,

[0394]

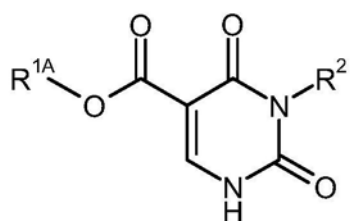


(IX)

[0395] 其中R<sup>1A</sup>和T<sup>1</sup>各自如上定义,且[0396] T<sup>5</sup>为(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基

[0397] 并在合适的碱的存在下环化成式(X)的化合物,

[0398]

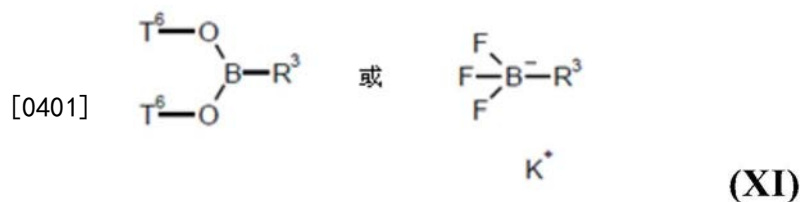


(X)



[0399] 其中 $R^{1A}$ 和 $R^2$ 各自如上定义，

[0400] 随后在惰性溶剂中，在合适的催化剂和合适的碱的存在下，将其与式(XI)的化合物反应，

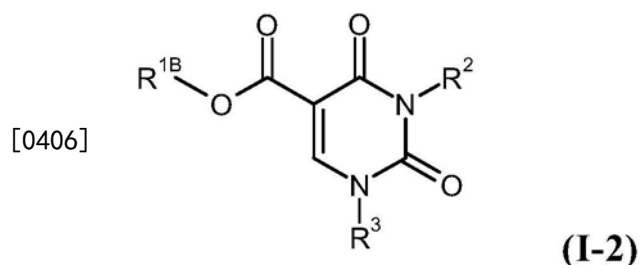


[0402] 其中 $R^3$ 如上定义，且

[0403]  $T^6$ 为氢、 $(C_1-C_4)$ -烷基，或所述两个 $T^6$ 基团一起形成 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 桥，

[0404] 得到式(I-1)的化合物，或

[0405] [D]在惰性溶剂中，在合适的酸或碱的存在下，将式(I-1)的化合物水解得到式(I-2)的化合物，



[0407] 其中 $R^2$ 和 $R^3$ 均如上述定义，且

[0408]  $R^{1B}$ 为氢，

[0409] 脱去任何保护基团和/或如果合适将式(I-1)和(I-2)的化合物用适合的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化成溶剂合物、盐和/或其盐的溶剂合物。

[0410] 式(I-1)和(I-2)的化合物一起构成本发明的式(I)的化合物的集合。

[0411] 用于方法步骤(II)+(III)→(IV)、(VI)+(III)→(VII)和(VIII)+(IX)→(X)的惰性溶剂为，例如，醚类，如乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚；烃类，如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分；卤代烃类，如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯；醇类如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇；或其他溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基丙基基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用乙醇。

[0412] 用于方法步骤(II)+(III)→(IV)和(VIII)+(IX)→(X)的合适的碱为，碱金属醇盐，如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾；碱金属氢化物，如氢化钠或氢化钾；氨基化物，如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂；或有机碱，如三乙胺、二异丙基乙基胺、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO®)，或磷腈碱，如1-[N-叔丁基-P,P-二(吡咯烷-1-基)磷酰亚胺基]吡咯烷或N'''-叔丁基-N,N,N',N''-四甲基-N''-[三(二甲基氨基)-λ<sup>5</sup>-磷烯]磷酰胺亚胺。优选乙醇钠和叔丁醇钾。

[0413] 基于1mol式(II)或(IX)的化合物计，此处使用的碱的量通常为1至5mol，优选1.2

至3mol。

[0414] 反应(II)+(III)→(IV)、(VI)+(III)→(VII)和(VIII)+(IX)→(X)通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在标准压力、增压或减压(例如从0.5至5巴)条件下进行。通常,使用标准压力。

[0415] 如果 $X^1=OH$ ,反应(IV)+(V)→(I-1)在光延条件(Mitsunobu condition)下进行[参见:a)Hughes,D.L."The Mitsunobu Reaction"Organic Reactions;John Wiley&Sons, Ltd,1992,vol.42,p.335.b)Hughes,D.L.Org.Prep.Proceed.Int.1996,28,127]。光延反应(Mitsunobu reaction)利用以下试剂进行:三苯基膦,或三正丁基膦、1,2-双(二苯基磷)乙烷(DPPE)、二苯基(2-吡啶基)膦( $Ph_2P-Py$ )、(p-二甲基氨基苯基)二苯基膦(DAP-DP)、三(4-二甲基氨基苯基)膦(tris-DAP),以及合适的偶氮二甲酸二烷基酯,例如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)、偶氮二甲酸二叔丁酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、1,1'-(偶氮二甲酰基)二哌啶(ADDP)或4,7-二甲基-3,5,7-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮(DHTD)。优选使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。

[0416] 用于光延反应(IV)+(V)→(I-1)的惰性溶剂为,例如,醚类,如四氢呋喃、乙醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷;或其他溶剂,如乙腈或二甲基甲酰胺(DMF)。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用THF或THF和DMF的混合物。

[0417] 光延反应(IV)+(V)→(I-1)通常在-78℃至+180℃、优选0℃至+50℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在标准压力、增压或减压(例如从0.5至5巴)条件下进行。

[0418] 如果 $X^1$ 为合适的离去基团,反应(IV)+(V)→(I-1)在亲和取代的条件下进行。在该情况下,用于方法步骤(IV)+(V)→(I-1)的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃类,如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;或其他溶剂,例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基丙烯基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用乙腈、DMF或混有二甲基甲酰胺的乙腈。

[0419] 用于方法步骤(IV)+(V)→(I-1)的合适的碱为常规无机碱。其特别包括:碱金属或碱土金属碳酸盐如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯,任选加入碱金属碘化物,例如碘化钾;碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物,如氢化钠或氢化钾;氨基化物类如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂。优选使用带有碘化钾或氢化钠的碳酸钾。

[0420] 基于1mol式(IV)的化合物计,此处使用的碱的量通常为1至5mol,优选1.2至3mol。

[0421] 反应(IV)+(V)→(I-1)通常在0℃至+100℃、优选+20℃至+80℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在标准压力、增压或减压(例如从0.5至5巴)条件下进行。通常,使用标准压力。

[0422] 用于方法步骤(VII)→(IV)的惰性溶剂为,例如,醚类,例如乙醚、二氧六环、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂,例如氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基丙烯基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯。

[0423] 反应(VII)  $\rightarrow$  (IV) 通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行, 任选在微波中进行。所述反应可在标准压力、增压或减压(例如从0.5至5巴)条件下进行。通常, 使用标准压力。

[0424] 方法步骤(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 和文献中称为Chan-Lam偶联的反应类似。用于方法步骤(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 的惰性溶剂为, 例如, 醚类, 例如1,4-二氧六环或四氢呋喃; 卤代烷烃, 如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷; 或其他溶剂, 如二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈或二甲亚砜(DMSO)。也可以使用所述溶剂的混合物。当(XI)为硼酸酯或三氟硼酸盐时, 优选使用乙腈和DMSO的混合物, 或当(XI)为硼酸时, 优选使用二氯甲烷。在一些情况下, 加入分子筛是有利的。

[0425] 用于方法步骤(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 的合适的碱是吡啶、吡啶衍生物, 例如DMAP或有机叔胺, 例如二异丙基乙胺或三乙胺。当(XI)为硼酸酯或三氟硼酸盐时, 优选使用三乙胺, 当(XI)为硼酸时, 优选使用吡啶。

[0426] 用于方法步骤(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 的合适的催化剂是铜(II)盐, 例如乙酸铜(II)或三氟甲磺酸铜(II), 优选使用乙酸铜(II)。

[0427] 方法步骤(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 在空气中或在氧气环境下进行。

[0428] 反应(X) + (XI)  $\rightarrow$  (I-1) 通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+80℃的温度范围内进行。

[0429] 化合物(I-1)的酯基团R<sup>1A</sup>的水解得到式(I-2)化合物通过将所述酯在惰性溶剂中用酸或碱处理进行, 在使用碱的情况下, 通过用酸处理将最初形成的盐转化为游离羧酸。通常, 所述酯水解优选使用酸进行。

[0430] 对于上述反应, 合适的惰性溶剂是水、乙醚、四氢呋喃、二氧六环或乙二醇二甲醚, 或其他溶剂例如乙腈、乙酸、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。也可使用所述溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况下, 优选使用水与二氧六环、四氢呋喃或乙腈的混合物。对于叔丁酯的水解, 在与三氟乙酸进行反应的情况下, 所用溶剂优选二氯甲烷, 在与氯化氢进行反应的情况下, 优选四氢呋喃、乙醚或二氧六环。对于在酸性条件下的其他酯的水解, 优选乙酸或乙酸和水的混合物。

[0431] 合适的碱为碱金属或碱土金属碳酸氢盐, 例如碳酸氢钠和碳酸氢钾。优选碳酸氢钠。

[0432] 对于酯水解, 合适的酸通常为硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸或其混合物, 任选地加入水。

[0433] 在叔丁酯的水解的情况下, 优选氯化氢或三氟乙酸, 及盐酸与乙酸的混合物, 在甲酯和乙酯的水解的情况下, 优选硫酸与乙酸和水的混合物。

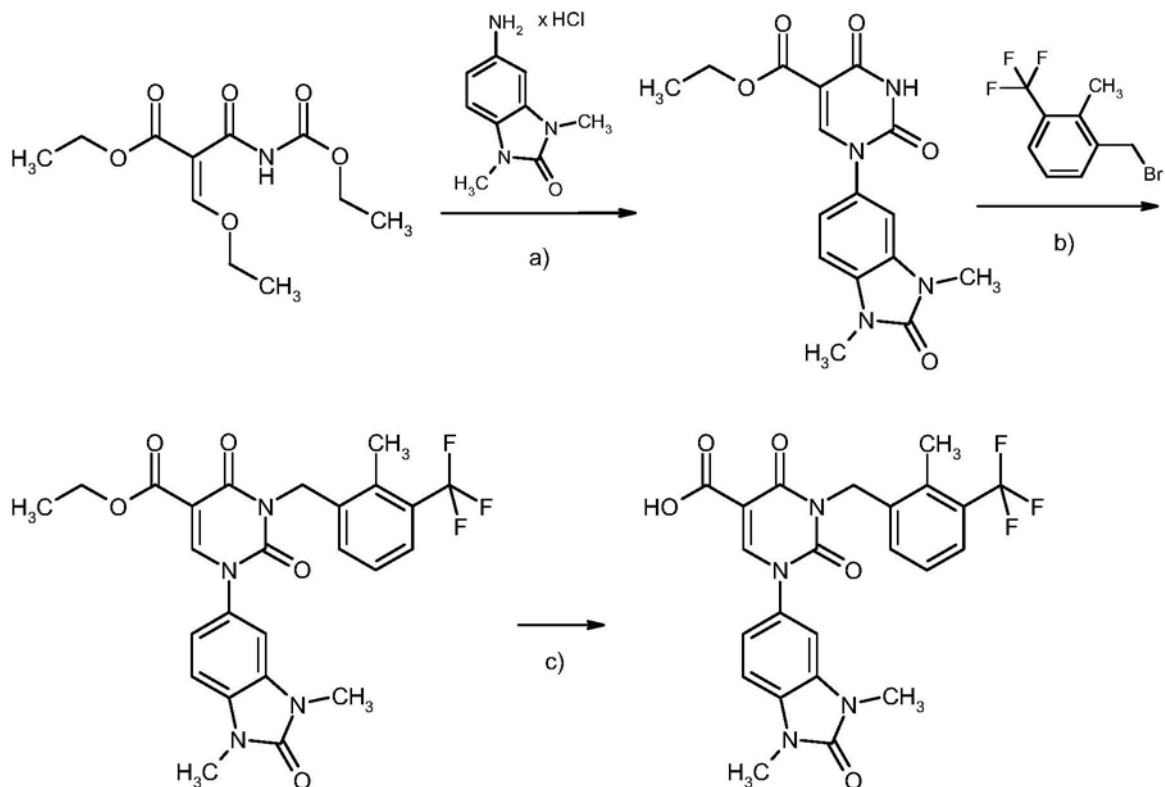
[0434] 酯的水解通常在0℃至180℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行。

[0435] 所述反应可在标准压力、增压或减压(例如从0.5至5巴)条件下进行。通常, 在每种情况下, 使用标准压力。

[0436] 本发明化合物的制备可通过以下合成方案(方案1至3)举例说明。

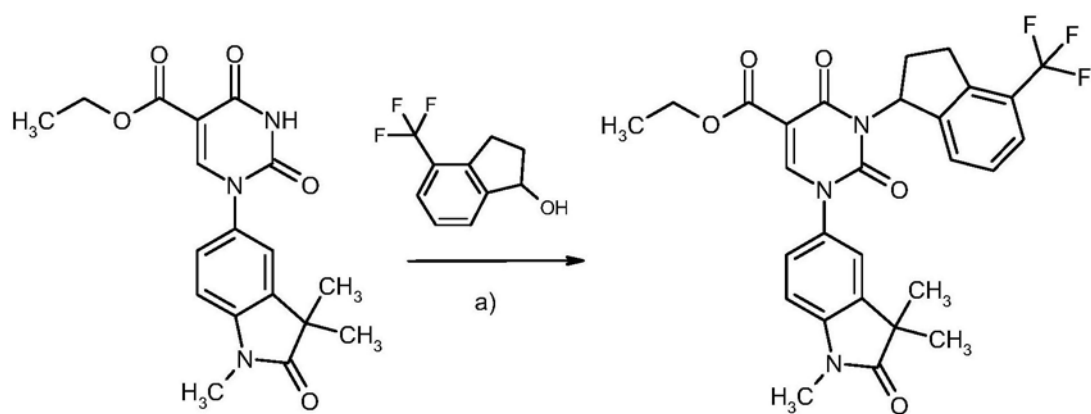
[0437] 方案1

[0438]

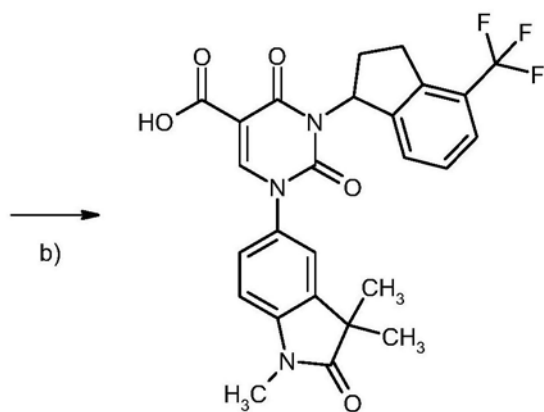


[0439] [a]: 1. 三乙胺, 乙醇,  $80^\circ\text{C}$ ; 2. 叔丁醇钾,  $0^\circ\text{C}$ – $80^\circ\text{C}$ ; b):  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KI, DMF; c): 乙酸/氢氯酸 (2:1),  $120^\circ\text{C}$ 。

[0440] 方案2



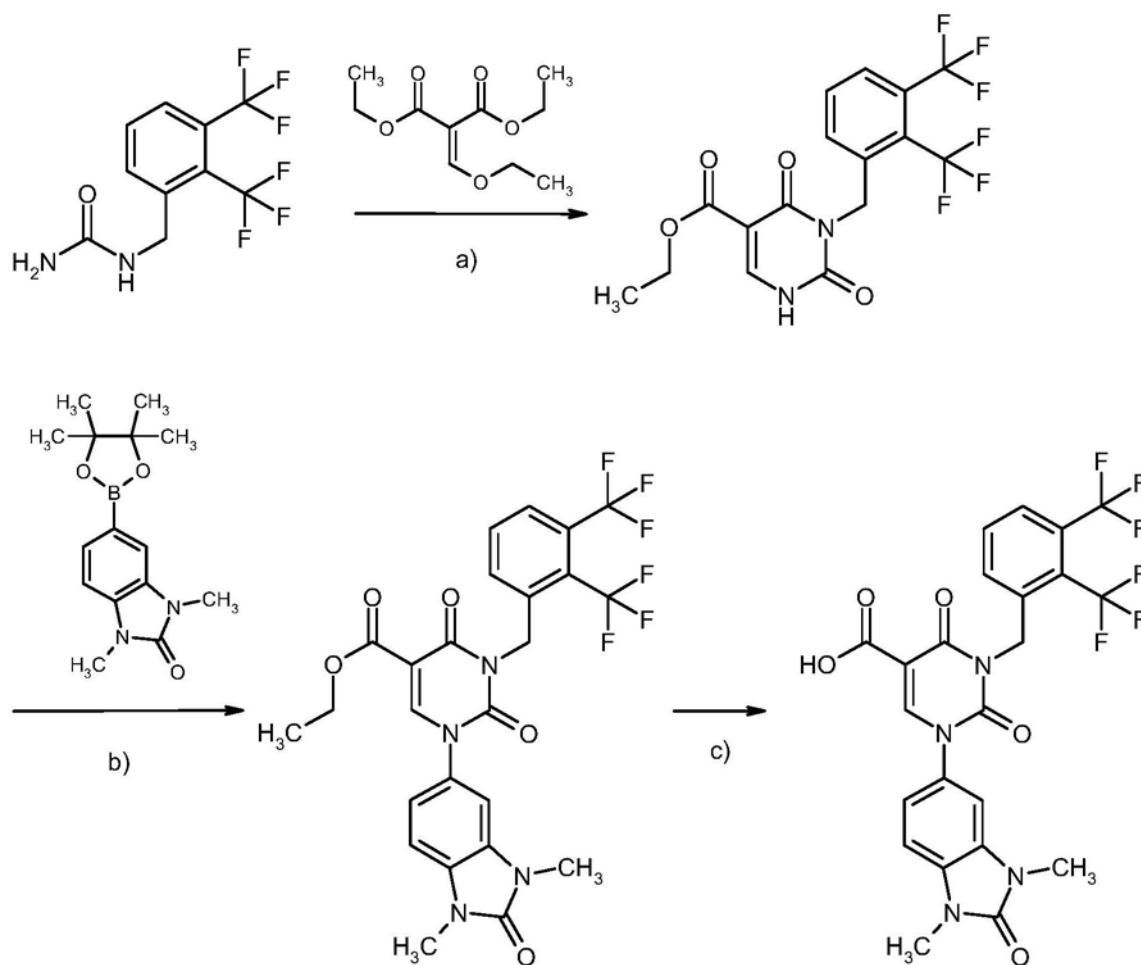
[0441]



[0442] [a] : 三苯基膦, DIAD, THF/DMF 1:1, 0℃-室温; b) : 乙酸/氢氯酸 (2:1), 120℃]。

[0443] 方案3

[0444]



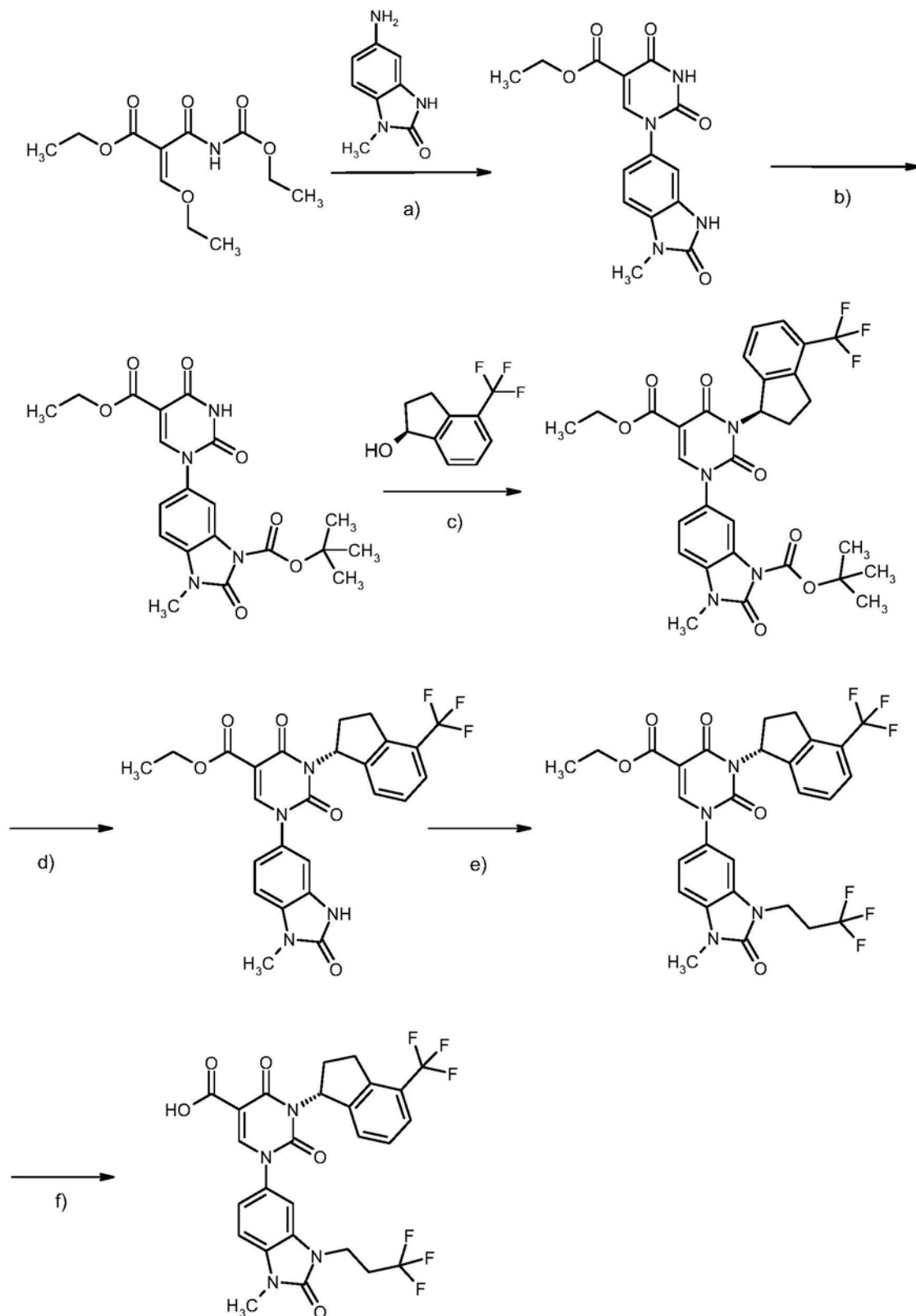
[0445] [a] : i) 140℃, ii) 乙醇钠, 乙醇, 80℃; b) : Cu(OAc)<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DMSO, 分子筛, 80℃; c) : 乙酸/盐酸 (2:1), 120℃]。

[0446] 式 (II)、(III)、(V)、(VI)、(VIII)、(IX) 和 (XI) 的化合物为可商购的或文献已知的, 或可按与文献已知的方法类似的方法制备。

[0447] 其他本发明的化合物还可由通过上述方法获得的式 (I) 的化合物开始通过各个取代基的官能团、尤其是在R<sup>3</sup>下所列的那些取代基的官能团的反应而制备。所述反应按本发明实验部分的描述通过本领域技术人员已知的常规方法进行, 并包括例如亲核取代反应和亲电取代反应、氧化反应、还原反应、氢化反应、过渡金属催化的偶合反应、消去反应、烷基化反应、胺化反应、酯化反应、酯水解、醚化反应、醚键断裂、酰胺的形成和临时保护基团的引入和脱去。官能团的反应可通过例如下述合成方案 (方案4) 举例说明:

[0448] 方案4

[0449]



[0450] [a]: 1. 乙醇, 80℃ 2. 叔丁醇钾, 80℃; b):  $(t\text{BuOCO})_2\text{O}$ , DMAP, DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 室温; c) 三苯基膦, DIAD, THF/DMF 1:1, 0℃-室温; d)  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 室温; e)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , KI, DMF, 60℃; f): 乙酸/氢氯酸 (2:1), 120℃].

[0451] 本发明的化合物具有有价值的药学特性并可用于治疗和/或预防人和动物的疾

病。

[0452] 本发明的化合物为类糜蛋白酶抑制剂,因此适用于治疗和/或预防心血管病症、炎症、过敏病症和纤维化病症。

[0453] 在本发明的上下文中,心血管系统病症或心血管病症应理解为指,例如下述病症:急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗死、休克、动脉粥样硬化、心肌肥厚、心肌纤维化、心房和心室心律不齐、暂时性和缺血性发作(transitory and ischaemic attack)、中风、子痫前期、炎症性心血管疾病、外周和心血管病症、外周灌注病症、肺动脉高血压、冠状动脉和外周动脉痉挛、血栓、血栓病症,水肿的发展,例如肺水肿、脑水肿、肾脏水肿或由心力衰竭引起的水肿,再狭窄例如溶栓治疗后的再狭窄、经皮腔内血管成形术(PTA)、经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥术后的再狭窄,以及微血管和大血管损害(血管炎)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓、微量清蛋白尿、心肌功能不全、内皮功能紊乱、纤维蛋白原和低密度LDL的水平提高、纤溶酶原激活物/抑制剂1(PAI-1)的浓度的提高。

[0454] 在本发明的上下文中,术语“心力衰竭”还包括更具体或更相关类型的疾病,例如急性代偿性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺损、心脏瓣膜缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、组合性心脏瓣膜缺陷(combined heart valve defect)、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病型心力衰竭、酒精性心肌病、心脏储积病(cardiac storage disorder)、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭。

[0455] 本发明的化合物还适用于预防和/或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌异常综合征(SIADH)。

[0456] 此外,本发明的化合物适用于治疗和/或预防肾病,尤其是急性和慢性肾功能不全、以及急性和慢性肾衰竭。

[0457] 在本发明的上下文中,术语“急性肾功能不全”包括肾病、肾衰竭和/或需要或不需透析的肾功能不全的急性表现,以及潜在的或相关的肾脏病症,例如肾灌注不足、透析时低血压(intradialytic hypotension)、体液不足(volume deficiency)(即脱水、失血)、休克、急性肾小球性肾炎、溶血性尿毒综合征(HUS)、血管激变(vascular catastrophe)(动脉或静脉血栓或栓塞)、胆固醇栓塞、浆细胞瘤中的急性Bence-Jones肾病、急性囊上(supravesicular)或囊下(subvesicular)流出障碍、免疫性肾脏病症如肾移植排斥和免疫复合物诱导的肾脏病症、肾小管扩张(tubular dilatation)、高磷血症和/或以需要透析为特征的急性肾脏病症,包括肾脏部分切除、通过强迫利尿脱水、伴有恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染及淀粉样变性,以及伴有肾小球因素的系统性病症,例如风湿性-免疫系统病症,例如红斑狼疮、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病变、肾小管酸中毒,和x-射线造影剂和药物诱导的急性间质性肾脏病症。

[0458] 在本发明的上下文中,术语“慢性肾功能不全”包括肾病、肾脏衰竭和/或需要或不需透析的肾功能不全的慢性表现,以及潜在的或相关的肾脏病症,例如肾灌注不足、透析时低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球和肾小管蛋白尿、肾水肿、血尿、原发性肾小球性肾炎、继发性肾小球性肾炎和慢性肾小球性肾炎、膜性肾小球性肾炎、膜性增生性肾小球



性肾炎、奥尔波特 (Alport) 综合征、肾小球硬化症、肾小管间质病症, 肾病如原发性和先天性肾病、肾脏炎症、免疫性肾脏疾病例如肾脏移植排斥、免疫复合物诱导的肾脏病症、糖尿病和非糖尿病肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及肾病综合征, 所述肾病综合征具有下述诊断特征, 例如肌酐和/或水排泄的异常减少, 尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度异常升高, 肾脏酶 (例如谷酰基合成酶) 的活性改变, 尿液渗透压或尿量的改变, 微量清蛋白尿的增加、大量清蛋白尿, 肾小球和小动脉病变、肾小管扩张、高磷血症和/或需要透析, 及在肾细胞癌中, 当部分切除肾脏后, 由强迫利尿引起的脱水、伴随恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染和淀粉样变性, 以及伴随肾小球因素的系统病症, 例如风湿性-免疫性系统病症, 例如红斑狼疮、肾动脉狭窄、肾动脉血栓、肾静脉血栓、止痛药性肾病变和肾小管酸中毒。以及, x-射线造影剂诱导和药物诱导的间质性肾脏病症、代谢综合征和异常血脂症。本发明还包括本发明的化合物用于治疗 and/或预防肾功能不全后遗症——例如肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱 (例如高钙血症、低钠血症) 以及骨代谢和碳水化合物代谢紊乱——的用途。

[0459] 另外, 本发明化合物也适于治疗和/或预防肺动脉高血压 (PAH) 及其他形式的肺高血压 (PH)、慢性梗阻性肺疾病 (COPD)、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、急性肺损伤 (ALI)、 $\alpha$ -1-抗胰蛋白酶缺失 (AATD)、肺纤维化、肺气肿 (例如由吸烟引起的肺气肿) 以及囊性纤维症 (CF)、急性冠状动脉综合征 (ACS)、心肌炎症 (心肌炎) 和其他自身免疫性心脏病 (心包炎、心内膜炎、心脏瓣膜炎 (valvulitis)、主动脉炎、心肌病)、心源性休克、动脉瘤、败血症 (SIRS)、多器官衰竭 (MODS、MOF)、肾脏的炎症性病症、慢性肠病症 (IBD、克罗恩氏病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、风湿病、炎症性皮肤病和炎症性眼病。

[0460] 本发明化合物还可用于治疗 and/或预防具有间歇或持续特征的各种严重程度不同的哮喘病症 (顽固性哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、药物或粉尘诱导的哮喘), 各种形式的支气管炎 (慢性支气管炎、传染性支气管炎、嗜酸粒细胞性支气管炎), 梗阻性微支气管炎、支气管扩张、肺炎、特发性间质性肺炎、农民肺和相关病症、咳嗽和感冒 (慢性炎性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻黏膜的炎症 (包括药物相关的鼻炎、血管运动性鼻炎和季节变态反应性鼻炎, 例如枯草热) 和鼻息肉。

[0461] 此外, 本发明的化合物适于治疗和/或预防内脏器官——例如肺、心脏、肾脏、骨髓以及特别是肝脏——的纤维化病症, 以及皮肤纤维化和纤维化眼病。在本发明的上下文中, 术语“纤维化病症”特别包括下文的术语: 肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌症、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病引起的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕瘤、肥厚性瘢痕 (包括手术后的肥厚性瘢痕)、痣、糖尿病性视网膜病变和增生性玻璃体视网膜病变。

[0462] 另外, 本发明化合物还适于防治术后瘢痕, 例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0463] 另外, 本发明化合物还可在美容上用于衰老和角质化的皮肤。

[0464] 另外, 本发明化合物还可用于治疗 and/或预防血脂异常 (高胆固醇血症、高甘油三酯血症、餐后血浆甘油三酯浓度增高、低 $\alpha$ 脂蛋白血症、混合型高脂血症)、肾病、神经病、癌症 (皮肤癌、脑肿瘤、乳腺癌、骨髓肿瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、泌尿道癌、前列腺癌和生殖道癌, 以及淋巴增殖系统中的恶性肿瘤, 例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤), 胃肠道和腹部病症 (舌炎、牙龈炎、牙周炎、食管炎、嗜酸细胞性胃肠炎、

肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒症、腹泻、乳糜泄、肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、胰腺炎和胆囊炎), 皮肤病症(过敏性皮肤病、牛皮癣、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎, 以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝组织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红疹、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、疤痕、疣、冻伤)、骨骼骨头和关节及骨骼肌肉病症(各种形式的关节炎、各种形式的关节病、硬皮病和其他伴随炎症或免疫成分的病症, 例如副肿瘤综合征), 本发明化合物还可用于器官移植后的排斥反应的情况中, 用于伤口愈合和血管生成, 尤其用于慢性伤口的情况中。

[0465] 本发明的式(I)化合物还适于治疗和/或预防眼科病症, 例如青光眼、血压正常的青光眼、高眼压及其组合, 年龄相关性黄斑变性(AMD), 干燥或非渗出性AMD、潮湿或渗出性或新生血管性AMD、脉络膜的新血管形成(CNV)、视网膜脱离、糖尿病视网膜病变、视网膜色素上皮细胞的萎缩性病变(RPE)、视网膜色素上皮细胞的肥厚性损伤(RPE)、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜脉络膜的静脉阻塞、黄斑水肿、由视网膜静脉阻塞引起的黄斑水肿、眼睛前的血管生成, 例如角膜血管生成, 例如下述的角膜炎、角膜移植或角膜成形术, 由缺氧(过度佩戴隐形眼镜)导致的角膜血管形成、翼状胬肉结膜、视网膜下水肿和视网膜内的水肿。

[0466] 另外, 本发明的式(I)的化合物用于治疗和/或预防由于外伤性前房出血、眶周水肿、术后粘弹性保留、眼内炎症、使用皮质类固醇、瞳孔阻塞或先天性的原因导致的高眼压和小梁切除术后眼压升高和由手术前准备引起的眼压升高。

[0467] 本发明还提供将本发明化合物用于治疗和/或预防病症——尤其是上述病症——的用途。

[0468] 本发明还提供将本发明化合物用于制备用于治疗和/或预防病症——尤其是上述病症——的药物的用途。

[0469] 本发明还提供将本发明化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高血压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内部器官的纤维化和皮肤纤维化的方法。

[0470] 本发明的化合物可以单独使用或——如果需要——可与其他活性成分结合使用。

[0471] 因此本发明还提供一种药物, 其包括至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性成分, 尤其是用于治疗和/或预防上述病症的活性成分。合适的活性成分组合的优选实例包括:

[0472] 抑制信号转导级联的化合物, 例如并优选选自激酶抑制剂, 特别是酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;

[0473] 抑制细胞外基质降解和异变(alteration)的化合物, 例如并优选基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂, 特别是溶基质素(stromelysin)抑制剂、胶原酶抑制剂、明胶酶抑制剂和蛋白聚糖酶抑制剂(在本文的上下文中, 尤其为MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)以及金属弹性蛋白酶抑制剂(MMP-12);

[0474] 阻断血清素和其受体结合的化合物, 例如并优选5-HT<sub>2b</sub>受体的拮抗剂;

[0475] 有机硝酸盐和NO供体, 例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1, 以及吸入性NO;

[0476] 不依赖NO但依赖血红素的可溶性鸟苷酸环化酶刺激物(stimulator), 例如特别是在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301和WO 03/095451中记载的化合物;

[0477] 不依赖NO和血红素的可溶性鸟苷酸环化酶激活物(activator),例如特别是在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中描述的化合物;

[0478] 环前列腺素类似物,例如并优选伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)、曲前列环素(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol);

[0479] 抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如N,N'-二环己脒、12-(3-金刚烷-1-基-脒基)正十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脒;

[0480] 影响心脏能量代谢的化合物,例如并优选乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine);

[0481] 抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂,例如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil)。

[0482] 抗血栓药,例如并优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质;

[0483] 降血压的活性成分,例如并优选选自钙拮抗剂、血管紧张素A II拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻断剂、 $\beta$ -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、 $\rho$ -激酶抑制剂和利尿剂;

[0484] 血管加压素受体拮抗剂,例如并优选考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050;

[0485] 支气管扩张剂,例如并优选选自 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂,例如尤其是沙丁胺醇(albuterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、奥西那林(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特罗(formoterol)或沙美特罗(salmeterol),或选自抗胆碱能药物,例如尤其是溴化异丙托品(ipratropium bromide);

[0486] 抗炎药,例如并优选选自糖皮质激素(glucocorticoid),例如尤其是强的松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone);和/或

[0487] 调节脂类代谢的活性成分,例如并优选选自甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂,例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0488] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与激酶抑制剂结合使用,例如并优选硼替佐米(bortezomib)、卡奈替尼(canertinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、洛那法尼(lonafarnib)、哌加他尼(pegaptinib)、培利替尼(pelitinib)、司马沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦度替尼(tandutinib)、替吡法尼(tipifarnib)、瓦他拉尼(vatalanib)、法舒地尔(fasudil)、氯尼达明(lonidamine)、来氟米特(leflunomide)、BMS-3354825或Y-27632。

[0489] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与血清素受体拮抗剂结合使用,例如并优选PRX-08066。

[0490] 抗血栓药优选应理解为选自如下的化合物:血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质。

[0491] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与血小板聚集抑制剂结合给药,所述血小板聚集抑制剂例如并优选阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidin)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0492] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与凝血酶抑制剂结合给药,所述凝血酶抑制剂例如并优选希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0493] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂结合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0494] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与Xa因子抑制剂结合给药,所述Xa因子抑制剂例如并优选利伐沙班(rivaroxaban)、DU-176b、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0495] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与肝素或低分子量(LMW)肝素衍生物结合给药。

[0496] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与维生素K拮抗剂(例如并优选香豆素)结合给药。

[0497] 降血压剂优选应理解为意指以下化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻断剂、 $\beta$ -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、 $\rho$ -激酶抑制剂和利尿剂。

[0498] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与钙拮抗剂结合给药,所述钙拮抗剂例如并优选硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0499] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与 $\alpha$ -1受体阻断剂(例如并优选哌唑嗪(prazosin))结合给药。

[0500] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与 $\beta$ -受体阻断剂结合给药,所述 $\beta$ -受体阻断剂例如并优选普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布洛洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲哌洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carateolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0501] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与血管紧张素AII拮抗剂结合给药,所述

血管紧张素AII拮抗剂例如并优选氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

[0502] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与ACE抑制剂结合给药,所述ACE抑制剂例如并优选依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或川多普利(trandopril)。

[0503] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与内皮素拮抗剂结合给药,所述内皮素拮抗剂例如并优选波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦(ambisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0504] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与肾素抑制剂结合给药,所述肾素抑制剂例如并优选阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[0505] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与盐皮质激素受体拮抗剂结合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如并优选螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0506] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与 $\rho$ 激酶抑制剂结合给药,所述 $\rho$ 激酶抑制剂例如并优选法舒地尔(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A或BA-1049。

[0507] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与利尿剂(例如并优选速尿灵(furosemide))组合给药。

[0508] 调节脂质代谢的试剂优选应理解为指以下化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$ 和/或PPAR- $\delta$ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0509] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与CETP抑制剂结合给药,所述CETP抑制剂例如并优选托塞曲匹(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0510] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与甲状腺受体激动剂结合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0511] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂结合给药,所述他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选咯伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0512] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与鲨烯合成抑制剂结合给药,所述鲨烯合成抑制剂例如并优选BMS-188494或TAK-475。

[0513] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与ACAT抑制剂结合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0514] 在本发明优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂结合给药,MTP抑制剂例如并优选英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0515] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与PPAR- $\gamma$ 激动剂结合给药,所述PPAR-

$\gamma$  激动剂例如并优选吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0516] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与PPAR- $\delta$ 激动剂结合给药,所述PPAR- $\delta$ 激动剂例如并优选GW 501516或BAY 685042。

[0517] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与胆固醇吸收抑制剂结合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔(pamaqueside)。

[0518] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与脂肪酶抑制剂结合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选奥利司他(orlistat)。

[0519] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与聚合胆汁酸吸附剂结合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选消胆胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0520] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与胆汁酸再吸收抑制剂结合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如优选ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0521] 在本发明优选实施方案中,本发明化合物与脂蛋白(a)拮抗剂结合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如优选gemcabene calcium(CI-1027)或烟酸。

[0522] 本发明还提供包含至少一种本发明化合物,通常连同一种或多种惰性的、非毒性的可药用赋形剂的药物,及所述药物用于上述目的用途。

[0523] 本发明的化合物可系统地和/或局部地作用。为此,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、经肺、经鼻、经舌下、经舌、经颊、经直肠、经真皮、经皮、经结膜、经耳给药,或作为埋植剂或支架给药。

[0524] 本发明化合物可通过适用于以上给药途径的给药形式给药。

[0525] 适于口服给药的是依据现有技术起作用、快速和/或以改进形式释放本发明的化合物并且含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明化合物的给药形式,所述形式例如片剂(无包衣片剂或包衣片剂,所述包衣片剂例如具有抗胃液的包衣或延迟溶解包衣或不溶的包衣,其控制本发明的化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或薄膜/糯米纸、薄膜/冻干剂或胶囊剂(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丹剂、粉末剂、乳剂、悬浮剂、气雾剂或溶液剂。

[0526] 肠胃外给药可避免吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、椎内或腰内途径)或包括吸收步骤(例如通过吸入、肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适于肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末形式的注射剂和输液制剂。

[0527] 对于其他的给药途径,适合的实例为可吸入药物(包括粉雾剂、喷雾剂、气雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于经舌、经舌下和经颊给药的片剂、薄膜/糯米纸或胶囊剂、栓剂、耳用或眼用制剂、腔囊剂、水悬剂(洗液、振荡合剂)、亲脂悬液、软膏、乳膏、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳剂、糊剂、泡沫剂、喷洒的粉剂、埋植剂或支架。

[0528] 优选口服或肠胃外给药,特别是口服、静脉内、吸入给药。

[0529] 本发明的化合物可转化成所提及的给药形式。这可用本身已知的方式通过与惰性、无毒、适用于药物的赋形剂混合来完成。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧

脱水山梨醇油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、染料(例如,无机颜料,例如氧化铁)以及矫味剂和/或矫臭剂。

[0530] 通常,现已发现有利的是,在肠胃外给药的情况下,为达到有效结果,给药量为每千克体重约0.001至1mg、优选约0.01至0.5mg。在口服给药的情况下,所述剂量为每千克体重约0.01至100mg、优选约0.01至20mg且最优选0.1至10mg。

[0531] 尽管如此,可能需要偏离所述剂量,特别是根据体重、给药途径、个体对活性成分的响应、制剂的性质及给药时间或给药间隔。例如,在某些情况下,低于所提及的最小量是足够的,而在其他情况下,必须超过所述上限。在给药量相对较大的情况中,建议将这些剂量分成一天内的几个单独的剂量。

[0532] 下文的操作实施例解释本发明。本发明不限于所述实施例。

[0533] 除非另有说明,以下实验和实施例的百分比为重量百分比;份数为重量份。除非另有说明,液体/液体溶液的溶剂比、稀释比及浓度数据均基于体积计。

[0534] A. 实施例

[0535] 缩写:

[0536]	Ac	乙酰基
[0537]	aq.	水性,水溶液
[0538]	br.d	宽双重峰(NMR)
[0539]	br.m	宽多重峰(NMR)
[0540]	br.s	宽单峰(NMR)
[0541]	br.t	宽三重峰(NMR)
[0542]	c	浓度
[0543]	cat.	催化的
[0544]	TLC	薄层色谱
[0545]	DCI	直接化学电离(MS)
[0546]	dist.	蒸馏
[0547]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0548]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0549]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0550]	DMF	二甲基甲酰胺
[0551]	DMSO	二甲基亚砷
[0552]	DSC	示差扫描量热法
[0553]	EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0554]	ee	对映异构体过量
[0555]	ent	对映异构体纯的,对映异构体
[0556]	eq.	当量
[0557]	ESI	电喷射电离(MS)
[0558]	Et	乙基
[0559]	GC-MS	气相色谱-质谱联用

[0560]	h	小时
[0561]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒阳离子六氟磷酸盐
[0562]	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑水合物
[0563]	HPLC	高压高效液相色谱
[0564]	conC.	浓的
[0565]	LC-MS	液相色谱-质谱联用
[0566]	Me	甲基
[0567]	min	分钟
[0568]	MPLC	中压液相色谱
[0569]	MS	质谱
[0570]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0571]	NMR	核磁共振光谱
[0572]	Pd/C	钯碳
[0573]	Ph	苯基
[0574]	PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐
[0575]	quant.	(产量中) 定量的
[0576]	rac	外消旋的, 外消旋体
[0577]	RT	室温
[0578]	R <sub>t</sub>	保留时间 (HPLC)
[0579]	m.p.	熔点
[0580]	tBu	叔丁基
[0581]	tert	三级的
[0582]	TFA	三氟乙酸
[0583]	TFAA	三氟乙酸酐
[0584]	THF	四氢呋喃
[0585]	TPPO	三苯基氧磷
[0586]	UV	紫外光谱
[0587]	cf.	参见
[0588]	v/v	(溶液的) 体积比
[0589]	<u>HPLC、GC-MS和LC/MS方法</u>	

[0590] 方法1: 仪器: Waters ACQUITY SQD UPLC系统; 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 $\mu$ m 50 $\times$ 1mm; 洗脱液A: 11水+0.25ml 99%甲酸, 洗脱液B: 11乙腈+0.25ml 99%甲酸; 梯度: 0.0min 90%A $\rightarrow$ 1.2min 5%A $\rightarrow$ 2.0min 5%A; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流速: 0.40ml/min; UV检测: 210-400nm。

[0591] 方法2: MS仪器类型: Waters (Micromass) Quattro Micro; HPLC仪器类型: Agilent 1100系列; 柱: Thermo Hypersil GOLD 3 $\mu$ 20mm $\times$ 4mm; 洗脱液A: 11水+0.5ml 50%甲酸, 洗脱液B: 11乙腈+0.5ml 50%甲酸; 梯度: 0.0min 100%A $\rightarrow$ 3.0min 10%A $\rightarrow$ 4.0min 10%A $\rightarrow$ 4.01min 100%A (流量2.5ml) $\rightarrow$ 5.00min 100%A; 柱温: 50 $^{\circ}$ C; 流速: 2ml/min; UV检测: 210nm。



[0592] 方法3:仪器:具有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 $\mu$ m 50 $\times$ 1mm;洗脱液A:1l水+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 0.1min 90%A $\rightarrow$ 1.5min 10%A $\rightarrow$ 2.2min 10%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.33ml/min;UV检测:210nm。

[0593] 方法4:仪器:具有Waters UPLC Acquity的Micromass Quattro Premier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 $\mu$ m 50 $\times$ 1mm;洗脱液A:1l水+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 97%A $\rightarrow$ 0.5min 97%A $\rightarrow$ 3.2min 5%A $\rightarrow$ 4.0min 5%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.3ml/min;UV检测:210nm。

[0594] 方法5 (LC-MS):仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8 $\mu$ m 30 $\times$ 2mm;洗脱液A:1l水+0.25ml 99%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.25ml 99%甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 1.2min 5%A $\rightarrow$ 2.0min 5%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.60ml/min;UV检测:208-400nm。

[0595] 方法6 (GC-MS):仪器:Micromass GCT,GC6890;柱:Restek RTX-35,15m $\times$ 200 $\mu$ m $\times$ 0.33 $\mu$ m;恒定氮气流速:0.88ml/min;柱温:70 $^{\circ}$ C;入口温度:250 $^{\circ}$ C;梯度:70 $^{\circ}$ C,30 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 310 $^{\circ}$ C (保持3min)。

[0596] 方法7 (制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 $\mu$ m,250mm $\times$ 30mm。洗脱液A:含0.1%甲酸的水,洗脱液B:乙腈;流速:50ml/min;程序:0至6min:90%A/10%B;6min至27min:梯度至95%B;27min至38min 95%B;38min至39min梯度至10%B;39min至43min (结束):60%A/40%B。所述梯度可略微变化。

[0597] 方法8 (制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 $\mu$ m,250mm $\times$ 30mm。洗脱液A:含0.1%甲酸的水,洗脱液B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0至4.25min:60%A/40%B;4.25至4.50min:梯度至60%B;4.50min至17min梯度至100%B;17min至19.50min 100%B;19.50min至19.75min梯度至40%B;19.75至22min (结束):60%A/40%B。所述梯度可略微变化。

[0598] 方法9 (制备型HPLC):柱:Sunfire C18,5 $\mu$ m,250mm $\times$ 20mm。洗脱液甲醇/1%TFA的水溶液50/50;流速:25ml/min;检测210nm,温度40 $^{\circ}$ C。

[0599] 方法10 (制备型HPLC):柱:Sunfire C18,5 $\mu$ m,250mm $\times$ 20mm。洗脱液乙腈/1%TFA的水溶液55/45;流速:25ml/min;检测210nm,温度40 $^{\circ}$ C。

[0600] 方法11: (制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 $\mu$ m,250mm $\times$ 40mm。洗脱液A:含0.1%甲酸的水,洗脱液B:乙腈;流速:50ml/min。程序:0-6min:90%A/10%B;6-40min:梯度至95%B;40-53min:5%A/95%B;53.01-54min:梯度至10%B;54.01-57min:90%A/10%B。

[0601] 方法12 (手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 250mm $\times$ 20mm柱;流速:20ml/min;洗脱液:异丙醇/乙醇/异己烷15:15:70 (v/v/v);检测器230nm。

[0602] 方法13 (手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度30 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:异丙醇/乙醇/异己烷15:15:70 (v/v/v);检测器220nm。

[0603] 方法14 (手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AS-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度30 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的乙醇/异己烷50:50;检测器220nm。

[0604] 方法15 (制备型HPLC):如方法7,但使用Chromatorex C18 250mm $\times$ 30mm柱。

[0605] 方法16 (手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak AZ-H 250mm $\times$ 20mm柱;流速:20ml/

min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的乙醇/异己烷50:50 (v/v);检测器230nm。

[0606] 方法17(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AZ-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度40 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的乙醇/异己烷50:50 (v/v);检测器220nm。

[0607] 方法18(手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 250mm $\times$ 20mm柱;流速:20ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的异丙醇/异己烷50:50 (v/v);检测器230nm。

[0608] 方法19(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度30 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的异丙醇/异己烷50:50 (v/v);检测器220nm。

[0609] 方法20(手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 250mm $\times$ 20mm柱;流速:20ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的乙醇/异己烷70:30 (v/v);检测器230nm。

[0610] 方法21(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度40 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:含1%水和0.2%三氟乙酸的乙醇/异己烷70:30 (v/v);检测器220nm。

[0611] 方法22(制备型HPLC):柱:Sunfire C18,5 $\mu$ m,250mm $\times$ 20mm。洗脱液乙腈/水60:40;流速:25ml/min;检测210nm,温度40 $^{\circ}$ C。

[0612] 方法24(制备型HPLC):柱:Sunfire C18,5 $\mu$ m,75mm $\times$ 30mm。洗脱液乙腈/含0.05%TFA的水1:99至2.25min,然后乙腈/含1%TFA的水95:5;流速:60ml/min;检测210nm,温度40 $^{\circ}$ C。

[0613] 方法25(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度30 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:异丙醇/异己烷5:95 (v/v);检测器220nm。

[0614] 方法26:MS,仪器:Thermo Fisher-Scientific DSQ;化学电离;反应气体NH<sub>3</sub>;源温度:200 $^{\circ}$ C;电离能70eV。

[0615] 方法27(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak AD-H 5 $\mu$ m柱,250mm $\times$ 4.6mm;温度30 $^{\circ}$ C;流速:1ml/min;洗脱液:异丙醇/乙醇/异己烷25:25:50 (v/v/v);检测器220nm。

[0616] 方法28(LC-MS):MCW\_SQ-HSST3\_long instrument:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 $\mu$ m 50 $\times$ 1mm;洗脱液A:1l水+0.25ml 99%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.25ml 99%甲酸;梯度:0.0min 95%A $\rightarrow$ 6.0min 5%A $\rightarrow$ 7.5min 5%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.35ml/min;UV检测:210-400nm。

[0617] 方法29(手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak IC 5 $\mu$ m柱,250mm x 20mm;流速:20ml/min;温度25 $^{\circ}$ C;检测器:220nm;洗脱液:乙腈/MTBE 50:50 (v/v)。

[0618] 方法30(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak IC 5 $\mu$ m柱,250mm x 4.6mm;流速:1ml/min;温度30 $^{\circ}$ C;检测器:220nm;洗脱液:乙腈/MTBE 50:50 (v/v)。

[0619] 方法31(手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak IA 5 $\mu$ m柱,250mm x 20mm;流速:20ml/min;温度30 $^{\circ}$ C;检测器:285nm;洗脱液:乙腈/MTBE 50:50 (v/v)。

[0620] 方法32(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak IA 5 $\mu$ m柱,250mm x 4.6mm;流速:1ml/min;温度30 $^{\circ}$ C;检测器:285nm;洗脱液:乙腈/MTBE 50:50 (v/v)。

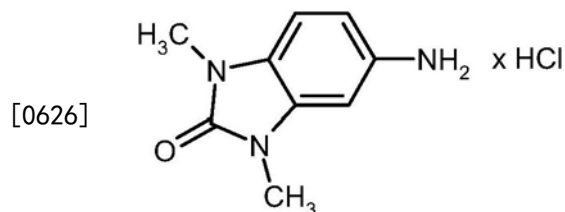
[0621] 方法33(手性制备型HPLC):Daicel Chiralpak IA 5 $\mu$ m柱,250mm x 20mm;流速:20ml/min;温度30 $^{\circ}$ C;检测器:285nm;洗脱液:乙腈/MTBE 20:80 (v/v)。

[0622] 方法34(手性分析型HPLC):Daicel Chiralpak IA 5 $\mu$ m柱,250mm x 4.6mm;流速:1ml/min;温度30℃;检测器:285nm;洗脱液:乙腈/MTBE 50:50 (v/v)。

[0623] 起始化合物和中间体:

[0624] 实施例1A

[0625] 5-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐



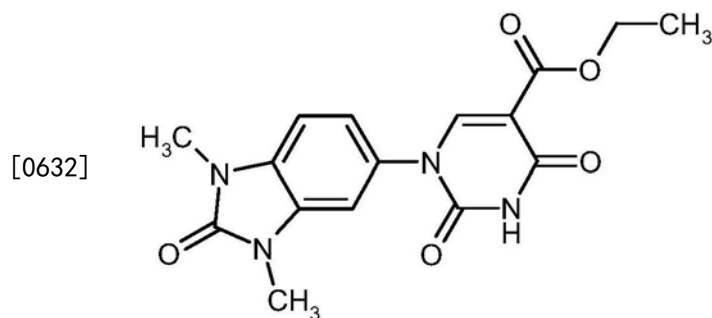
[0627] 在室温、1大气压氢气压力下,将1790ml乙醇中的33.2g (160mmol) 1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(仅部分溶解)(制备:见W0 2007/120339,实施例2,第33页)在8.8g钯催化剂(10%于活性炭上,用50%水润湿)存在的条件下氢化。在反应过程中所述起始原料溶解。转化完成后(6h),通过硅藻土过滤除去催化剂。将滤液与45ml氯化氢溶液(4N于二氧六环中)混合,然后在旋转蒸发仪上浓缩至干。将残留物在高真空(HV)下进一步干燥。得到31.8g(理论的91%)标题化合物。

[0628] LC-MS(方法1): $R_t=0.18\text{min}$ ;  $m/z=178\text{ (M+H)}^+$ 。

[0629]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 7.06–7.15 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 10.29 (br. s, 3H)。

[0630] 实施例2A

[0631] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0633] 首先将52.80g (247.1mmol) 源自实施例1A的化合物和64.07g (247.1mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备见:Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380–8)加入到2L乙醇中,并加入51.7ml (370.7mmol) 三乙胺。将形成的浓悬浮液加热至回流温度1.5小时,形成澄清溶液。稍微冷却后(约60℃),加入27.73g (247.1mmol) 叔丁醇钾。再次将所述反应混合物加热至回流温度并在此温度下继续搅拌7个小时。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去约一半溶剂。将所述浓缩的反应混合物倒入7.5L 1N盐酸中。将沉淀的固体滤出,用800ml水洗涤并在高真空下干燥。得到71.7g(理论的85%)标题化合物。

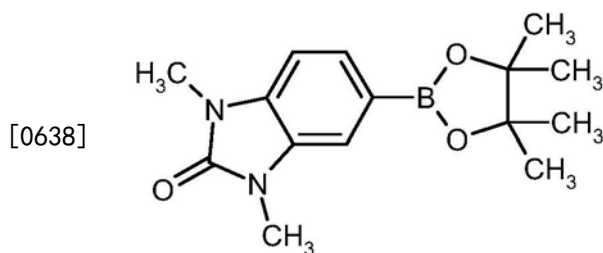
[0634] LC-MS(方法1): $R_t=0.63\text{min}$ ;  $m/z=345\text{ (M+H)}^+$ 。

[0635]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.17

(q, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)。

[0636] 实施例3A

[0637] 1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮



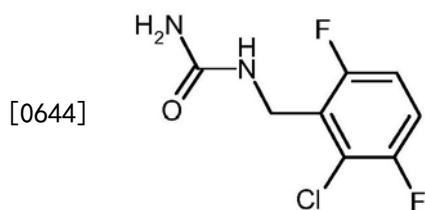
[0639] 首先将3.16g 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂硼烷 (12.44mmol) 和43mg (纯度70%, 0.124mmol) 过氧化二苯甲酰在室温下加入到12ml乙腈中, 并加入1.47g (8.3mmol) 5-氨基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(如实施例1A描述的制备,除了不用氯化氢处理)和1.48ml (12.44mmol) 亚硝酸叔丁酯。将反应混合物在室温搅拌过夜。在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残留物溶于少量二氯甲烷,将硅藻土加入到所述溶液中,并在旋转蒸发仪上将所述溶液再次浓缩至干。将残留物使用硅胶滤柱纯化(洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯2:1至1:1)。将含有产物的级分在旋转蒸发仪上浓缩。将所述残留物在10ml戊烷中搅拌,将沉淀的固体滤出,用戊烷洗涤并在高真空下干燥。得到860mg (纯度94%) 标题化合物。将母液用另一硅胶色谱操作得到另外230mg标题化合物(总产率为理论的43%)。

[0640] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.95\text{min}$ ;  $m/z = 289 (M+H)^+$ 。

[0641]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 12H), 3.33 (s, 部分被水的信号覆盖), 3.35 (s, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (d, 1H)。

[0642] 实施例4A

[0643] 1-(2-氯-3,6-二氟苄基)脲



[0645] 首先将1.50g (8.44mmol) 2-氯-3,6-二氟苄胺和2.03g (33.8mmol) 尿素加入至4ml水中。加入90 $\mu$ l (约1mmol) 浓盐酸后,将反应混合物加热回流3.5小时。冷却至室温后,加入100ml水并将所述混合物搅拌30分钟。滤出沉淀的晶体,用少量水洗涤两次,然后用少量MTBE洗涤,并在高真空下干燥。得到1.16g (理论的62%) 标题化合物。

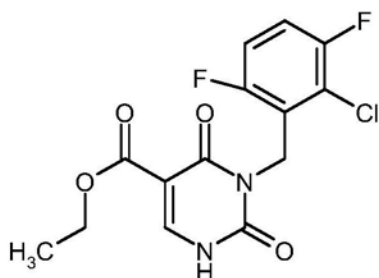
[0646] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.79\text{min}$ ;  $m/z = 221 (M+H)^+$ 。

[0647]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.34 (dd, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.36 (t, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H)。

[0648] 实施例5A

[0649] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0650]



[0651] 将1.16g (5.25mmol) 源自实施例4A的1-(2-氯-3,6-二氟苄基) 脲和1.59ml (7.86mmol) 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯在2ml乙醇中的悬浮液加热至140℃ (浴温度) 并在此温度下搅拌过夜。将冷却至室温的反应混合物溶于约6ml乙醇中,加入535mg (7.9mmol) 乙醇钠并将所述混合物再次加热回流。两天后,另外加入0.5当量碱,并将混合物继续加热至回流温度三天。冷却至室温后,将混合物用1M盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取两次。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物用乙酸乙酯/MTBE 1:1搅拌。将固体滤出,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到851mg (理论的45%) 标题化合物。

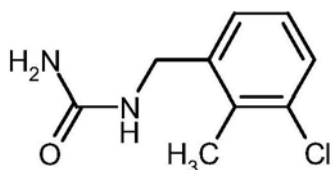
[0652] LC-MS (方法1) : $R_t=0.79\text{min}$ ;  $m/z=345\text{ (M+H)}^+$ 。

[0653]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.16 (q, 2H) , 5.13 (s, 2H) , 7.20–7.29 (m, 1H) , 7.38–7.46 (m, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 11.94–12.05 (m, 1H) 。

[0654] 实施例6A

[0655] 1-(3-氯-2-甲基苄基) 脲

[0656]



[0657] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例4A,其中反应时间为6h。从2.00g (12.85mmol) 3-氯-2-甲基苄胺和3.08g (51.40mmol) 尿素开始,得到2.36g (理论92%) 标题化合物。

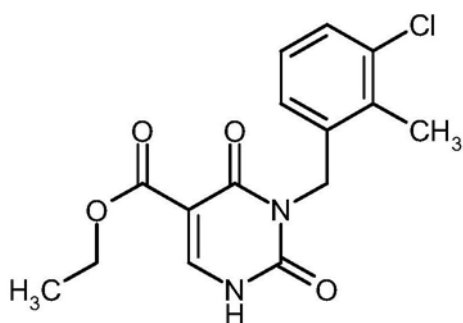
[0658] LC-MS (方法1) : $R_t=0.72\text{min}$ ;  $m/z=199\text{ (M+H)}^+$ 。

[0659]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.29 (s, 3H) , 4.19 (d, 2H) , 5.53 (s, 2H) , 6.36 (t, 1H) , 7.14–7.22 (m, 2H) , 7.28–7.35 (m, 1H) 。

[0660] 实施例7A

[0661] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0662]



[0663] 将2.36g (11.88mmol) 源自实施例6A的1-(3-氯-2-甲基苄基) 脲和3.60ml

(17.82mmol) 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯在3ml乙醇中的悬浮液加热至140℃(浴温度),并将约3h后形成的溶液在此温度下搅拌过夜。将冷却至室温的混合物溶于20ml乙醇,加入1.21g (17.8mmol) 乙醇钠并将混合物再次加热回流1.5小时。冷却至室温后,将反应混合物逐滴加入至100ml冰冷的0.5M盐酸中。将沉淀的固体滤出,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到2.20g (理论的57%) 标题化合物。

[0664] LC-MS (方法1):  $R_t=0.90\text{min}$ ;  $m/z=323\text{ (M+H)}^+$ 。

[0665]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.24\text{ (t, 3H)}, 2.40\text{ (s, 3H)}, 4.17\text{ (q, 2H)}, 4.96\text{ (s, 2H)}, 6.85\text{ (d, 1H)}, 7.13\text{ (t, 1H)}, 7.33\text{ (d, 1H)}, 8.25\text{ (s, 1H)}, 12.06\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[0666] 实施例8A

[0667] 1-[2,3-双(三氟甲基)苯基]甲胺



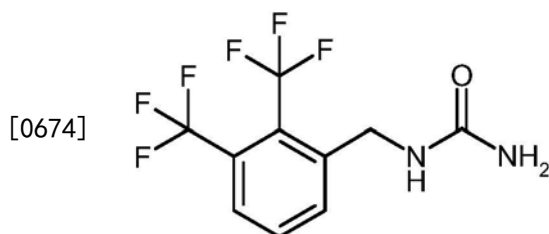
[0669] 在氩气环境下,首先加入69.38ml (69.38mmol) 的硼烷-THF复合物(1.0M)并将反应混合物冷却至0℃。然后将5.53g (23.13mmol) 2,3-双(三氟甲基)苄腈(制备参见:Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973,9(5),1019-1024,1046-1050)于50ml THF的溶液加入并加热至回流3小时。将反应混合物冷却至0℃,用1N盐酸酸化并减压浓缩。将残留物用水稀释并将水相用二氯甲烷洗涤三次。然后用1N氢氧化钠溶液将pH调节至14,将混合物用二氯甲烷萃取三次并将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。得到4.07g (理论的70%) 标题化合物。

[0670] LC-MS (方法1):  $R_t=0.49\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=244\text{ (M+H)}^+$ 。

[0671]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.99\text{ (br. s, 2H)}, 3.90\text{--}3.97\text{ (m, 2H)}, 7.83\text{--}7.92\text{ (m, 2H)}, 8.17\text{--}8.23\text{ (m, 1H)}$ 。

[0672] 实施例9A

[0673] 1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]脒



[0675] 首先将780mg (3.21mmol) 源自实施例8A的1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]甲胺和771mg (12.83mmol) 尿素加入至1.3ml水中,逐滴加入34μl (0.41mmol) 浓盐酸并将混合物加热回流3小时。然后在室温下用水(100ml)稀释并搅拌30分钟。将形成的固体滤出,用水和乙醚洗涤两次,并在高真空下干燥。得到541mg (理论的59%) 目标化合物。

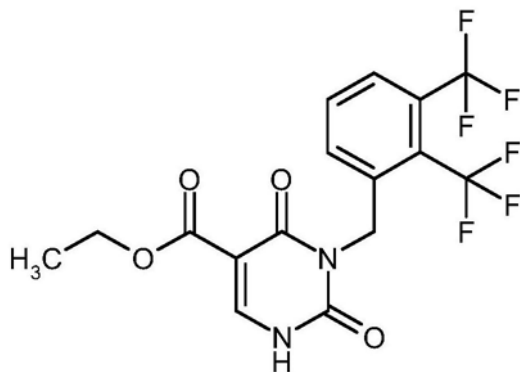
[0676] LC-MS (方法1):  $R_t=0.85\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=287\text{ (M+H)}^+$ 。

[0677]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=4.40\text{--}4.45\text{ (m, 2H)}, 5.72\text{ (s, 2H)}, 6.57\text{--}6.63\text{ (m, 1H)}, 7.86\text{--}7.90\text{ (m, 2H)}, 7.91\text{--}7.95\text{ (m, 1H)}$ 。

[0678] 实施例10A

[0679] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0680]



[0681] 首先将2.01g (7.04mmol) 源自实施例9A的1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]脒和2.13ml (10.60mmol) 乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯的混合物在反向氩气流中、140℃下搅拌4天。随后将反应混合物用乙醇(20ml)稀释,然后加入0.72g (10.60mmol) 乙醇钠并继续将混合物加热回流2.5小时。将冷却至室温的混合物逐滴加入至冰冷的盐酸(400ml, 0.5M)中并将形成的固体滤出。将过滤残留物与MTBE搅拌,过滤并在高真空下干燥。得到1.92g (理论的67%) 目标化合物。

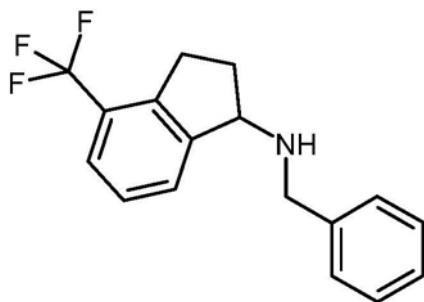
[0682] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.99\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 411 (M+H)^+$ 。

[0683]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.17 (br. s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.76–7.83 (m, 1H), 7.92–7.98 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 12.15 (br. s, 1H)。

[0684] 实施例11A

[0685] N-苄基-4-(三氟甲基)茚-1-胺(外消旋体)

[0686]



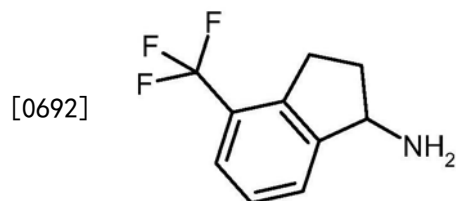
[0687] 向15.40g (0.075mol) 4-(三氟甲基)-1-茚酮和9.78ml (0.090mol) 苄胺于462ml 二氯甲烷的混合物中加入33.0ml (0.112mol) 异丙氧基钛(IV)并将混合物在室温搅拌1小时。然后,在0℃,分批加入5.65g (0.149mol) 硼氢化钠并将混合物在室温搅拌过夜。对于后处理,随后将混合物逐滴加入至水中,伴有剧烈的气体放出。然后,将混合物用水和二氯甲烷(各500ml)进一步稀释,将有机相用硫酸钠干燥并过滤,并将滤液浓缩。将由此获得的粗产物在硅胶上进行色谱分离(石油醚/乙酸乙酯, 10:1)。得到12.80g (理论的58%) 目标化合物。

[0688] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.80\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 292 (M+H)^+$ 。

[0689]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.81–1.93 (m, 1H), 2.31–2.42 (m, 1H), 2.57–2.65 (m, 1H), 2.81–2.93 (m, 1H), 3.04–3.15 (m, 1H), 3.72–3.85 (m, 2H), 4.14–4.22 (m, 1H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.37–7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.68 (d, 1H)。

[0690] 实施例12A

[0691] 4-(三氟甲基)茚-1-胺(外消旋体)

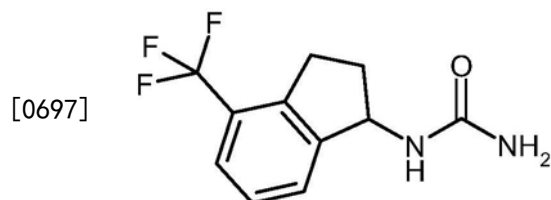


[0693] 首先将9.70g (0.032mol) 源自实施例11A的N-苄基-4-(三氟甲基)茚-1-胺加入到230ml THF中,然后加入5.00g钨(10%于活性炭上),并将处于室温的混合物在室温和标准氢气压力下氢化过夜。然后,将所述混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。得到6.40g (理论的98%) 粗产物,其不经进一步纯化而被转化。

[0694] LC-MS (方法1):  $R_t=0.56\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=202\text{ (M+H)}^+$ 。

[0695] 实施例13A

[0696] 1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]脲(外消旋体)



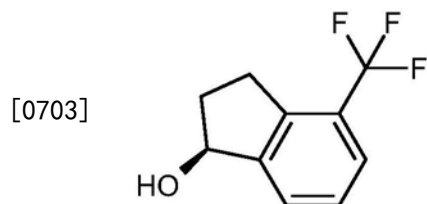
[0698] 首先将6.40g (0.03mol) 源自实施例12A的4-(三氟甲基)茚-1-胺和9.55g (0.159mol) 尿素加入到25ml水中,逐滴加入0.34ml (0.004mol) 浓盐酸并将混合物加热回流3小时。在室温下将混合物用水(100ml)稀释并搅拌30分钟。将形成的固体滤出,用水洗涤并在高真空中干燥。将粗产物通过与乙醚(50ml)搅拌重结晶。得到4.60g (理论的59%) 目标化合物。

[0699] LC-MS (方法1):  $R_t=0.83\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=245\text{ (M+H)}^+$ 。

[0700]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.71-1.82\text{ (m, 1H)}, 2.39-2.49\text{ (m, 1H)}, 2.84-2.96\text{ (m, 1H)}, 3.00-3.11\text{ (m, 1H)}, 5.12\text{ (q, 1H)}, 5.53\text{ (s, 2H)}, 6.42\text{ (d, 1H)}, 7.39-7.45\text{ (m, 1H)}, 7.53\text{ (dd, 2H)}$ 。

[0701] 实施例14A

[0702] (S)-4-三氟甲基茚-1-醇



[0704] 将55.7g (278.3mmol) 4-三氟甲基-1-茚酮、194ml (1.391mol) 三乙胺和1.60g (2.50mmol) 氯化钨(对异丙基甲苯) [(S,S)-TsDPEN] (CAS号:192139-90-5; IUPAC名: (S,S)-N-(对-甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙烷二氨基(氯) [1-甲基-4-(丙-2-基)苯] 钨(II)) 于258ml二氯甲烷中的溶液在氩气中加热至35℃并在此温度下逐渐加入52.5ml (1.391mol) 甲酸(加入时间约40分钟)。在此过程中,反应混合物的温度升至42℃。在加入完成后,将混合物在38℃下继续搅拌2小时。在旋转蒸发仪上及HV下除去所有挥发性组分。然后,将残留物



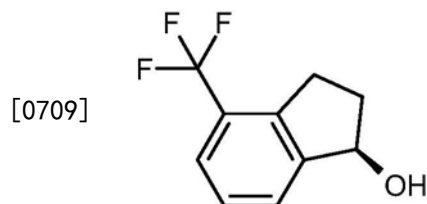
溶于少量二氯甲烷并用1kg硅胶纯化(洗脱剂:开始为3升环己烷/乙酸乙酯5:1,然后为6升的环己烷/乙酸乙酯1:1)。将合适的级分在旋转蒸发仪上浓缩并将产物在高真空下干燥。得到51.2g(理论的90%)标题化合物。

[0705]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.76-1.91 (m, 1H), 2.40 (ddt, 1H), 2.86 (dt, 1H), 3.01-3.13 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.45 (d, 1H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.62 (d, 1H)。

[0706] 手性分析型HPLC(方法25):  $R_t$  = 7.49min; 99% ee

[0707] 实施例15A

[0708] (R)-4-三氟甲基茛-1-醇



[0710] 类似于实施例14A,将5g (25.0mmol) 4-三氟甲基-1-茛酮在143mg (0.225mmol) 氯化钨(对异丙基甲苯) [(R,R)-TsDPEN] (CAS号:192139-92-7; IUPAC名: (R,R)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙烷二氨基(氯) [1-甲基-4-(丙-2-基)苯] 钨(II)) 存在的条件下还原。得到4.60g(理论的91%)标题化合物。

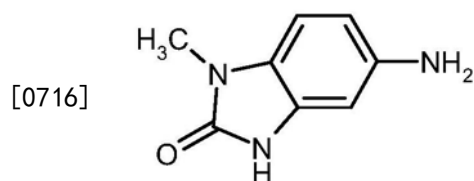
[0711] GC-MS(方法6):  $R_t$  = 3.43min; MS (CI-pos):  $m/z$  = 202 ( $M$ ) $^+$ 。

[0712]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.94 (br d, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.55 (dddd, 1H), 2.91-3.04 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 1H), 5.27 (q, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.60 (d, 1H)。

[0713] 手性分析型HPLC(方法25):  $R_t$  = 6.51min; ee约96%。

[0714] 实施例16A

[0715] 5-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮



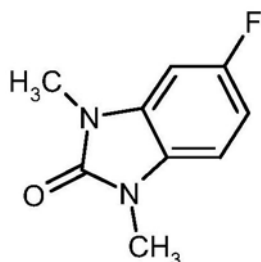
[0717] 首先将2.43g (12.6mmol) 1-甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成描述于US 6114532]加入至78.0ml THF/甲醇混合物(1:2)中,然后加入134mg (0.13mmol) 钯(10%于活性炭上),并将混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用THF洗涤并将滤液浓缩。得到1.89g(理论的92%)目标化合物。

[0718]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 3.16 (s, 3H), 4.66-4.71 (m, 2H), 6.25 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 10.39 (s, 1H)。

[0719] 实施例17A

[0720] 5-氟-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0721]



[0722] 在氩气下,首先在0℃加入5.0ml DMF并加入318mg (7.96mmol) 氢化钠(矿物油中60%的悬浮液)。然后,逐滴加入881mg (5.30mmol) 5-氟-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成在US 2010/0305102,第28页,实施例26.3中描述]的5.0ml DMF溶液并将所述反应混合物搅拌30分钟。然后,逐滴加入0.43ml (6.90mmol) 碘甲烷并将混合物在室温搅拌过夜。然后,在0℃,再次加入氢化钠(1.0当量),将混合物继续搅拌15分钟,最后逐滴加入碘甲烷(1.0当量)。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后加入水(100ml)并将混合物用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并过滤,将滤液浓缩。将所得粗产物用快速硅胶色谱法纯化(环己烷/乙酸乙酯,梯度7:1-4:1)。得到672mg (理论的69%) 目标化合物。

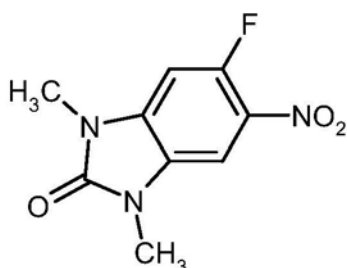
[0723] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.69\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 181 (M+H)^+$ 。

[0724]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.33 (s, 3H), 3.3 (s, 被水信号覆盖), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H)。

[0725] 实施例18A

[0726] 5-氟-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0727]



[0728] 首先将670mg (3.72mmol) 源自实施例17A的5-氟-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮在氩气、0℃条件下加入至3.5ml THF中。然后,逐滴加入0.24ml (3.72mmol) 硝酸(65%)并将混合物在0℃搅拌1小时。然后,将反应混合物加入到冰水(50ml)中并将形成的固体滤出,用水(20ml)洗涤并在40℃、高真空下干燥。得到807mg (理论的92%) 目标化合物,其可不经进一步纯化而被转化。

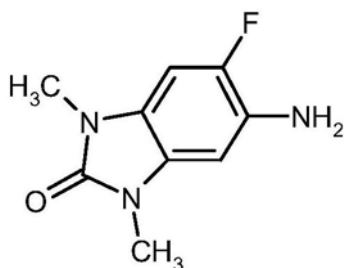
[0729] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.70\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 226 (M+H)^+$ 。

[0730]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.99 (d, 1H)。

[0731] 实施例19A

[0732] 5-氨基-6-氟-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0733]



[0734] 首先将806mg (3.58mmol) 源自实施例18A的5-氟-1,3-二甲基-6-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮加入至22.2ml THF/甲醇混合物(1:2)中,然后加入38mg (0.04mmol) 钯(10%于活性炭上)并将混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用甲醇洗涤,将滤液浓缩并在高真空下干燥。得到668mg (纯度85%,理论的81%) 目标化合物,其不经进一步纯化直接转化。

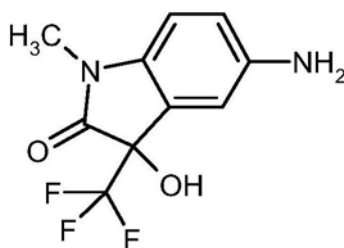
[0735] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.43\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 196 (M+H)^+$ 。

[0736]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 4.78 (br. s, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.98 (d, 1H)。

[0737] 实施例20A

[0738] 5-氨基-3-羟基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮

[0739]



[0740] 首先将2.45g (8.87mmol) 3-羟基-1-甲基-5-硝基-3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮[其制备见:Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, p.969-973]加入至20.0ml乙醇中,然后加入600mg 钯(10%于活性炭上)并将混合物在标准氢气压力下氢化4小时。然后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用甲醇(30ml)洗涤并浓缩滤液。得到2.06g (理论的91%) 目标化合物。

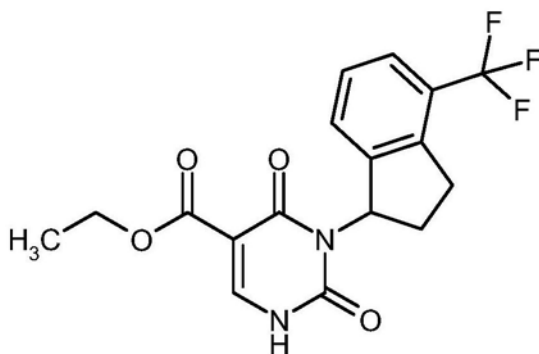
[0741] LC-MS (方法2):  $R_t = 0.97\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 247 (M+H)^+$ 。

[0742]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.07 (s, 3H), 4.97-5.33 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.77-6.81 (m, 2H), 7.51 (s, 1H)。

[0743] 实施例21A

[0744] 2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[0745]



[0746] 首先将5.2g (20mmol) 源自实施例13A的1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]脲和8.26ml (41mmol) (乙氧基亚甲基) 丙二酸二乙酯在140℃加热回流24小时(开始时很难搅拌,然后为均一的且可搅拌)。冷却至室温后,加入47.7ml乙醇和2.78g (41mmol) 乙醇钠并将混合物继续加热回流24小时。对于后处理,将反应混合物减压浓缩,用1M盐酸(80ml)酸化并每次用80ml乙酸乙酯萃取三次。有机相用硫酸钠干燥并过滤,浓缩滤液。将残留物用硅胶进行层析(石油醚/乙酸乙酯3:1至1:3)。得到4.20g (理论的56%) 标题化合物。

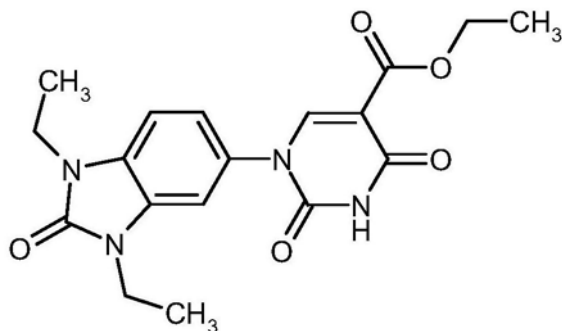
[0747] LC-MS (方法1):  $R_t=0.94\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=369 (M+H)^+$ 。

[0748]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 3.01-3.13 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 6.29-6.46 (m, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 11.74-11.99 (m, 1H)。

[0749] 实施例22A

[0750] 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0751]



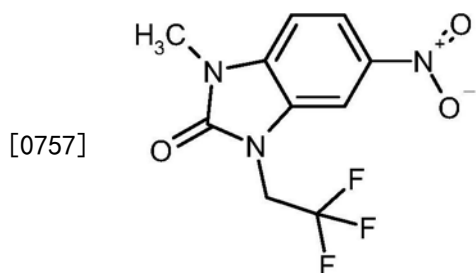
[0752] 首先将1.00g (4.13mmol) 5-氨基-1,3-二乙基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮盐酸盐、0.63ml (4.55mmol) 三乙胺和1.07g (4.13mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(其制备见:Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380-8) 加入至31ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。然后,在室温下加入464mg (4.13mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物搅拌过夜。然后,将反应混合物再加热回流3小时。对于后处理,在室温下加入水并将混合物用1N盐酸酸化。将沉淀的固体抽滤,用水和乙酸乙酯各洗涤一次,在50℃减压干燥。得到783mg (理论的51%) 目标化合物。

[0753] LC-MS (方法3):  $R_t=0.84\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=373 (M+H)^+$ 。

[0754]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.18-1.26 (m, 9H), 3.83-3.95 (m, 4H), 4.17 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.68 (s, 1H)。

## [0755] 实施例23A

[0756] 1-甲基-5-硝基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

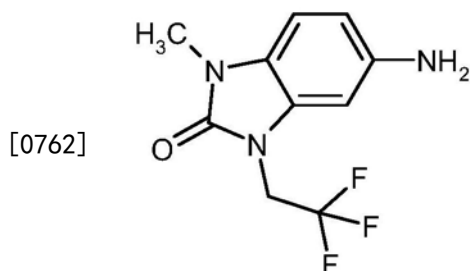


[0758] 首先将8.00g (41.4mmol) 1-甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成描述于US 6114532]和11.45g (82.8mmol) 碳酸钾加入至600ml乙腈/DMF 2:1 (v/v) 中,并加入7.48ml (45.6mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯。将反应混合物加热至回流温度并在此温度下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物倒入1.81 0.1N盐酸中。将生成的固体滤出并在高真空中干燥。得到11.3g (理论的97%) 标题化合物。

[0759]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 3.44 (s, 3H) , 4.97 (q, 2H) , 7.44 (d, 1H) , 8.14 (dd, 1H) , 8.33 (d, 1H) 。

## [0760] 实施例24A

[0761] 5-氨基-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮



[0763] 首先将11.3g (41.06mmol) 源自实施例23A的化合物加入至623ml甲醇/THF 2:1 (v/v) 中,加入1.66g钯碳(10%于活性炭上) 和25.9g (410.6mmol) 甲酸铵,并将反应混合物在70℃搅拌4小时。冷却至室温后,过滤除去催化剂并在旋转蒸发仪上除去滤液中的溶剂。将残留物与100ml饱和碳酸氢钠溶液和400ml水混合。过滤除去形成的固体,用50ml水洗涤并在高真空中干燥。得到8.90g (理论的86%) 标题化合物。

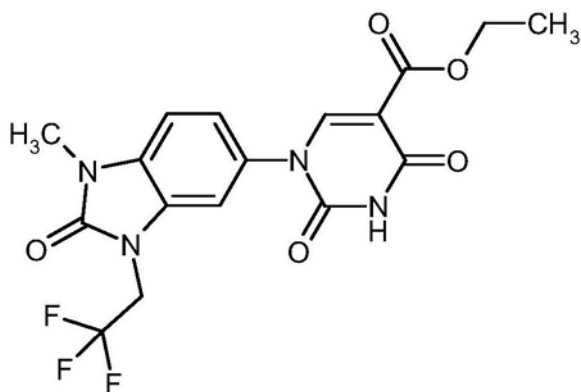
[0764] LC-MS (方法5) :  $R_t$  = 0.41min;  $m/z$  = 246 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[0765]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 3.25 (s, 3H) , 4.63 (q, 2H) , 4.89 (br. s, 2H) , 6.37 (dd, 1H) , 6.48 (s, 1H) , 6.85 (d, 1H) 。

## [0766] 实施例25A

[0767] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0768]



[0769] 将8.90g (36.3mmol) 源自实施例24A的化合物和9.41g (36.3mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(其制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin(1972),20(7),1380-8)在784ml乙醇中加热回流1.5小时。稍微冷却后(约60℃),加入4.07g (36.3mmol) 叔丁醇钾。将反应混合物再次加热回流30分钟。冷却至室温后,将反应混合物倒入至5l冰冷的1N盐酸中。将沉淀的固体滤出,用800ml水洗涤并在高真空下干燥。得到12.7g (理论的83%) 标题化合物。

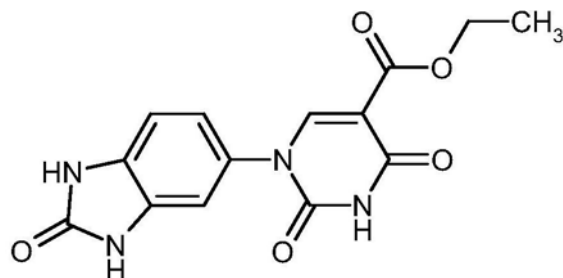
[0770] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.70\text{min}$ ;  $m/z = 413 (M+H)^+$ 。

[0771]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.78 (q, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.71 (s, 1H)。

[0772] 实施例26A

[0773] 2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0774]



[0775] 所述目标化合物的制备类似于实施例25A,使用1.00g (6.71mmol) 5-氨基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和1.74g (6.71mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯制备。得到1.60g (理论的75%) 目标化合物。

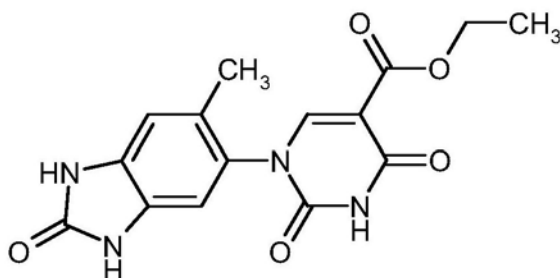
[0776] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.46\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 317 (M+H)^+$ 。

[0777]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 10.84-10.90 (m, 2H), 11.61 (s, 1H)。

[0778] 实施例27A

[0779] 1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0780]



[0781] 将1.59g (6.13mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(其制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380-8) 和1.00g (6.13mmol) 5-氨基-6-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮在46ml乙醇中加热回流2小时。然后,在室温下加入0.69g (6.13mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下搅拌过夜并回流1小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。滤出形成的固体,用水和乙酸乙酯洗涤,然后在50℃减压干燥。得到1.46g (理论的72%) 目标化合物。

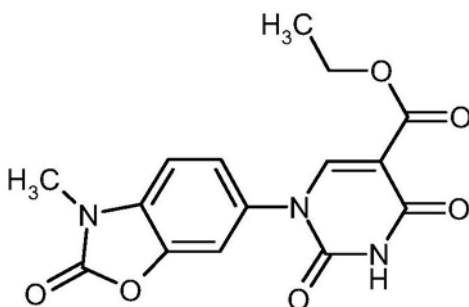
[0782] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.52\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 331 (M+H)^+$ 。

[0783]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 11.65 (s, 1H)。

[0784] 实施例28A

[0785] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[0786]



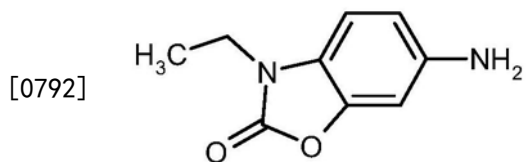
[0787] 首先将40.0g (243.7mmol) 6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮加入至2.5l乙醇中,然后加入63.2g (243.7mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(其制备见:Senda,Shigeo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380-8)。几分钟后,形成浓悬浮液。将该混合物加热至回流温度1.5小时。稍微冷却后(约60℃),加入27.3g (243.7mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在回流温度下继续搅拌4.5小时。对于后处理,将反应悬浮液稍微冷却(约60℃),然后搅拌加入至约10升冷的1N盐酸中。抽滤出固体,用水洗涤并在70℃真空干燥箱中干燥过夜。得到64.0g (理论的79%) 标题化合物。

[0788] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.59\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 332 (M+H)^+$ 。

[0789]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H)。

[0790] 实施例29A

[0791] 6-氨基-3-乙基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮



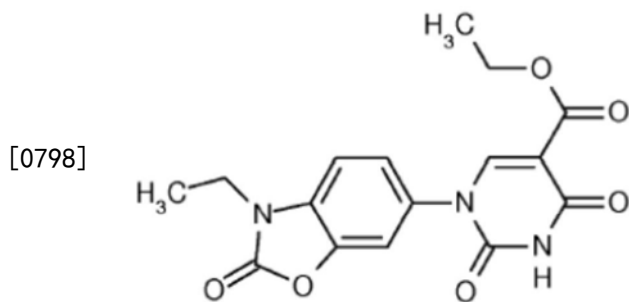
[0793] 首先将1.00g (4.80mmol) 3-乙基-6-硝基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮[其制备见:WO 2007/120339A1, 37-38]加入至32.5ml乙醇中,然后加入51mg (0.05mmol) 钯(10%于活性炭上)并将所述混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后,将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液浓缩。将残留物溶于50.0ml乙醇/THF混合物(1:1)中,加入50mg (0.05mmol) 钯(10%于活性炭上),将混合物在标准氢气压力下继续氢化过夜。将反应混合物再次通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤滤饼并浓缩滤液。将残留物在乙醇中经搅拌萃取,滤出固体并用乙醇洗涤。高真空下干燥后,得到747mg目标化合物(理论的83%)。

[0794] LC-MS (方法3):  $R_t = 0.29\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 179 (M+H)^+$ 。

[0795]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H), 3.74 (q, 2H), 4.99-5.05 (m, 2H), 6.42 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.94 (d, 1H)。

#### [0796] 实施例30A

[0797] 1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0799] 首先将746mg (4.19mmol) 源自实施例29A的6-氨基-3-乙基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮和1.09g (4.19mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加入至32ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。冷却至室温后,加入470mg (4.19mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下继续搅拌过夜。然后,将混合物加热回流1小时。对于后处理,将所述反应混合物在室温下与水混合,并用1M盐酸酸化。滤出所形成的固体,用水和乙酸乙酯/MTBE (1:1) 洗涤并在50℃减压干燥过夜。得到951mg (理论的66%) 目标化合物。

[0800] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.71\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 346 (M+H)^+$ 。

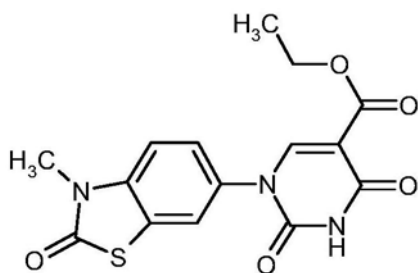
[0801]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)。

#### [0802] 实施例31A

[0803] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0804]



[0805] 首先将450mg (2.50mmol) 6-氨基-3-甲基-1,3-苯并噻唑-2(3H)-酮 (J.Het.Chem.1992,29(5),1069-1076,实施例8b) 和647mg (2.50mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加入至19ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。冷却至室温后,加入280mg (2.50mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下继续搅拌过夜。对于后处理,反应混合物用水稀释并用1M盐酸酸化,并将形成的固体滤出。将所述固体用水和乙酸乙酯洗涤,并在50℃减压干燥过夜。得到736mg (理论的85%) 目标化合物。

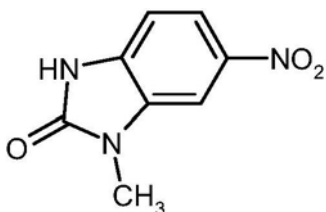
[0806] LC-MS (方法1):  $R_t=0.70\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=348\text{ (M+H)}^+$ 。

[0807]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.22\text{ (t, 3H)}, 3.45\text{ (s, 3H)}, 4.17\text{ (q, 2H)}, 7.42-7.47\text{ (m, 1H)}, 7.51-7.55\text{ (m, 1H)}, 7.83-7.86\text{ (m, 1H)}, 8.32\text{ (s, 1H)}, 11.71\text{ (s, 1H)}$ 。

[0808] 实施例32A

[0809] 1-甲基-6-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0810]



[0811] 首先将500mg (2.99mmol)  $N^2$ -甲基-4-硝基苯-1,2-二胺[其合成描述于W0 2008/128009,49页]加入至DMF (9ml),然后加入4.17ml (0.73mmol) 三乙胺和2.42g (15.0mmol) N,  $N'$ -羰基二咪唑,并将混合物在100℃下搅拌5小时。然后,将反应混合物与水混合并用1M盐酸调节至pH 3。将形成的固体滤出,用水洗涤并在50℃减压干燥过夜。得到482mg (纯度91%,理论的76%) 目标化合物。粗产物不经进一步纯化直接转化。

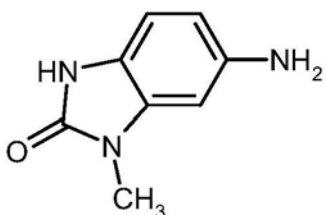
[0812] LC-MS (方法3):  $R_t=0.71\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=194\text{ (M+H)}^+$ 。

[0813]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.37\text{ (s, 3H)}, 7.15\text{ (d, 1H)}, 7.97-8.01\text{ (m, 1H)}, 8.02-8.03\text{ (m, 1H)}, 11.64\text{ (s, 1H)}$ 。

[0814] 实施例33A

[0815] 6-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[0816]



[0817] 首先将480mg (2.49mmol) 源自实施例32A的硝基化合物加入至31ml乙醇中,然后加入132mg (0.12mmol) 钯(10%于活性炭上)并将混合物在标准氢气压力下氢化2小时。然后,

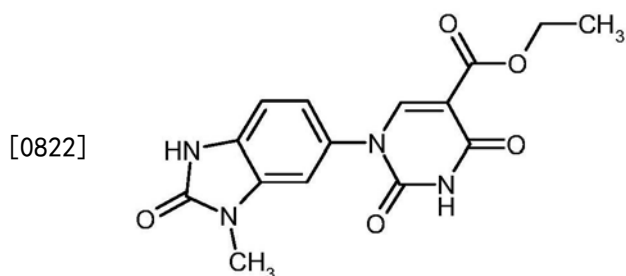
将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用甲醇洗涤并浓缩滤液。得到418mg (纯度90%,理论的93%) 目标化合物。粗产物不经进一步纯化直接转化。

[0818] LC-MS (方法2):  $R_t=0.27\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=164\text{ (M+H)}^+$ 。

[0819]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.16\text{ (s, 3H)}, 4.72\text{ (s, 2H)}, 6.23\text{ (dd, 1H)}, 6.28\text{--}6.31\text{ (m, 1H)}, 6.63\text{ (d, 1H)}, 10.28\text{ (s, 1H)}$ 。

[0820] 实施例34A

[0821] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

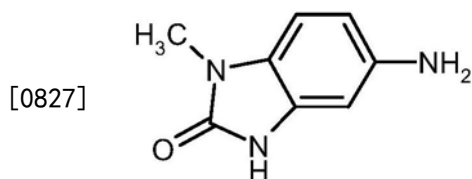


[0823] 首先将410mg (2.51mmol) 源自实施例33A的6-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和651mg (2.51mmol) (2E)-3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯[其制备见:Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380-1388]加入至19ml乙醇中,并将混合物加热回流2小时。然后,在室温下加入282mg (2.51mmol) 叔丁醇钾,并将混合物继续加热回流3小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化至pH 3。抽滤出所形成的固体,用乙酸乙酯洗涤并在50℃减压干燥。得到251mg (纯度73%,理论的22%) 目标化合物,其不经进一步纯化直接转化。将残留的滤液用乙酸乙酯萃取三次,有机相用硫酸镁干燥、过滤、浓缩。将残留物在乙酸乙酯/MTBE混合物中经搅拌萃取,滤出固体并在高真空下干燥。另得到443mg (理论的53%) 目标化合物。

[0824] LC-MS (方法1):  $R_t=0.51\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=331\text{ (M+H)}^+$ 。

[0825] 实施例35A

[0826] 5-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮



[0828] 首先将29.5g (150mmol) 1-甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮[其合成描述于US 6114532]加入至630ml甲醇和315ml THF中,加入1.62g钯(10%于活性炭上)并将所述混合物在室温、标准氢气压力下氢化。反应结束后,将反应混合物通过硅藻土过滤并在旋转蒸发仪上浓缩滤液。残留物用乙醚搅拌,抽滤并干燥。得到24.5g (理论的96%) 标题化合物。

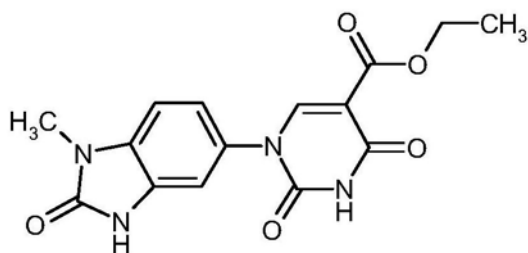
[0829] LC-MS (方法1):  $R_t=0.16\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=164\text{ (M+H)}^+$ 。

[0830] 实施例36A

[0831] 1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧

啉-5-羧酸乙酯

[0832]



[0833] 首先将5.00g (29.3mmol) 源自实施例35A的5-氨基-1-甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和7.60g (29.3mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在250ml 乙醇中加热回流2小时。冷却至室温后,加入3.29g (29.3mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物继续加热回流2.5小时。对于后处理,将反应混合物在室温下用4M盐酸酸化并用水稀释。将混合物在减压下部分浓缩并过滤残留悬浮液。将过滤残留物用水和乙酸乙酯洗涤并在30℃下减压干燥。得到7.56g (理论的78%) 目标化合物。

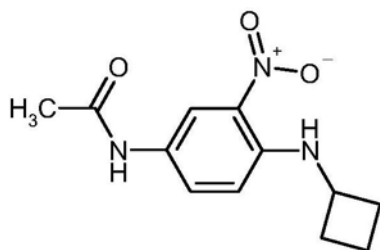
[0834] LC-MS (方法5):  $R_t = 0.52\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 331 (M+H)^+$ 。

[0835]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 7.10–7.21 (m, 3H), 8.23 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 11.63 (s, 1H)。

[0836] 实施例37A

[0837] N-[4-(环丁基氨基)-3-硝基苯基]乙酰胺

[0838]



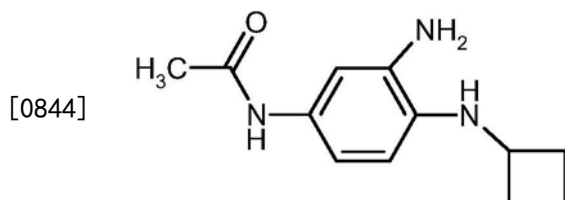
[0839] 首先将1.00g (5.04mmol) N-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰胺(其制备见:W02005/72741 第26页, 实施例117A)和0.86ml (10.09mmol) 环丁基胺加入至40ml乙醇中,然后加入1.40ml (10.09mmol) 三乙胺,并将反应混合物在140℃、微波中搅拌1.5小时。对于后处理,将混合物减压浓缩,将残留物与MTBE搅拌,滤出所形成的固体并在高真空下干燥。得到185mg (纯度69%, 理论的10%) 目标化合物。将残留的滤液浓缩,并将残留物溶于乙酸乙酯,用水和饱和氯化钠溶液各洗涤一次,用硫酸镁干燥、过滤、浓缩。在高真空下干燥后,另得到1.01g (理论的78%) 目标化合物。

[0840] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.31\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 250 (M+H)^+$ 。

[0841]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.70–1.85 (m, 2H), 1.93–2.04 (m, 5H), 2.39–2.47 (m, 2H), 4.12 (sxt, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 9.97 (s, 1H)。

[0842] 实施例38A

[0843] N-[3-氨基-4-(环丁基氨基)苯基]乙酰胺



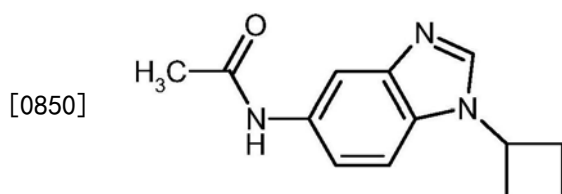
[0845] 首先将1.02g (4.07mmol) 源自实施例37A的N-[4-(环丁基氨基)-3-硝基苯基]乙酰胺加入至96ml乙酸乙酯中,然后加入216mg (0.20mmol) 钯(10%于活性炭上),并将混合物在标准氢气压力下氢化2小时。随后,将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用甲醇洗涤并浓缩滤液。得到870mg (纯度90%,理论的87%) 目标化合物。粗产物不经进一步纯化直接转化。

[0846] LC-MS (方法2):  $R_t = 1.01\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 220 (M+H)^+$ 。

[0847]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.64-1.87 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 2.28-2.38 (m, 2H), 3.76 (sxt, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.51-4.60 (m, 2H), 6.20 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 9.34 (s, 1H)。

[0848] 实施例39A

[0849] N-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)乙酰胺



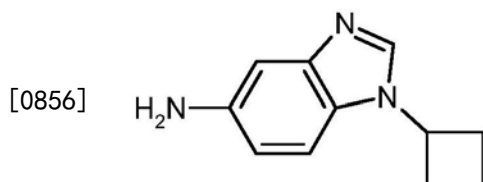
[0851] 首先将870mg (3.96mmol) 源自实施例38A的N-[3-氨基-4-(环丁基氨基)苯基]乙酰胺加入至25ml (二乙氧基甲氧基)乙烷中,然后逐滴加入0.43ml (5.17mmol) 浓盐酸并将反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出沉淀的固体,用乙酸乙酯洗涤并在高真空下干燥。得到930mg (理论的100%) 标题化合物。

[0852] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.43\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 230 (M+H)^+$ 。

[0853]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.89-2.00 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.57-2.64 (m, 4H), 5.15 (quin, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。

[0854] 实施例40A

[0855] 1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-胺



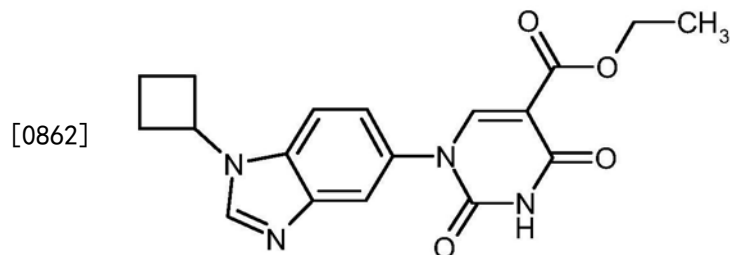
[0857] 首先将920mg (4.01mmol) 源自实施例39A的N-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)乙酰胺加入至20ml 1M盐酸和乙醇的1:1的混合物中,并将反应混合物在120℃搅拌1小时。将冷却至室温的反应混合物浓缩,溶于乙酸乙酯,用1N氢氧化钠溶液和饱和氯化钠各洗一次,有机相用硫酸镁干燥、过滤并减压浓缩。得到593mg (理论的75%) 标题化合物。

[0858] LC-MS (方法2):  $R_t = 0.89\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 189 (M+H)^+$ 。

[0859]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.80-1.92 (m, 2H) , 2.43-2.48 (m, 部分被DMSO信号覆盖) , 4.66-4.76 (m, 2H) , 4.82 (quin, 1H) , 6.59 (dd, 1H) , 6.76 (d, 1H) , 7.24 (d, 1H) , 8.07 (s, 1H) 。

[0860] 实施例41A

[0861] 1-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



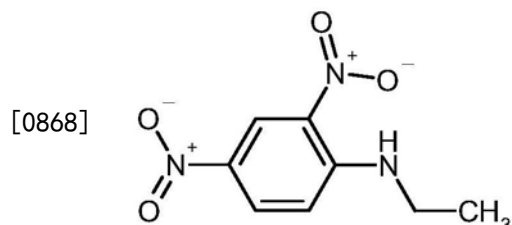
[0863] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例27A,在回流下,反应时间为3小时。从590mg (3.15mmol) 源自实施例40A的1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-胺和817mg (3.15mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到832mg (理论的67%) 标题化合物。

[0864] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.62min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 355 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[0865]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.18 (t, 3H) , 1.86-1.97 (m, 2H) , 2.55-2.58 (m, 部分被DMSO信号覆盖) , 3.40-3.48 (m, 1H) , 4.06 (q, 2H) , 5.01 (quin, 1H) , 7.16 (dd, 1H) , 7.54 (d, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 7.96 (s, 1H) , 8.45 (s, 1H) 。

[0866] 实施例42A

[0867] N-乙基-2,4-二硝基苯胺



[0869] 首先将2.00g (9.87mmol) 1-氯-2,4-二硝基苯加入至20ml THF中,然后在0℃,逐滴加入5.92ml (11.84mmol) 2M乙胺的THF溶液,并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,在0℃,再加入9.86ml (19.73mmol) 2M乙胺的THF溶液,并将反应在室温下继续搅拌5小时。然后,在0℃,再加入4.93ml (9.86mmol) 2M乙胺的THF溶液,并将反应继续搅拌过夜。对于后处理,将反应混合物与饱和碳酸氢钠溶液混合并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用硫酸镁干燥、过滤、浓缩。将所产生的残留物在MTBE中经搅拌萃取,并将沉淀的固体滤出。将滤液浓缩,得到总产量为2.29g (理论的100%) 的标题化合物。

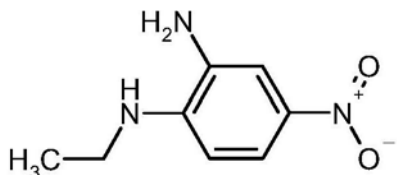
[0870] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.97min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 212 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[0871]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 3.49-3.58 (m, 2H) , 7.23 (d, 1H) , 8.26 (dd, 1H) , 8.81-8.89 (m, 2H) 。

[0872] 实施例43A

[0873]  $N^1$ -乙基-4-硝基苯-1,2-二胺

[0874]



[0875] 首先在氩气环境下,将1.20g (5.68mmol) 源自实施例42A的N-乙基-2,4-二硝基苯胺加入至3ml乙腈中,加入64mg (0.06mmol) 钯 (10%于活性炭上) 和3.40ml (24.38mmol) 三乙胺。将反应混合物冷却至-15℃,加入1.03ml (27.44mmol) 甲酸于3ml乙腈中的溶液。将反应混合物在40℃搅拌1小时,并在60℃搅拌2小时。对于后处理,将处于室温的反应混合物通过硅藻土过滤,并用乙酸乙酯/甲醇 (1:1) 洗涤,并浓缩滤液。将所述残留物与水混合,并将沉淀的固体滤出,用水洗涤并在50℃下减压干燥。得到546mg (理论的47%) 标题化合物。

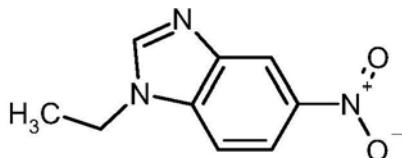
[0876] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.79\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 182 (M+H)^+$ 。

[0877]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 3.18-3.26 (m, 2H) , 5.09-5.20 (m, 2H) , 5.87 (t, 1H) , 6.46 (d, 1H) , 7.39 (d, 2H) , 7.52 (dd, 1H) 。

[0878] 实施例44A

[0879] 1-乙基-5-硝基-1H-苯并咪唑

[0880]



[0881] 首先将540mg (2.98mmol) 源自实施例43A的N<sup>1</sup>-乙基-4-硝基苯-1,2-二胺加入至19ml (二乙氧基甲氧基) 乙烷中,然后逐滴加入0.32ml (3.89mmol) 浓盐酸,并将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后,将混合物减压浓缩,将残留物在MTBE中经搅拌萃取,过滤,用MTBE洗涤并干燥。得到486mg (理论的54%) 标题化合物。

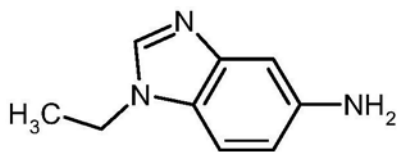
[0882] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.65\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 192 (M+H)^+$ 。

[0883]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.46 (t, 3H) , 4.42 (q, 2H) , 7.97 (d, 1H) , 8.26 (d, 1H) , 8.60 (d, 1H) , 8.83-8.90 (m, 1H) 。

[0884] 实施例45A

[0885] 1-乙基-1H-苯并咪唑-5-胺

[0886]



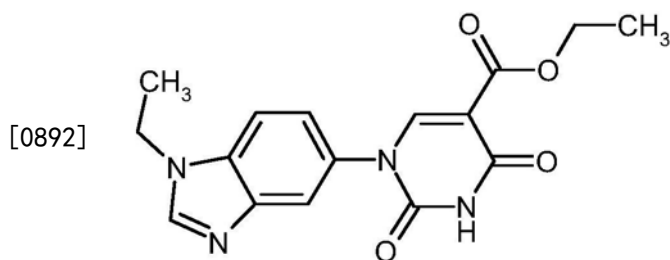
[0887] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例33A,反应过夜。从485mg (2.53mmol) 源自实施例44A的1-乙基-5-硝基-1H-苯并咪唑开始,得到417mg (理论的101%) 标题化合物。

[0888] LC-MS (方法2) :  $R_t = 0.23\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 162 (M+H)^+$ 。

[0889]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.47 (t, 3H) , 4.36 (q, 2H) , 6.85-6.96 (m, 2H) , 7.64 (d, 1H) , 9.16 (s, 1H) 。

[0890] 实施例46A

[0891] 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



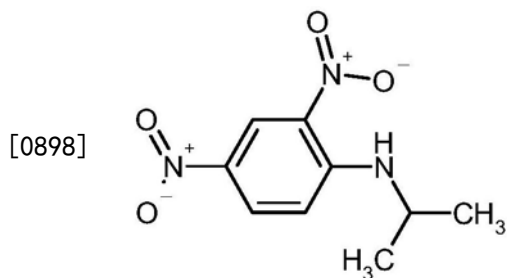
[0893] 首先将659mg (2.54mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲基]丙烯酸乙酯和410mg (2.54mmol) 源自实施例45A的1-乙基-1H-苯并咪唑-5-胺加入至19ml乙醇中,并将混合物搅拌回流2小时。然后,在室温下,加入285mg (2.54mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物加热回流3小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并将混合物减压浓缩。残留物与二氯甲烷/甲醇一起搅拌并过滤,浓缩滤液。将所得残留物在MTBE/乙酸乙酯中搅拌,将固体滤出,用乙酸乙酯洗涤并在50℃减压干燥。得到491mg (理论的59%) 标题化合物。

[0894] LC-MS (方法3):  $R_t = 0.60\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 329 (M+H)^+$ 。

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.17-1.23 (m, 3H), 1.42 (t, 3H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.28-4.36 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

[0896] 实施例47A

[0897] N-异丙基-2,4-二硝基苯胺



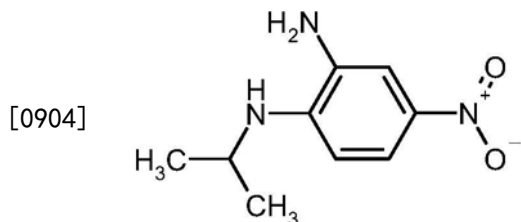
[0899] 首先将1.00g (4.93mmol) 1-氯-2,4-二硝基苯加入至10ml THF中,然后逐滴加入0.84ml (9.87mmol) 异丙基胺,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。对于后处理,将混合物与饱和碳酸氢钠混合并用乙酸乙酯洗涤三次,有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。得到1.13g (理论的99%) 标题化合物。

[0900] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.30\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 226 (M+H)^+$ 。

[0901]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (d, 6H), 4.02-4.15 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.86 (d, 1H)。

[0902] 实施例48A

[0903]  $N^1$ -异丙基-4-硝基苯-1,2-二胺



[0905] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例43A,反应时间为7小时。从1.13g (5.01mmol) 源自实施例47A的N-异丙基-2,4-二硝基苯胺开始,得到708mg (理论的72%) 标

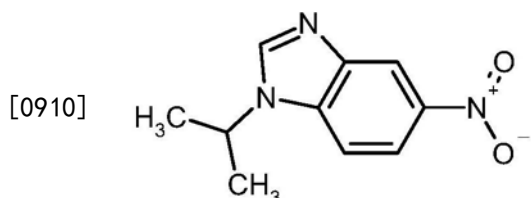
题化合物。

[0906] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.88\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 196 (M+H)^+$ 。

[0907]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.21 (\text{d}, 6\text{H})$ ,  $3.69\text{--}3.81 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $5.11\text{--}5.24 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $5.62 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $6.49 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.39 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.51 (\text{dd}, 1\text{H})$ 。

[0908] 实施例49A

[0909] 1-异丙基-5-硝基-1H-苯并咪唑



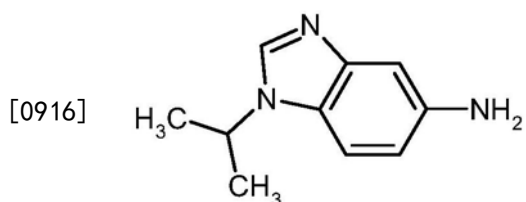
[0911] 目标化合物的制备类似于实施例39A, 用700mg (3.58mmol) 源自实施例48A的N<sup>1</sup>-异丙基-4-硝基苯-1,2-二胺和23ml (137.49mmol) (二乙氧基甲氧基) 乙烷制备。对于后处理, 将混合物浓缩, 且残留物用MTBE搅拌、过滤并在高真空下干燥。得到760mg标题化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

[0912] LC-MS (方法3) :  $R_t = 0.98\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 206 (M+H)^+$ 。

[0913]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.58 (\text{d}, 6\text{H})$ ,  $4.88\text{--}4.99 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.01 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.24 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $8.60 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.94\text{--}9.01 (\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0914] 实施例50A

[0915] 1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-胺



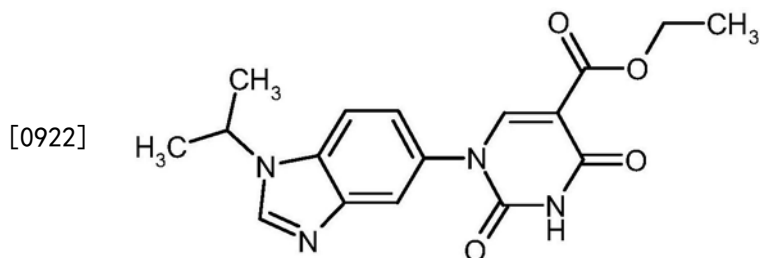
[0917] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例33A, 反应时间为16小时。从750mg (3.65mmol) 源自实施例49A的1-异丙基-5-硝基-1H-苯并咪唑开始, 得到612mg (理论的95%) 标题化合物。

[0918] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.23\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 176 (M+H)^+$ 。

[0919]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.56 (\text{d}, 6\text{H})$ ,  $3.34 (\text{s}, \text{被水的信号覆盖})$ ,  $4.77\text{--}4.90 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.87\text{--}6.95 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.67 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $9.22 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0920] 实施例51A

[0921] 1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[0923] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例27A。从612mg (3.49mmol) 源自实施例50A



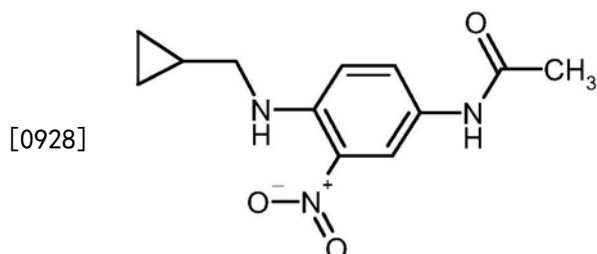
的1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-胺和905mg (3.49mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到684mg (理论的57%) 标题化合物。

[0924] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.56\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 343 (M+H)^+$ 。

[0925]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.21 (t, 3H) , 1.56 (d, 6H) , 4.15 (q, 2H) , 4.81 (spt, 1H) , 7.32 (d, 1H) , 7.71-7.79 (m, 2H) , 8.26 (s, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 11.66 (br. s, 1H) 。

[0926] 实施例52A

[0927] N-{4-[(环丙基甲基)氨基]-3-硝基苯基}乙酰胺



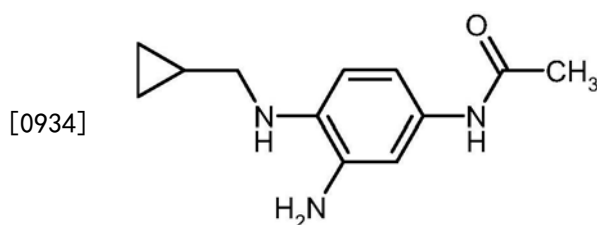
[0929] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例37A。从1.00g (5.04mmol) N-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰胺和1.04ml (10.09mmol) 环丙基甲基胺开始,得到1.34g标题化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

[0930] LC-MS (方法3) :  $R_t = 1.10\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 250 (M+H)^+$ 。

[0931]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 0.27-0.33 (m, 2H) , 0.49-0.55 (m, 2H) , 1.10-1.22 (m, 1H) , 2.02 (s, 3H) , 3.21 (t, 2H) , 7.07 (d, 1H) , 7.65 (dd, 1H) , 8.09 (t, 1H) , 8.46 (d, 1H) , 9.96 (s, 1H) 。

[0932] 实施例53A

[0933] N-{3-氨基-4-[(环丙基甲基)氨基]苯基}乙酰胺



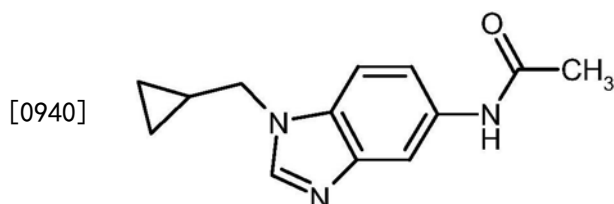
[0935] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例38A。从1.10g (4.41mmol) 源自实施例52A的N-{4-[(环丙基甲基)氨基]-3-硝基苯基}乙酰胺开始,得到952mg (理论的98%) 标题化合物。

[0936] LC-MS (方法2) :  $R_t = 0.92\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 220 (M+H)^+$ 。

[0937]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 0.17-0.23 (m, 2H) , 0.42-0.52 (m, 2H) , 1.01-1.13 (m, 1H) , 1.93 (s, 3H) , 2.83 (t, 2H) , 4.22 (t, 1H) , 4.50-4.65 (m, 2H) , 6.31 (d, 1H) , 6.64 (dd, 1H) , 6.84 (d, 1H) , 9.36 (s, 1H) 。

[0938] 实施例54A

[0939] N-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺



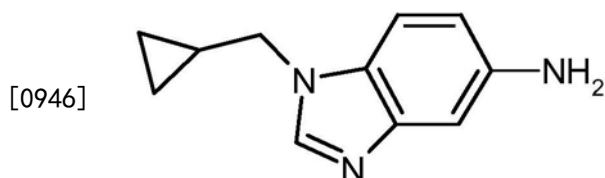
[0941] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例39A。从951mg (4.33mmol) 源自实施例53A的N-[3-氨基-4-[(环丙基甲基)氨基]苯基]乙酰胺和28ml (166.29mmol) (二乙氧基甲氧基)乙烷开始,得到929mg (理论的84%) 标题化合物。

[0942] LC-MS (方法3) : $R_t=0.39\text{min}$ ;MS (ESIpos) : $m/z=230\text{ (M+H)}^+$ 。

[0943]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$  [ppm] = 0.47-0.53 (m, 2H) , 0.58-0.64 (m, 2H) , 1.32-1.43 (m, 1H) , 2.10 (s, 3H) , 4.25 (d, 2H) , 7.55 (dd, 1H) , 7.87 (d, 1H) , 8.30 (d, 1H) , 9.22 (s, 1H) , 10.34 (s, 1H) 。

[0944] 实施例55A

[0945] 1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺



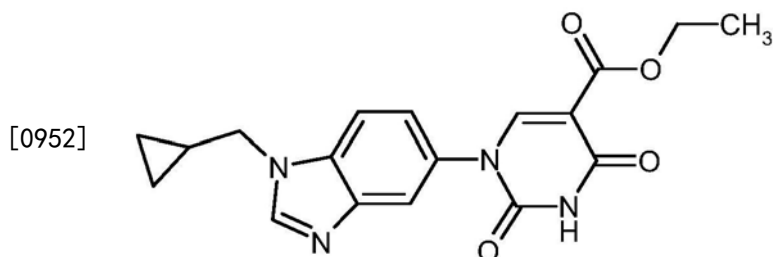
[0947] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例40A。从828mg (3.61mmol) 源自实施例54A的N-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]乙酰胺开始,得到482mg (理论的70%) 标题化合物。

[0948] LC-MS (方法2) : $R_t=0.87\text{min}$ ;MS (ESIpos) : $m/z=188\text{ (M+H)}^+$ 。

[0949]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$  [ppm] = 0.34-0.40 (m, 2H) , 0.48-0.55 (m, 2H) , 1.19-1.30 (m, 1H) , 3.96 (d, 2H) , 4.71 (br. s, 2H) , 6.59 (dd, 1H) , 6.77 (d, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.97 (s, 1H) 。

[0950] 实施例56A

[0951] 1-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



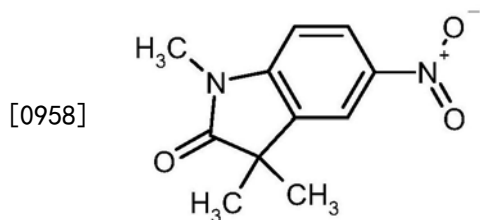
[0953] 目标化合物的制备类似于实施例31A,反应时间为5小时,用547mg (2.92mmol) 源自实施例55A的1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-胺和757mg (2.92mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯制备。对于后处理,将反应混合物浓缩,残留物在乙酸乙酯/甲醇中经搅拌萃取,将固体经抽滤出并在高真空下干燥。得到1.02g (理论的98%) 标题化合物。

[0954] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.61\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 355 (M+H)^+$ 。

[0955]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 0.41-0.46 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $0.51-0.58 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.18 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.25-1.37 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.06 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $4.15 (\text{d}, 2\text{H})$ ,  $7.18 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.53 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.67 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.97 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.33 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0956] 实施例57A

[0957] 1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮



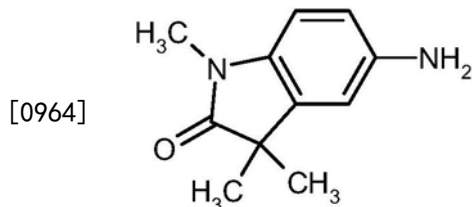
[0959] 首先将2.44g (13.96mmol) 1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮[制备见: Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317-8325]加入至12ml乙酸中,然后在室温下逐滴加入0.96ml (13.96mmol) 硝酸(65%)并将反应混合物在室温下搅拌2周。将反应混合物加入至冰水中,沉淀的固体经抽滤出,用水洗涤并在50℃减压干燥。得到2.32g (理论的72%) 标题化合物。

[0960] LC-MS (方法5) :  $R_t = 0.89\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 221 (M+H)^+$ 。

[0961]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.35 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $3.22 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $7.25 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.26 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $8.33 (\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0962] 实施例58A

[0963] 5-氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮



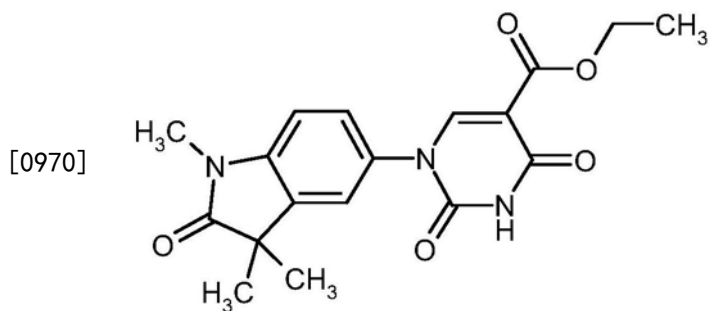
[0965] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例33A,反应时间为2天。从2.32g (10.56mmol) 源自实施例57A的1,3,3-三甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮开始,得到1.95g (理论的93%) 标题化合物。

[0966] LC-MS (方法2) :  $R_t = 0.76\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 191 (M+H)^+$ 。

[0967]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.20 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $3.04 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.70-4.80 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $6.46 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $6.58 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $6.67 (\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0968] 实施例59A

[0969] 2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



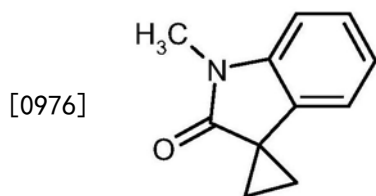
[0971] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从1.95g (10.26mmol) 源自实施例58A的5-氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮和2.66g (10.26mmol) 乙基-3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸酯开始,得到2.84g (理论的77%) 标题化合物。

[0972] LC-MS (方法2):  $R_t = 1.62\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 358 (M+H)^+$ 。

[0973]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65–11.71 (m, 1H)。

[0974] 实施例60A

[0975] 1'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮



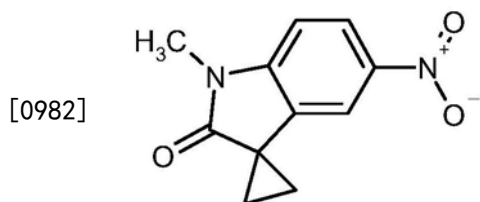
[0977] 首先将5.43g (135.89mmol) 氢化钠 (60%于矿物油中) 加入至40ml DMF中,然后,在0℃下,逐滴加入5.00g (33.97mmol) 1-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮于40ml DMF中的溶液并将反应混合物在室温下搅拌30分钟。然后,逐滴加入8.81ml (101.91mmol) 二溴乙烷并将混合物在室温下搅拌1小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并用乙酸乙酯洗洗涤三次,有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。得到3.78g (理论的64%) 标题化合物。

[0978] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.76\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 174 (M+H)^+$ 。

[0979]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.48–1.53 (m, 2H), 1.57–1.61 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 6.97–7.03 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H)。

[0980] 实施例61A

[0981] 1'-甲基-5'-硝基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮



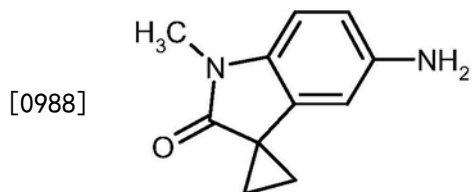
[0983] 首先将3.77g (21.79mmol) 源自实施例60A的1'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2'(1'H)-酮加入至40ml冰醋酸中,然后逐滴加入0.90ml (21.79mmol) 浓硝酸并将混合物在室温下搅拌2小时。然后,再逐滴加入0.45ml (10.89mmol) 浓硝酸并将混合物在室温下继续搅拌1.5小时。对于后处理,将混合物加入冰水中,沉淀的固体经抽滤出,用水洗涤并在30℃减压干燥。得到4.01g (理论的84%) 标题化合物。

[0984] GC-MS (方法6) :  $R_t = 7.21\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 219 (M+H)^+$ 。

[0985]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.54\text{--}1.72 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.80\text{--}1.99 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $3.3 (\text{s}, \text{部分被水信号覆盖})$ ,  $7.17\text{--}7.38 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.91\text{--}8.09 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.14\text{--}8.31 (\text{m}, 1\text{H})$ 。

[0986] 实施例62A

[0987] 5'-氨基-1'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2' (1'H)-酮



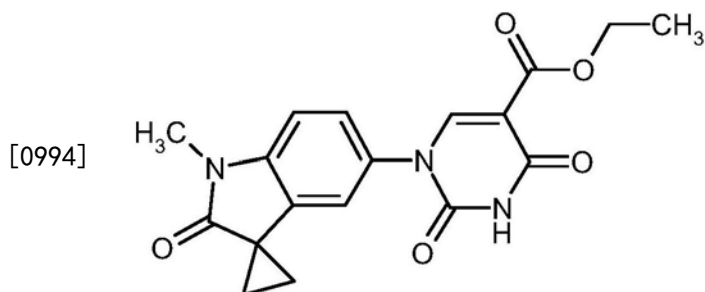
[0989] 首先将1.00g (4.58mmol) 源自实施例61A的1'-甲基-5'-硝基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2' (1'H)-酮加入至11ml乙酸乙酯中,再加入4.13g (18.33mmol) 二水合氯化锡(II) 并将混合物加热回流2.5小时。将冷却至室温的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸萃取两次。将水相用1N氢氧化钠溶液调节pH至10,然后用二氯甲烷萃取4次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。得到375mg (理论的42%) 标题化合物。

[0990] LC-MS (方法2) :  $R_t = 0.73\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 189 (M+H)^+$ 。

[0991]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.38\text{--}1.46 (\text{m}, 4\text{H})$ ,  $3.11 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.65\text{--}4.76 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $6.24 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $6.46 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $6.73 (\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0992] 实施例63A

[0993] 1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



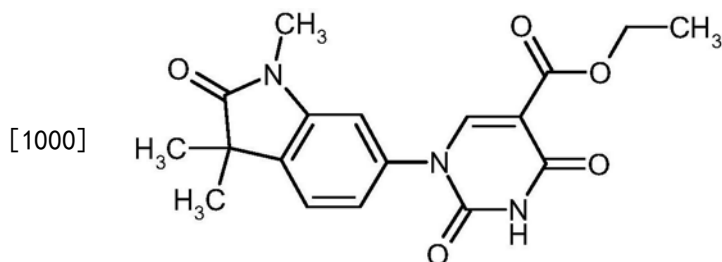
[0995] 将510mg (1.97mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和370mg (1.97mmol) 源自实施例62A的5'-氨基-1'-甲基螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-2' (1'H)-酮在10ml乙醇中加热回流45分钟。然后,在室温下,加入221mg (1.97mmol) 叔丁醇钾并将混合物在室温下搅拌1.5小时并回流1小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。形成的固体经过滤出,用水洗涤并在30℃下减压干燥。得到557mg (理论的78%) 标题化合物。

[0996] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.69\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 356 (M+H)^+$ 。

[0997]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.54\text{--}1.59 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.62\text{--}1.68 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $3.25 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.17 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $7.15\text{--}7.20 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.35\text{--}7.41 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.25 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $11.68 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0998] 实施例64A

[0999] 2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



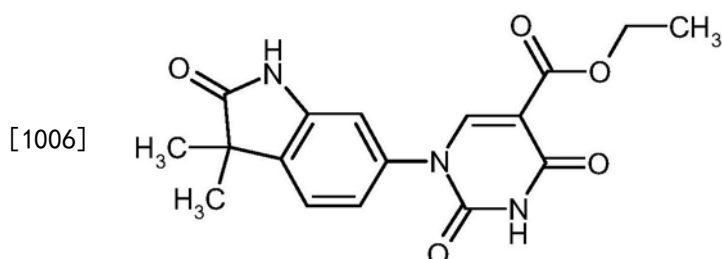
[1001] 首先将388mg (1.49mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和285mg (1.49mmol) 6-氨基-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮[其制备见:Journal of Medicinal Chemistry,1989,Vol.32,(7),1481-1491]加入至10ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。然后,在室温下,加入167mg (1.49mmol) 叔丁醇钾并将混合物在室温下搅拌1小时并回流15分钟。对于后处理,将反应混合物与水混合,用1N盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取2次。有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物在MTBE/乙酸乙酯中经搅拌萃取、过滤、用乙酸乙酯洗涤并在50℃下减压干燥。在滤液中沉淀的固体经抽滤出并减压干燥。共得到388mg (理论的68%) 标题化合物。

[1002] LC-MS (方法1):  $R_t=0.75\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=358 (M+H)^+$ 。

[1003]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.14 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.73 (s, 3H)。

[1004] 实施例65A

[1005] 1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1007] 首先将570mg (2.20mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和388mg (2.20mmol) 6-氨基-3,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮[其制备见:US 2006/258689,第35页]加入至14ml乙醇中,加热回流2小时。然后,在室温下,加入247mg (2.20mmol) 叔丁醇钾并将混合物在室温下搅拌1小时并在60℃回流1小时。对于后处理,将反应混合物与水混合,用1N盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物在MTBE/乙酸乙酯中经搅拌萃取,滤出所形成的固体,用乙酸乙酯洗涤,然后在50℃下减压干燥。得到630mg (理论的79%) 标题化合物。

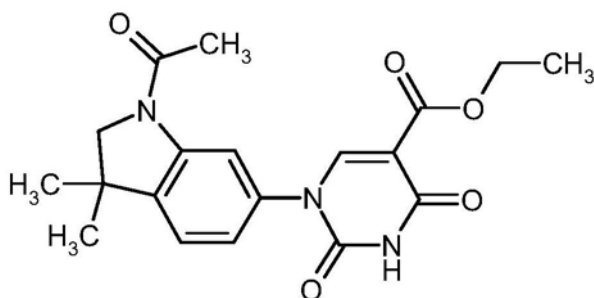
[1008] LC-MS (方法1):  $R_t=0.65\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=344 (M+H)^+$ 。

[1009]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.28 (s, 6H), 4.16 (q, 2H), 6.96-7.01 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 11.65 (s, 1H)。

[1010] 实施例66A

[1011] 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1012]



[1013] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从0.81g (3.96mmol) 1-(6-氨基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基) 乙酮[其合成描述于:W02006/12374A1,2006]和1.06g (3.96mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到626mg (理论的40%) 标题化合物。

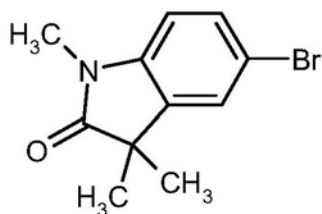
[1014] LC-MS (方法1):  $R_t=0.84\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=372 (M+H)^+$ 。

[1015]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.34 (s, 6H), 2.18 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.16 (q, 2H), 7.13 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.64 (br. s, 1H)。

[1016] 实施例67A

[1017] 5-溴-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

[1018]



[1019] 在氩气环境下,将2.64g (66mmol) 氢化钠 (60%于矿物油中) 悬浮于25ml THF中并冷却至0℃。逐滴加入4.00g (18.86mmol) 5-溴-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮于25ml DMF中的溶液并将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后,向其中缓慢地逐滴加入4.11ml (66mmol) 碘甲烷,然后将反应混合物升温至室温并在此温度下继续搅拌过夜。对于后处理,将混合物倒入200ml 1M盐酸中并用乙酸乙酯萃取3次。有机相用水、然后用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥,并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物溶于200ml乙腈中,并用正戊烷萃取矿物油。移除的乙腈相在旋转蒸发仪上浓缩并将残留的棕色固体在高真空下干燥。得到4.45g (理论的84%) 纯度为91%的标题化合物。

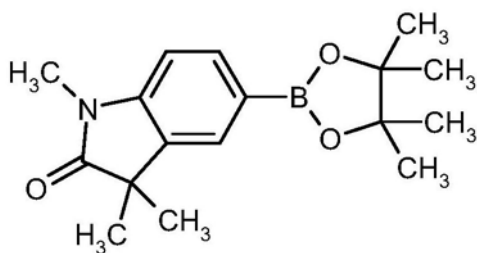
[1020] LC-MS (方法3):  $R_t=1.18\text{min}$ ;  $m/z=254, 256 (M+H)^+$ 。

[1021]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 6H), 3.12 (s, 3H), 6.99 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H)。

[1022] 实施例68A

[1023] 1,3,3-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

[1024]



[1025] 将3.45g (约12.35mmol) 源自实施例67A的化合物、4.71g (18.5mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(二频哪醇二硼(bispinacolatodiboron)) 和2.18g (22.2mmol) 乙酸钾的于60ml二噁烷中的溶液脱气并置于氩气气氛中。加入1.0g (1.23mmol) 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钪(II) 二氯甲烷复合物并将混合物加热回流过夜。冷却至室温后,反应混合物通过硅藻土过滤,硅藻土用乙酸乙酯洗涤,并在旋转蒸发仪上浓缩全部滤液。将残留物在二氯甲烷中用硅藻土吸附并加样至Biotage硅胶滤柱。所述滤柱用环己烷/乙酸乙酯洗脱。含有产物的级分在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用20ml乙醚搅拌。滤出固体,用少量的乙醚洗涤,并在高真空下干燥。得到1.82g标题化合物。通过浓缩母液,在戊烷中搅拌残留物并过滤除去固体,另得到1.13g产物。总产率:理论的79%。

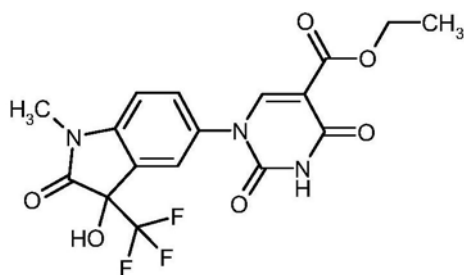
[1026] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 302 (M+H)^+$ 。

[1027]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.27 (s, 6H), 1.29 (s, 12H), 3.14 (s, 3H), 7.03 (d, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.62 (br d, 1H)。

[1028] 实施例69A

[1029] 1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[1030]



[1031] 将1.00g (4.06mmol) 源自实施例20A的5-氨基-3-羟基-1-甲基-3-(三氟甲基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮和1.05g (4.06mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在100ml乙醇中加热回流1小时。冷却至室温后,加入0.46mg (4.06mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下继续搅拌过夜并回流1小时。对于后处理,反应混合物用1M盐酸酸化,用水稀释并部分浓缩。滤出所形成的固体,用水洗涤并在40℃下减压干燥过夜。得到1.47g (理论的88%) 目标化合物。

[1032] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.72\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 414 (M+H)^+$ 。

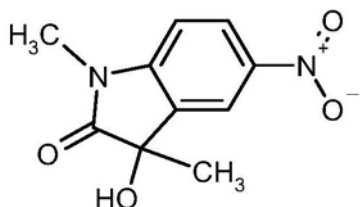
[1033]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.68 (s, 1H)。

[1034] 实施例70A

[1035] 3-羟基-1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮(外消旋体)



[1036]



[1037] 在氩气环境下,将8.70g (42.20mmol) 1-甲基-5-硝基-1H-吡咯-2,3-二酮[其制备见:Bioorganic&Medicinal Chemistry,2006,14 (18),p.6434-6443]加入至200ml溶剂中,然后,在0℃,在10分钟内逐滴加入33ml (46.42mmol) 1.4M溴化镁的甲苯/THF溶液并将反应混合物在室温下搅拌16小时。对于后处理,反应混合物与冷水混合并用二氯甲烷萃取两次。有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC (方法7) 分离。得到1.41g (理论的12%) 标题化合物。

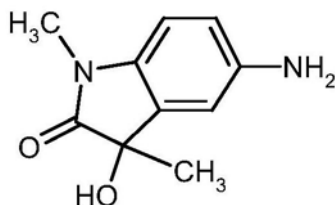
[1038] LC-MS (方法5):  $R_t=0.63\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=223 (M+H)^+$ 。

[1039]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.46 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H)。

[1040] 实施例71A

[1041] 5-氨基-3-羟基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮 (外消旋体)

[1042]



[1043] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例33A,反应时间4小时。从1.40g (6.30mmol) 源自实施例70A的3-羟基-1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮开始,通过制备型HPLC (方法24) 进一步纯化后,得到1.15g (理论的95%) 标题化合物。

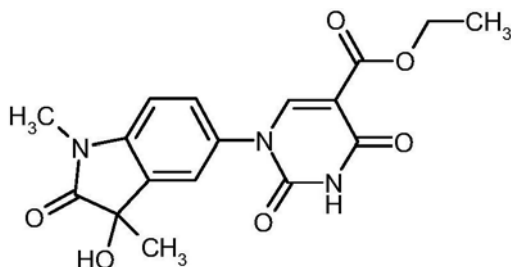
[1044] LC-MS (方法2):  $R_t=0.48\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=193 (M+H)^+$ 。

[1045]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H)。

[1046] 实施例72A

[1047] 1-(3-羟基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)

[1048]



[1049] 首先将674mg (2.60mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和500mg (2.60mmol) 源自实施例71A的5-氨基-3-羟基-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮加入至15ml乙醇中并将混合物加热回流1.5小时。然后,在室温下加入292mg (2.60mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物加热回流10小时。对于后处理,反应混合物用1N盐酸酸化并用乙酸

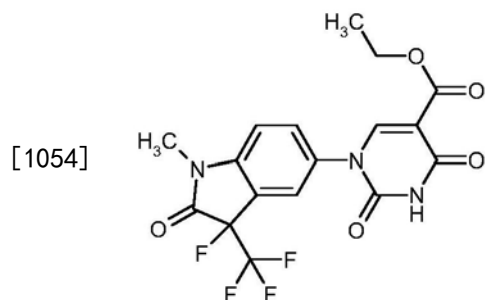
乙酯萃取两次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物在MTBE/乙酸乙酯中搅拌,滤出所形成的固体,并随后在30℃下减压干燥。滤出滤液中沉淀的固体、用水洗涤并减压干燥。共得到218mg(理论的22%)标题化合物。

[1050] LC-MS(方法5): $R_t=0.53\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=360\text{ (M+H)}^+$ 。

[1051]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 1.41\text{ (s, 3H)}, 3.14\text{ (s, 3H)}, 4.18\text{ (q, 2H)}, 6.10\text{ (s, 1H)}, 7.11\text{ (d, 1H)}, 7.43\text{ (d, 1H)}, 7.52\text{ (s, 1H)}, 8.20\text{ (s, 1H)}, 11.67\text{ (s, 1H)}$ 。

[1052] 实施例73A

[1053] 1-[3-氟-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



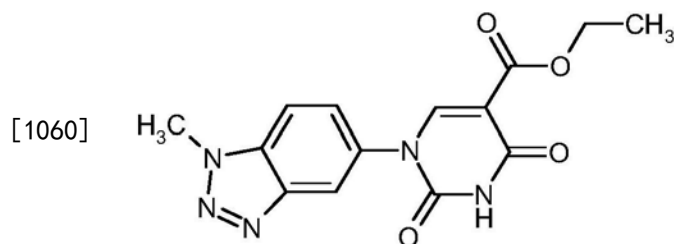
[1055] 在氩气环境下,首先将200mg(0.48mmol)源自实施例69A的1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在-78℃下加入至4.74ml二氯甲烷中。然后,逐滴加入128 $\mu\text{l}$ (0.97mmol)二乙基氨基三氟化硫,混合物升至室温后继续搅拌过夜。然后在-78℃再加入二乙基氨基三氟化硫(0.5当量)并将混合物在室温下搅拌1小时。对于后处理,混合物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液各洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。得到191mg(理论的91%)标题化合物。

[1056] LC-MS(方法5): $R_t=0.83\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=416\text{ (M+H)}^+$ 。

[1057]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 3.26\text{ (s, 3H)}, 4.18\text{ (q, 2H)}, 7.40\text{ (d, 1H)}, 7.77\text{--}7.83\text{ (m, 1H)}, 7.91\text{ (s, 1H)}, 8.34\text{ (s, 1H)}, 11.72\text{ (s, 1H)}$ 。

[1058] 实施例74A

[1059] 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



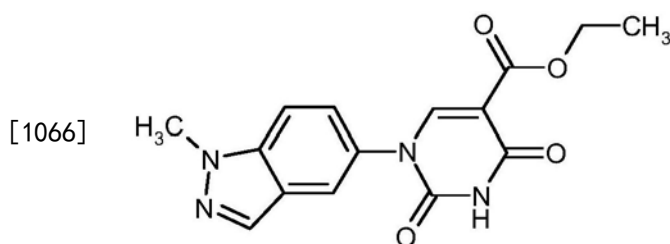
[1061] 将717mg(2.77mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和410mg(2.77mmol)1-甲基-1H-苯并三唑-5-胺[其制备见:W0 2005/092899,实施例142;制备265]在21ml乙醇中加热回流2小时。然后,在室温下,加入311mg(2.77mmol)叔丁醇钾并将反应混合物继续加热回流3小时。对于后处理,反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。滤出所形成的固体,用乙酸乙酯洗涤并在50℃下减压干燥。得到659mg(理论的76%)标题化合物。

[1062] LC-MS(方法1): $R_t=0.59\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=316\text{ (M+H)}^+$ 。

[1063]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.18 (q, 2H) , 4.36 (s, 3H) , 7.68 (dd, 1H) , 7.97 (d, 1H) , 8.25-8.29 (m, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 11.75 (s, 1H) 。

[1064] 实施例75A

[1065] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



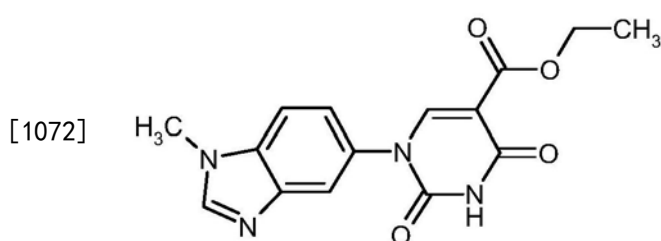
[1067] 将1.76g (6.79mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和1.00g (6.79mmol) 1-甲基-1H-吡唑-5-胺在51ml乙醇中加热回流2小时。然后,在室温下,加入762mg (6.79mmol) 叔丁醇钾并继续加热回流3小时。对于后处理,反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。滤出所形成的固体,用乙酸乙酯/MTBE (1:1) 洗涤并在50℃下减压干燥。得到1.97g (理论的92%) 标题化合物。

[1068] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.62min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 315 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1069]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.09 (s, 3H) , 4.17 (q, 2H) , 7.45-7.52 (m, 1H) , 7.75 (d, 1H) , 7.91 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.32 (s, 1H) , 11.68 (s, 1H) 。

[1070] 实施例76A

[1071] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



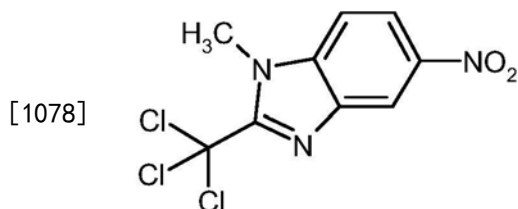
[1073] 将1.76g (6.79mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和1.00g (6.79mmol) 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺[其制备见:US2008/0090856, 实施例B23]在51ml乙醇中加热回流2小时。然后,在室温下,加入0.76g (6.79mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物继续加热至回流3小时。对于后处理,将反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。将水相浓缩,加入二氯甲烷/甲醇 (1:1) 并将形成的固体滤出。将滤液浓缩,加入MTBE/乙酸乙酯 (1:1) ,将形成的固体滤出,用乙酸乙酯洗涤并在50℃减压干燥。得到1.55g (理论的73%) 标题化合物。

[1074] LC-MS (方法2) :  $R_t$  = 1.00min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 315 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1075]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.03 (s, 3H) , 4.18 (q, 2H) , 7.62-7.68 (m, 1H) , 7.94-8.00 (m, 1H) , 8.00-8.03 (m, 1H) , 8.35 (s, 1H) , 9.24 (br. s, 1H) , 11.73 (s, 1H) 。

[1076] 实施例77A

[1077] 1-甲基-5-硝基-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑



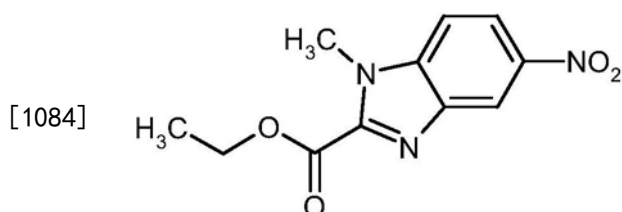
[1079] 向冷却至0℃的1.50g (8.97mmol) N<sup>1</sup>-甲基-4-硝基苯-1,2-二胺于40.0ml冰醋酸的悬浮液中逐滴加入1.22ml (9.87mmol) 2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯,并将混合物在室温下搅拌3h。对于后处理,将混合物加至水中,滤出固体并用水洗涤。将固体在50℃下高真空干燥。得到2.50g (理论的93%) 标题化合物。

[1080] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 296 (M+H)^+$ 。

[1081]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.20 (s, 3H), 8.00 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H)。

[1082] 实施例78A

[1083] 1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-羧酸乙酯



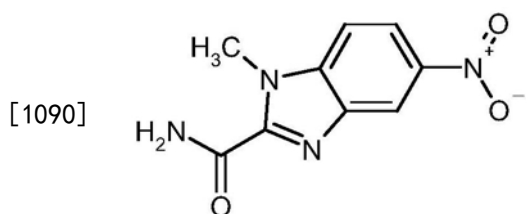
[1085] 首先将2.50g (8.48mmol) 源自实施例77A的1-甲基-5-硝基-2-(三氯甲基)-1H-苯并咪唑加入至24.0ml乙醇中,然后加入4.75g (27.98mmol) 硝酸银(I)并将混合物加热回流过夜。对于后处理,将混合物浓缩并将残留物与1M盐酸和乙酸乙酯混合。然后,混合物通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。所得残留物用MTBE搅拌,滤出所形成的固体并用MTBE洗涤。所述固体在高真空下干燥。得到0.32g (理论的15%) 标题化合物。

[1086] LC-MS (方法5):  $R_t = 0.86\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 250 (M+H)^+$ 。

[1087]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.39 (t, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.44 (q, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.28-8.35 (m, 1H), 8.69-8.74 (m, 1H)。

[1088] 实施例79A

[1089] 1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-甲酰胺



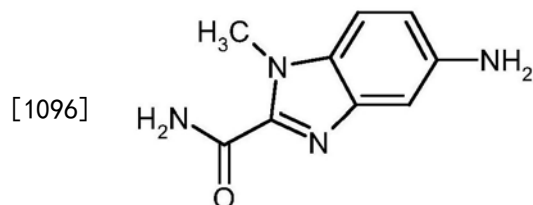
[1091] 首先将745mg (2.99mmol) 源自实施例78A的1-甲基-5-硝基-1H-苯并咪唑-2-羧酸乙酯加入至10.0ml THF中,然后加入27.4ml (54.90mmol) 25%氨水溶液并将混合物在室温下搅拌2.5小时。对于后处理,将反应混合物与水混合,滤出所形成的固体,用水洗涤并在50℃高真空下干燥。得到512mg (纯度88%,理论的68%) 标题化合物。

[1092] LC-MS (方法5) :  $R_t = 0.64 \text{ min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 221 (M+H)^+$ 。

[1093]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 4.18 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $7.94 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.04 (\text{br. s}, 1\text{H})$ ,  $8.28 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $8.46 (\text{br. s}, 1\text{H})$ ,  $8.60 (\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1094] 实施例80A

[1095] 5-氨基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酰胺



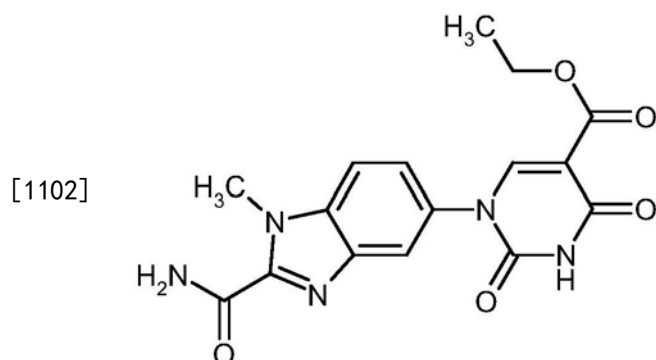
[1097] 首先将512mg (2.33mmol) 源自实施例79A的硝基化合物加入至16ml乙醇中,然后加入74mg (0.07mmol) 钯 (10%于活性炭上) 并将混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后,反应混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤残留物并浓缩滤液。得到440mg (纯度90%,理论的90%) 目标化合物。

[1098] LC-MS (方法5) :  $R_t = 0.19 \text{ min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 191 (M+H)^+$ 。

[1099]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 4.02 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.88-4.96 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $6.73-6.77 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.77-6.81 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.31 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.64 (\text{br. s}, 1\text{H})$ ,  $8.06 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1100] 实施例81A

[1101] 1-(2-氨基甲酰基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



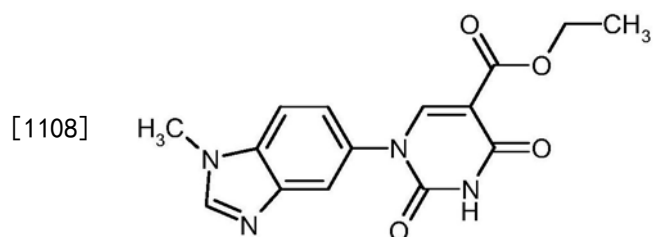
[1103] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A,从440mg (2.31mmol) 源自实施例80A的5-氨基-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酰胺和600mg (2.31mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到158mg (纯度为87%,理论的17%) 标题化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

[1104] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.55 \text{ min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 358 (M+H)^+$ 。

[1105]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $4.13-4.21 (\text{m}, 5\text{H})$ ,  $7.46-7.53 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.80 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.89-7.93 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $8.31-8.37 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $11.69 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1106] 实施例82A

[1107] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



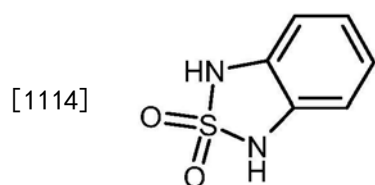
[1109] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从1.00g (6.79mmol) 1-甲基-1H-苯并咪唑-6-胺和1.76g (6.79mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始, 得到1.03g (理论的48%) 标题化合物。

[1110] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.36\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 315 (M+H)^+$ 。

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 4.01 (\text{s}, 3\text{H}), 4.19 (\text{q}, 2\text{H}), 7.61-7.67 (\text{m}, 1\text{H}), 7.90-7.96 (\text{m}, 1\text{H}), 8.15 (\text{s}, 1\text{H}), 8.37 (\text{s}, 1\text{H}), 9.29-9.37 (\text{m}, 1\text{H}), 11.80 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1112] 实施例83A

[1113] 1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物



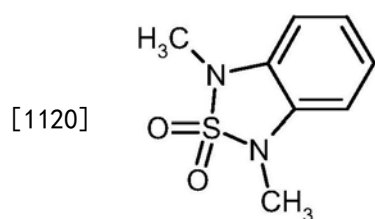
[1115] 首先将1.00g (9.25mmol) 1,2-苯二胺和2.67g (27.74mmol) 磺酰胺加入至14ml吡啶中并将混合物在130℃下搅拌过夜。对于后处理,将反应混合物减压浓缩,残留物用快速硅胶色谱法分离(环己烷/乙酸乙酯,梯度7:1-5:1)。得到659mg (理论的42%) 标题化合物。

[1116] LC-MS (方法5):  $R_t = 0.51\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 171 (M+H)^+$ 。

[1117]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 6.76-6.83 (\text{m}, 2\text{H}), 6.85-6.91 (\text{m}, 2\text{H}), 10.95 (\text{br. s}, 2\text{H})$ 。

[1118] 实施例84A

[1119] 1,3-二甲基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物



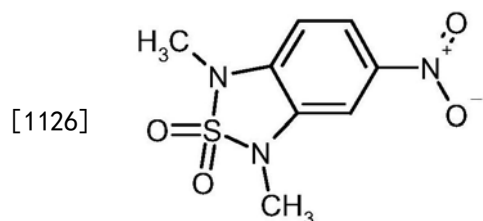
[1121] 在氩气环境下,首先将1.54g (38.45mmol) 氢化钠(60%于矿物油中)加入至41ml DMF中,然后,在0℃逐滴加入2.62g (15.38mmol) 源自实施例83A的1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物于5ml DMF中的溶液并将反应混合物在0℃搅拌30分钟。然后,逐滴加入2.39ml (38.45mmol) 碘甲烷,并将反应混合物升至室温并搅拌1小时。对于后处理,在0℃加入水(200ml)并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。有机相用水和饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物在MTBE中经搅拌萃取,滤出固体,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到1.89g (理论的62%) 标题化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

[1122] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.78\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 199 (M+H)^+$ 。

[1123]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 3.23 (\text{s}, 6\text{H}), 6.98-7.05 (\text{m}, 4\text{H})$ 。

## [1124] 实施例85A

[1125] 1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物

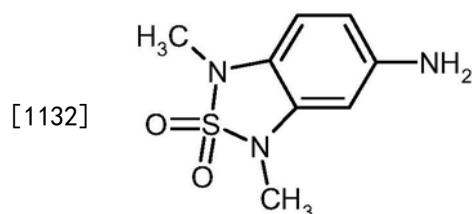


[1127] 首先将1.88g (9.52mmol) 源自实施例84A的1,3-二甲基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物加入至8ml乙酸中,然后逐滴加入0.60ml (9.52mmol) 浓硝酸并将反应混合物在室温下搅拌1小时。对于后处理,将反应物加入冰水中,抽滤出沉淀的固体,用水洗涤并在50℃减压干燥。得到2.17g (理论的93%) 标题化合物。

[1128] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.81\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 244 (M+H)^+$ 。[1129]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 3.37\text{--}3.42 (\text{m}, 6\text{H}), 7.23 (\text{d}, 1\text{H}), 7.92 (\text{d}, 1\text{H}), 8.03 (\text{dd}, 1\text{H})$ 。

## [1130] 实施例86A

[1131] 1,3-二甲基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-胺2,2-二氧化物

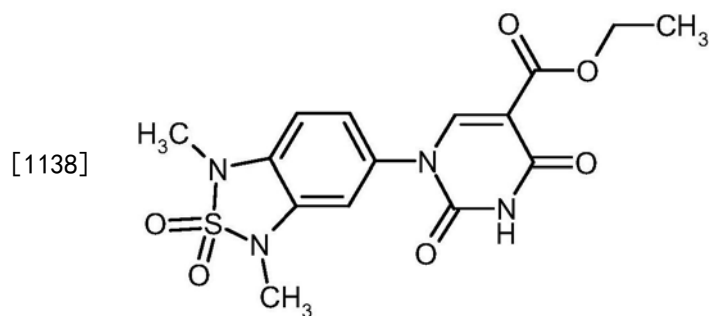


[1133] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例33A,反应时间为16小时。从2.17g (8.92mmol) 源自实施例85A的1,3-二甲基-5-硝基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑2,2-二氧化物开始,得到851mg (理论的44%) 标题化合物。

[1134] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.31\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 214 (M+H)^+$ 。[1135]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 3.07 (\text{s}, 3\text{H}), 3.10 (\text{s}, 3\text{H}), 4.89\text{--}4.99 (\text{m}, 2\text{H}), 6.18\text{--}6.24 (\text{m}, 2\text{H}), 6.70 (\text{d}, 1\text{H})$ 。

## [1136] 实施例87A

[1137] 1-((1,3-二甲基-2,2-二氧化代-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧化代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1139] 首先将1.03g (3.99mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和851mg (3.99mmol) 源自实施例86A的1,3-二甲基-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-胺2,2-二

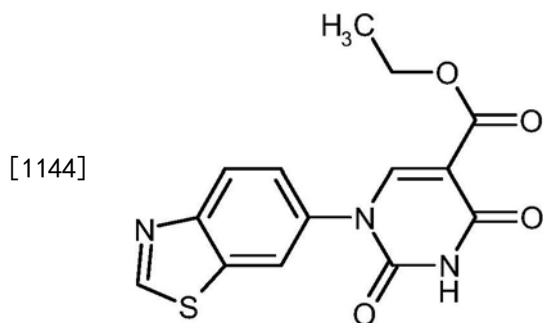
氧加入至30ml乙醇并加热回流2小时。然后,在室温下,加入448mg (3.99mmol) 叔丁醇钾并将混合物在室温下搅拌16小时并搅拌回流5小时。对于后处理,将反应混合物用1N盐酸酸化,滤出所形成的固体,用水和乙酸乙酯洗涤并随后在50℃减压干燥。得到1.36g (纯度84%,理论的75%) 标题化合物。

[1140] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.74\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 381 (M+H)^+$ 。

[1141]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.20-1.24 (m, 3H) , 3.25 (s, 3H) , 3.30 (s, 3H) , 4.17 (q, 2H) , 7.12-7.19 (m, 2H) , 7.24-7.28 (m, 1H) , 8.29 (s, 1H) , 11.71 (br. s, 1H) 。

[1142] 实施例88A

[1143] 1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



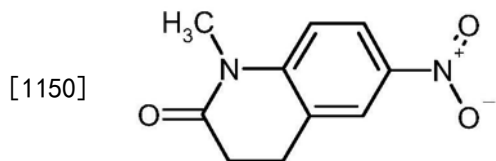
[1145] 目标化合物的制备类似于实施例76A,用1.00g (6.65mmol) 1,3-苯并噻唑-6-胺和1.72g (6.65mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯制备。对于后处理,将反应混合物与水 and 1N盐酸混合,抽滤出所形成的固体,用乙酸乙酯洗涤并在50℃减压干燥。得到1.85g (理论的87%) 标题化合物。

[1146] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.61\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 318 (M+H)^+$ 。

[1147]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.18 (q, 2H) , 7.67 (dd, 1H) , 8.20 (d, 1H) , 8.36 (d, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 9.53 (s, 1H) , 11.76 (s, 1H) 。

[1148] 实施例89A

[1149] 1-甲基-6-硝基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



[1151] 在氩气环境下,首先将1.00g (5.20mmol) 6-硝基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮[其制备见:W0 2006/71940,416]加入至148ml THF中,然后在0℃加入229mg (5.72mmol) 氢化钠(60%于矿物油中)并将混合物搅拌30分钟。然后,逐滴加入0.36ml (5.72mmol) 碘甲烷并将反应混合物在室温下搅拌过夜。对于后处理,反应混合物用乙酸乙酯稀释,有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物与乙醇搅拌,并滤出固体,用乙醇洗涤并在高真空下干燥过夜。得到535mg (理论的50%) 标题化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

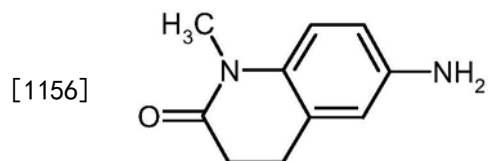
[1152] LC-MS (方法3) :  $R_t = 0.88\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 207 (M+H)^+$ 。

[1153]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.60-2.66 (m, 2H) , 3.02 (t, 2H) , 3.31 (s, 3H) , 7.26-7.32 (m, 1H) , 8.12-8.20 (m, 2H) 。



## [1154] 实施例90A

[1155] 6-氨基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

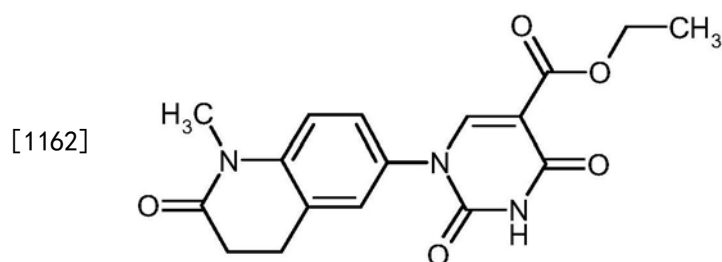


[1157] 首先将1.10g (5.33mmol) 源自实施例89A的硝基化合物加入至36ml乙醇中,然后加入170mg (0.16mmol) 钯(10%于活性炭上)并将混合物在标准氢气压力下氢化过夜。然后将反应混合物通过硅藻土过滤,将残留物用乙醇洗涤并将滤液浓缩。得到936mg (理论的99%) 目标化合物。所述粗产物不经进一步纯化直接转化。

[1158] LC-MS (方法2):  $R_t = 0.73\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 177 (M+H)^+$ 。[1159]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2.43 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 3.16 (s, 3H), 4.79-4.90 (m, 2H), 6.41-6.47 (m, 2H), 6.77 (d, 1H)。

## [1160] 实施例91A

[1161] 1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

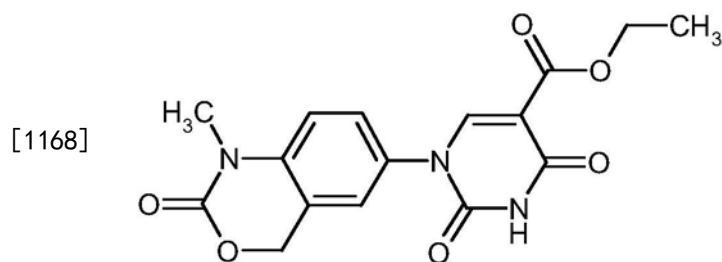


[1163] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从935mg (5.30mmol) 源自实施例90A的6-氨基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮[其合成记载于:WO 2003/72553,第150-151页]和1.37g (5.30mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到1.33g (理论的73%) 标题化合物。

[1164] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.65\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 344 (M+H)^+$ 。[1165]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.56-2.61 (m, 部分被DMSO信号覆盖), 2.87-2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 11.68 (s, 1H)。

## [1166] 实施例92A

[1167] 1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噻嗪-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1169] 首先将916mg (3.53mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和

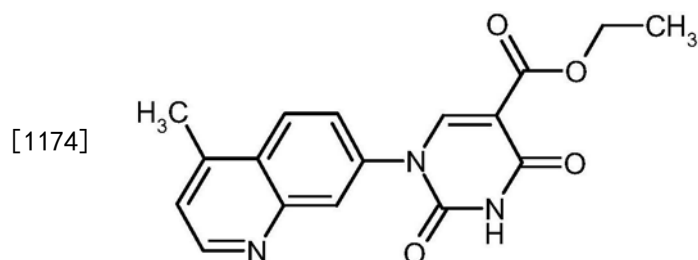
630mg (3.53mmol) 6-氨基-1-甲基-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-2-酮[其制备见:WO 2007/93904;p.22,步骤3]加入至20ml乙醇中并加热回流1小时。然后,在室温下,加入397mg (3.53mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温搅拌16小时并搅拌回流3小时。对于后处理,将混合物在室温用1N盐酸酸化,滤出所形成的固体,用MTBE洗涤,随后在50℃下减压干燥。得到1.11g (理论的90%) 标题化合物。

[1170] LC-MS (方法1):  $R_t=0.58\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=346\text{ (M+H)}^+$ 。

[1171]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.3 (s, 部分被水信号覆盖), 4.17 (q, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 11.70 (s, 1H)。

[1172] 实施例93A

[1173] 1-(4-甲基喹啉-7-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



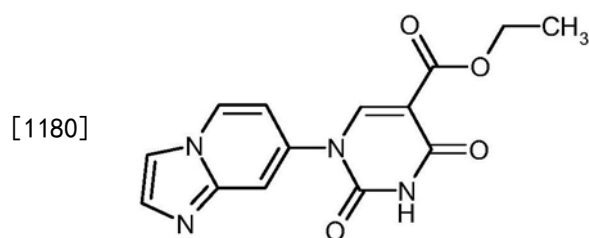
[1175] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从987mg (5.31mmol) 4-甲基喹啉-7-胺[其制备见:Nasr, M. et al., J. Med. Chem. 1988, vol. 31 (7), p. 1347-1351]和1.37g (5.31mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到745mg (理论的43%) 标题化合物。

[1176] LC-MS (方法1):  $R_t=0.63\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=326\text{ (M+H)}^+$ 。

[1177]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 11.82 (s, 1H)。

[1178] 实施例94A

[1179] 1-(咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



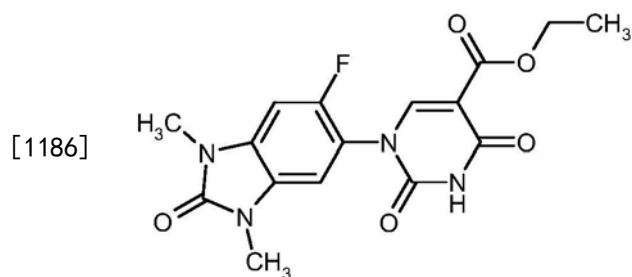
[1181] 目标化合物的制备和纯化类似于实施例31A。从500mg (3.75mmol) 咪唑并[1,2-a]吡啶-7-胺[其制备见:Tetrahedron, 2002, vol. 58 (2), p. 295-308]和973mg (3.75mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到1.11g (理论的94%) 标题化合物。

[1182] LC-MS (方法1):  $R_t=0.19\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=301\text{ (M+H)}^+$ 。

[1183]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 11.91 (s, 1H)。

[1184] 实施例95A

[1185] 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



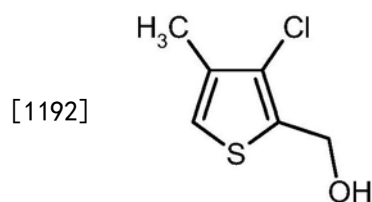
[1187] 目标化合物的制备类似于实施例31A,用660mg (3.38mmol) 源自实施例19A的5-氨基-6-氟-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮和877mg (3.38mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯制备。所得粗产物用快速硅胶色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇梯度54:1-20:1),得到437mg (理论的36%) 标题化合物。

[1188] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.62 \text{ min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z = 363 (M+H)^+$ 。

[1189]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.85 (s, 1H)。

[1190] 实施例96A

[1191] (3-氯-4-甲基-2-噻吩基) 甲醇



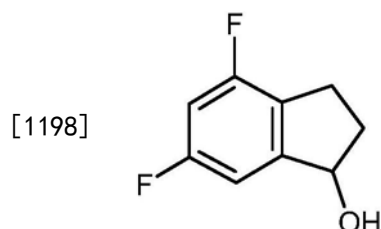
[1193] 在氩气环境下,将200mg (1.13mmol) 3-氯-4-甲基噻吩-2-羧酸在室温下分批加入至硼烷-四氢呋喃复合物溶液(1M的THF溶液,3.40ml,3.40mmol)中并将反应混合在室温下搅拌1小时。然后,将反应混合物小心地加入至1N盐酸中直至不再有气体放出。将全部混合物用制备型HPLC(方法8)分离。得到115mg (理论的62%) 标题化合物。

[1194] GC-MS (方法6):  $R_t = 4.00 \text{ min}$ ;  $\text{EI}^+$ :  $m/z = 162 (M)^+$ 。

[1195]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.12 (s, 3H), 4.58 (d, 2H), 5.57 (t, 1H), 7.25 (s, 1H)。

[1196] 实施例97A

[1197] 4,6-二氟茚-1-醇(外消旋体)



[1199] 在室温下,将146.3mg (3.87mmol) 硼氢化钠加入至1.00g (5.95mmol) 4,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-酮于15ml乙醇的溶液中并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物与乙酸乙酯和水混合并剧烈震荡。将有机相移除,用饱和氯化铵溶液和饱和氯化钠溶液洗涤,

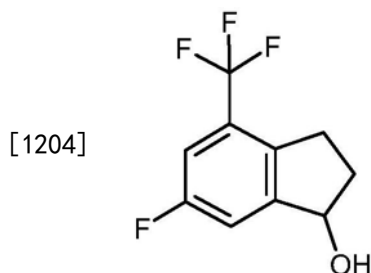
用硫酸镁干燥,并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残留物在高真空下干燥。得到950mg (理论的94%) 标题化合物。

[1200] GC-MS (方法6) :  $R_t = 3.35\text{min}$ ; MS (CI-pos) :  $m/z = 170\text{ (M)}^+$ 。

[1201]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.78-1.88 (m, 1H) , 2.35-2.44 (m, 1H) , 2.67 (dt, 1H) , 2.90 (ddd, 1H) , 5.05 (q, 1H) , 5.49 (d, 1H) , 6.99 (dd, 1H) , 7.04 (td, 1H) 。

[1202] 实施例98A

[1203] 6-氟-4-(三氟甲基)茚-1-醇(外消旋体)



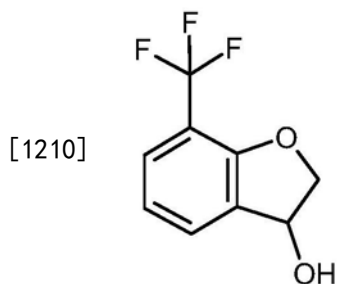
[1205] 在室温下,将23.3mg (0.62mmol) 硼氢化钠加入至6ml含207mg (0.95mmol) 6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(其制备见:US2011/53974,第77页,实施例61C)的乙醇溶液中并将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物与乙酸乙酯和1N盐酸混合并剧烈振荡。将有机相移除,用1N盐酸混合饱和氯化钠洗涤,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上完全除去溶剂。得到203mg (理论的97%) 标题化合物。

[1206] GC-MS (方法6) :  $R_t = 3.19\text{min}$ ; MS (CI-pos) :  $m/z = 220\text{ (M)}^+$ 。

[1207]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.84-1.96 (m, 1H) , 2.43-2.54 (m, 1H) , 2.82 (dt, 1H) , 3.02-3.14 (m, 1H) , 5.14 (t, 1H) , 7.17 (d, 1H) , 7.21 (d, 1H) 。

[1208] 实施例99A

[1209] 7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-醇(外消旋体)



[1211] 与实施例98A类似,用硼氢化钠还原388mg (1.92mmol) 7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-酮(制备:见US 2011/53974,第56页,实施例47E)。得到210mg (理论的51%) 标题化合物。

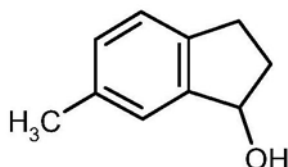
[1212] GC-MS (方法6) :  $R_t = 3.80\text{min}$ ; MS (CI-pos) :  $m/z = 204\text{ (M)}^+$ 。

[1213]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 4.38 (dd, 1H) , 4.66 (dd, 1H) , 5.33 (dd, 1H) , 5.72-5.91 (br.m, 1H) , 7.07 (t, 1H) , 7.52 (d, 1H) , 7.66 (d, 1H) 。

[1214] 实施例100A

[1215] 6-甲基茚-1-醇(外消旋体)

[1216]



[1217] 与实施例97A类似,用硼氢化钠还原1.00g (6.84mmol) 6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。得到950mg (理论的94%) 标题化合物。

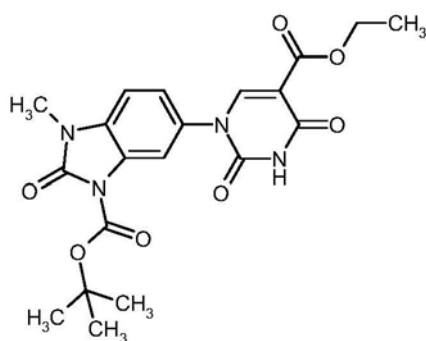
[1218] GC-MS (方法6) :  $R_t = 3.89\text{min}$ ; MS (CI-pos) :  $m/z = 148 (M)^+$ 。

[1219]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.74 (dddd, 1H) , 2.25-2.35 (m, 1H) , 2.64 (dt, 1H) , 2.84 (ddd, 1H) , 4.99 (q, 1H) , 5.14 (d, 1H) , 6.99 (br. d, 1H) , 7.08 (d, 1H) , 7.12 (s, 1H) 。

[1220] 实施例101A

[1221] 6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-羧酸叔丁酯

[1222]



[1223] 在室温下将含8.00g (24.2mmol) 源自实施例36A的化合物和30mg (0.24mmol) DMAP于500ml DMF和100ml二氯甲烷中的悬浮液与6.12ml (26.6mmol) 二碳酸二叔丁酯混合并在室温下搅拌过夜。对于后处理,加入1.6l水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。有机相用水洗涤两次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物用乙醚搅拌,将沉淀的产物经过滤分离并在高真空中干燥。得到6.00g (理论的58%) 标题化合物。

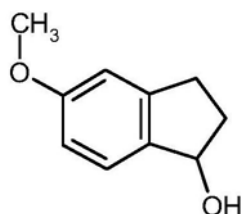
[1224] LC-MS (方法4) :  $R_t = 1.80\text{min}$ ;  $m/z = 431 (M+H)^+$ 。

[1225]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 1.58 (s, 9H) , 4.17 (q, 2H) , 7.28-7.40 (m, 2H) , 7.84 (d, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 11.65 (s, 1H) (甲基基团可能在DMSO信号下) 。

[1226] 实施例102A

[1227] 5-甲氧基茚-1-醇 (外消旋体)

[1228]



[1229] 与实施例97A类似,将1.00g (6.17mmol) 5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮用硼氢化钠还原。得到930mg (纯度80%, 理论的73%) 标题化合物。

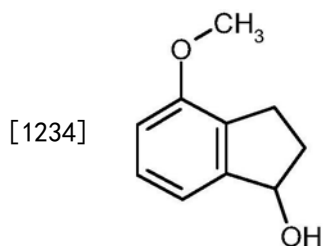
[1230] GC-MS (方法6) :  $R_t = 4.70\text{min}$ ; MS (CI-pos) :  $m/z = 164 (M)^+$ 。

[1231]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.71-1.82 (m, 1H) , 2.25-2.34 (m, 1H) , 2.61-2.72 (m, 1H) , 2.83-2.93 (m, 1H) , 3.72 (s, 3H) , 4.97 (q, 1H) , 5.05 (d, 1H) , 6.71-6.76 (m, 1H) ,

6.77 (br. s, 1H), 7.21 (d, 1H)。

[1232] 实施例103A

[1233] 4-甲氧基茛-1-醇(外消旋体)



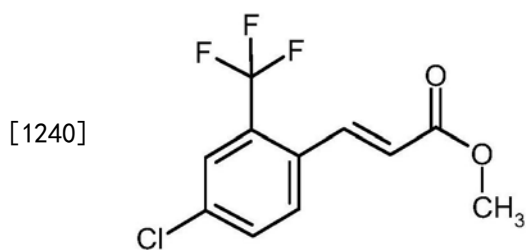
[1235] 与实施例97A类似,将1.00g (6.17mmol) 4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-酮用硼氢化钠还原。得到910mg (理论的90%) 标题化合物。

[1236] GC-MS (方法6):  $R_t = 4.65\text{min}$ ; MS (CI-pos):  $m/z = 164 (M)^+$ 。

[1237]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.68-1.80 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.83 (ddd, 1H), 3.76 (s, 3H), 5.02 (q, 1H), 5.18 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.17 (t, 1H)。

[1238] 实施例104A

[1239] (2E)-3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙烯酸甲酯

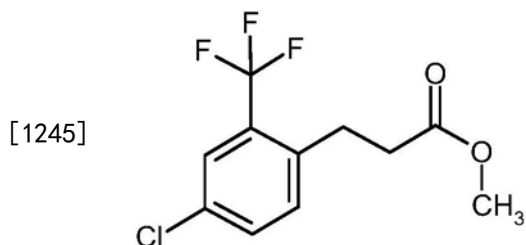


[1241] 将8.00g (26.1mmol) 4-氯-1-碘-2-(三氟甲基)苯、3.76ml (41.8mmol) 丙烯酸甲酯、7.47g (26.9mmol) 四正丁基氯化铵、117mg (0.52mmol) 乙酸钡(II)和7.22g (52.2mmol) 碳酸钾于80ml DMF中的混合物在室温下搅拌3天。将所述混合物用11乙醚稀释并每次用200ml水洗3次。有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物片刻后固化。得到6.65g (理论的92%) 标题化合物。

[1242]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 7.79 (dq, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (d, 1H)。

[1243] 实施例105A

[1244] 3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙酸甲酯

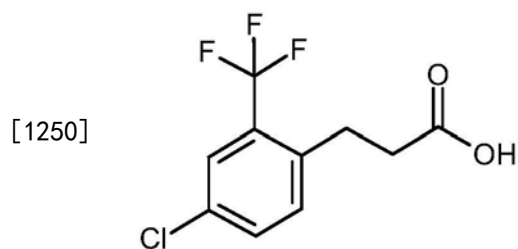


[1246] 将6.65g (25.1mmol) 源自实施例104A的化合物在250ml乙酸乙酯中、在2g钯(10%于活性炭上)的存在下,在标准氢气压力下氢化2天。将催化剂通过硅藻土过滤除去,并将滤液在旋转蒸发仪上浓缩。得到5.26g标题化合物,其纯度约为75% (理论的59%)。

[1247]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.62–2.68 (m, 2H) , 3.01 (t, 2H) , 3.61 (s, 3H) , 7.56 (d, 1H) , 7.69–7.76 (m, 2H) 。

[1248] 实施例106A

[1249] 3-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]丙酸



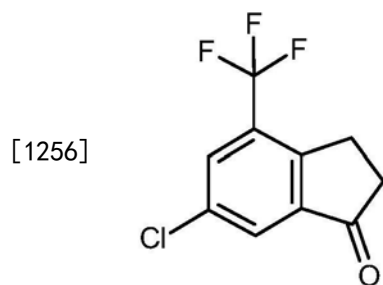
[1251] 将5.26g (19.7mmol) 源自实施例105A的化合物于150ml甲醇中的溶液与59.2ml (59.2mmol) 1M氢氧化钠溶液并在室温下搅拌2小时。在旋转蒸发仪上除去甲醇。剩余的水性残留物用600ml水稀释并过滤。滤液用1M盐酸酸化。抽滤出沉淀的固体,用水洗涤并在高真空下干燥。得到4.45g纯度约90%的标题化合物(理论的80%)。

[1252] LC-MS (方法5) :  $R_t$  = 1.02min; MS (ESI $^-$ ) :  $m/z$  = 251 (M-H)  $^-$ 。

[1253]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.52–2.58 (m, 2H, 部分被DMSO信号覆盖) , 2.97 (t, 2H) , 7.56 (d, 1H) , 7.68–7.76 (m, 2H) , 12.32 (br. s, 1H) 。

[1254] 实施例107A

[1255] 6-氯-4-(三氟甲基)茚-1-酮



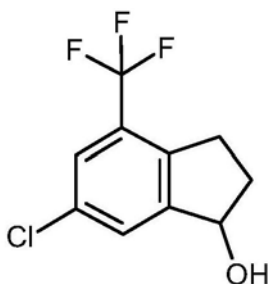
[1257] 用冰冷却时,将4.08g (纯度92%, 14.8mmol) 源自实施例106A的化合物与44ml氯磺酸混合并在室温搅拌5小时。然后,将反应混合物小心地逐滴加入到600g碎冰中(剧烈放热)。将混合物用二氯甲烷萃取三次。有机相用1M碳酸钠溶液洗涤两次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在高真空下稍微干燥。得到2.38g纯度约92%标题化合物(理论的63%)。

[1258]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.73–2.82 (m, 2H) , 3.19–3.28 (m, 2H) , 7.96 (s, 1H) , 8.13 (s, 1H) 。

[1259] 实施例108A

[1260] 6-氯-4-(三氟甲基)茚-1-醇(外消旋体)

[1261]



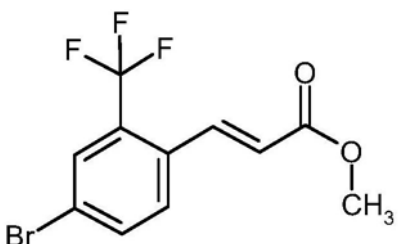
[1262] 与实施例98A类似,将2.38g (10.1mmol) 源自实施例107A的6-氯-4-(三氟甲基) 茛-1-酮用硼氢化钠还原。得到1.97g (理论的82%) 标题化合物。

[1263]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.79-1.92 (m, 1H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.84 (dt, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 5.09 (q, 1H), 5.58 (d, 1H), 7.64 (br. d, 2H)。

[1264] 实施例109A

[1265] (2E)-3-[4-溴-2-(三氟甲基) 苯基] 丙烯酸甲酯

[1266]



[1267] 与实施例104A类似,将8.00g (22.8mmol) 4-溴-1-碘-2-(三氟甲基) 苯与3.29ml (36.5mmol) 丙烯酸甲酯反应并分离所得产物。粗产物用硅胶色谱法纯化(洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯10:1)。得到5.70g (理论的81%) 标题化合物。

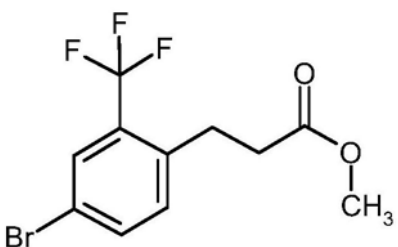
[1268] GC-MS (方法6):  $R_t$  = 4.75min; MS (CI-pos):  $m/z$  = 308/310 ( $M$ )<sup>+</sup>。

[1269]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.76 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.77 (dq, 1H), 7.94-8.07 (m, 3H)。

[1270] 实施例110A

[1271] 3-[4-溴-2-(三氟甲基) 苯基] 丙酸甲酯

[1272]



[1273] 首先将5.70g (18.4mmol) 源自实施例109A的化合物用类似于实施例105A的方法使用钯(10%于活性炭上)在标准氢气压力下氢化。用LC-MS监测反应,没有显示双键的还原,但有约25%脱溴。停止氢化反应,过滤除去催化剂并在旋转蒸发仪上除去溶剂。回收的反应物(5.0g)在30ml甲苯中与87mg (0.16mmol)  $[\text{Rh}\{(\text{S,S})\text{-Phebox-iPr}\}(\text{OAc})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$  (制备:见H.Nishiyama et al, Chem. Eur. J. 2006, 12 (1), 63-71, 实施例3a) 加热至60℃,并在此温度下与3.89ml (24.26mmol) 甲基二乙氧基硅烷混合。混合物在60℃下继续搅拌4小时,然后在回流温度下搅拌过夜。冷却至室温后,混合物与50ml 1N盐酸混合并用150ml乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤两次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次,并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫



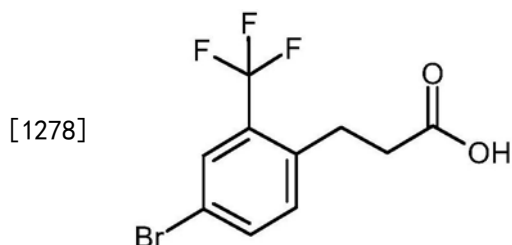
酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物为相应的纯度约80%的标题化合物(5.84g,理论的93%),且不经进一步纯化直接转化。

[1274] GC-MS(方法6): $R_t=4.42\text{min}$ ;MS(CI-pos): $m/z=310/312(M)^+$ 。

[1275]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta[\text{ppm}]=2.54\text{--}2.64(\text{m}, 2\text{H}), 3.07(\text{t}, 2\text{H}), 3.66(\text{s}, 3\text{H}), 7.27(\text{d}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1276] 实施例111A

[1277] 3-[4-溴-2-(三氟甲基)苯基]丙酸



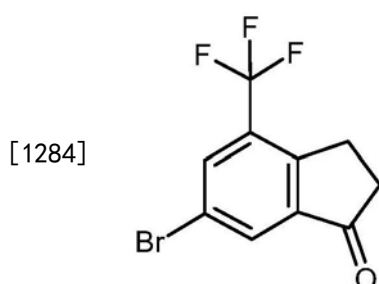
[1279] 与实施例106A类似,将5.60g(18mmol)源自实施例110A的化合物转化并分离。得到3.42g(理论的54%)标题化合物,其纯度约85%。

[1280] LC-MS(方法4): $R_t=2.25\text{min}$ ;MS(ESIpos): $m/z=295/297(M-H)^-$ 。

[1281]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta[\text{ppm}]=2.52\text{--}2.58(\text{m}, 2\text{H}, \text{部分被DMSO信号覆盖}), 2.95(\text{t}, 2\text{H}), 7.49(\text{d}, 1\text{H}), 7.81\text{--}7.88(\text{m}, 2\text{H}), 12.37(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1282] 实施例112A

[1283] 6-溴-4-(三氟甲基)茚-1-酮



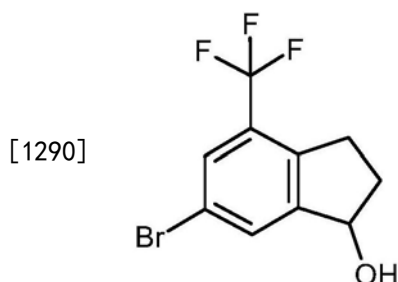
[1285] 与实施例107A类似,将3.42g(纯度85%,9.8mmol)源自实施例111A的化合物转化并分离。得到2.10g(理论的69%)标题化合物,其纯度约90%。

[1286] GC-MS(方法6): $R_t=4.34\text{min}$ ;MS(CI-pos): $m/z=278/280(M)^+$ 。

[1287]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta[\text{ppm}]=2.75\text{--}2.82(\text{m}, 2\text{H}), 3.23\text{--}3.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 8.05(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1288] 实施例113A

[1289] 6-溴-4-(三氟甲基)茚-1-醇(外消旋体)



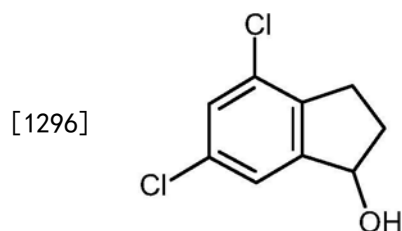
[1291] 将500mg (1.79mmol) 源自实施例112A的化合物于3.9ml乙醇中的溶液与44.0mg (1.16mmol) 硼氢化钠混合并在室温下搅拌过夜。加入3ml 1N盐酸,并搅拌混合物几分钟,然后用HPLC (方法7) 完全分离。含有产物的级分在真空下全部浓缩并将残留物在高真空下干燥。得到352mg (理论的92%) 目标化合物。

[1292] GC-MS (方法6) : $R_t=4.58\text{min}$ ; MS (CI-pos) : $m/z=280/282\text{ (M)}^+$ 。

[1293]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$  [ppm] = 1.79-1.90 (m, 1H) , 2.35-2.46 (m, 1H) , 2.82 (dt, 1H) , 2.97-3.07 (m, 1H) , 5.09 (q, 1H) , 5.57 (dd, 1H) , 7.74 (br.s, 1H) , 7.77 (br.s, 1H) 。

[1294] 实施例114A

[1295] 4,6-二氯茚-1-醇 (外消旋体)



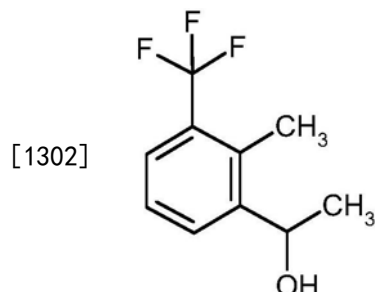
[1297] 与实施例98A类似,将1.25g (6.22mmol) 4,6-二氯茚-1-酮用硼氢化钠还原并分离所得产物。得到1.20g (理论的95%) 标题化合物。

[1298] MS (方法26DCI/ $\text{NH}_3$ ) : $m/z=202\text{ (M)}^+$

[1299]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) : $\delta$  [ppm] = 1.75-1.90 (m, 1H) , 2.30-2.44 (m, 1H) , 2.64-2.78 (m, 1H) , 2.85-2.98 (m, 1H) , 5.09 (q, 1H) , 5.53 (d, 1H) , 7.32 (s, 1H) , 7.44 (d, 1H) 。

[1300] 实施例115A

[1301] 1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇



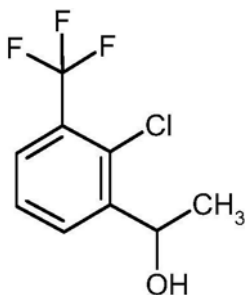
[1303] 将4.25ml 甲基溴化镁溶液 (3M的乙醚溶液, 12.75mmol) 逐滴加入至2.00g (10.6mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛于50ml乙醚的溶液中,期间反应混合物升温至回流温度。滴加结束后,反应混合物继续加热回流1小时。冷却至室温后,加入小块冰,然后逐滴加入6N盐酸直至形成的沉淀再次溶解。分离所形成的相。将水相再用乙醚萃取一次。有机相用硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。得到2.40g标题化合物 (理论的100%, 根据NMR, 仍含约10%乙醚)。

[1304]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  [ppm] = 1.48 (d, 3H) , 5.25 (q, 1H) , 7.32 (t, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.76 (d, 1H) 。

[1305] 实施例116A

[1306] 1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醇

[1307]



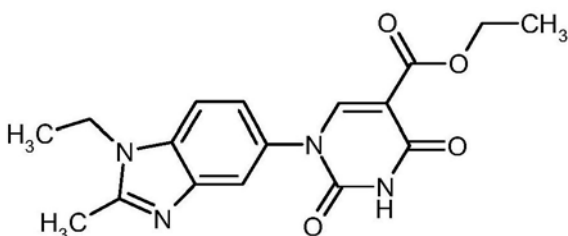
[1308] 与实施例115A类似,将2.00g (9.59mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛与甲基溴化镁反应。得到2.40g标题化合物(理论的89%,根据NMR,仍含约20%乙醚)。

[1309] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.51 (d, 3H), 5.41 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.85 (d, 1H)。

[1310] 实施例117A

[1311] 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1312]



[1313] 首先将1.04g (4.03mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和1.00g (4.03mmol) 1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺二盐酸盐加入至30ml乙醇中,然后加入1.24ml (8.87mmol) 三乙胺并将混合物加热回流2h。然后,在室温下加入452mg (4.03mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物先在室温下搅拌过夜,再加热回流并在此温度下搅拌过夜。对于后处理,反应混合物与水混合并用1N盐酸酸化。将混合物浓缩至干,残留物与二氯甲烷/甲醇(1:1)搅拌并过滤。再次浓缩滤液,残留物与MTBE/乙酸乙酯搅拌并滤出所形成的固体。在高真空下干燥后,得到1.07g (纯度87%,理论的68%) 目标化合物。

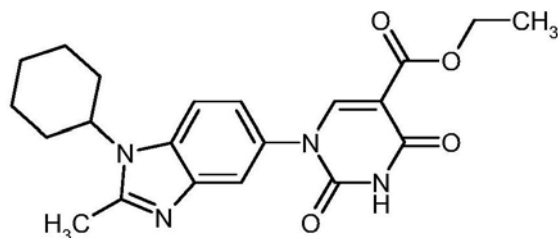
[1314] LC-MS (方法2): R<sub>t</sub> = 1.06min; MS (ESIpos): m/z = 343 (M+H)<sup>+</sup>。

[1315] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (t, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.47 (q, 2H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.75 (s, 1H)。

[1316] 实施例118A

[1317] 1-(1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1318]



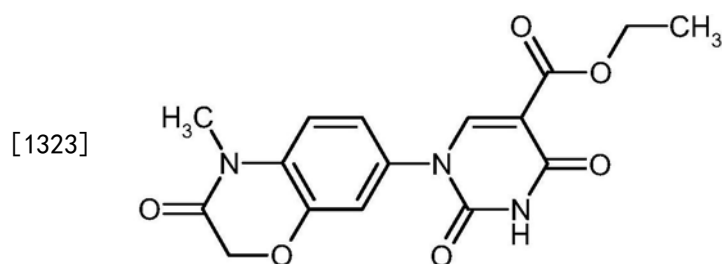
[1319] 首先将0.86g (3.31mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯和

1.00g (3.31mmol) 1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-胺二盐酸盐加入至25ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。然后,在室温下加入371mg (3.31mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后回流5天。对于后处理,将反应混合物与水混合,用1N盐酸酸化并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物在二氯甲烷/甲醇(1:1)中搅拌并滤出不溶残留物。将滤液浓缩并与乙醇混合,滤出所形成的固体并干燥。得到1.85g标题化合物的粗产物,其不经进一步纯化直接转化。

[1320] LC-MS (方法1):  $R_t=0.72\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=397 (M+H)^+$ 。

[1321] 实施例119A

[1322] 1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



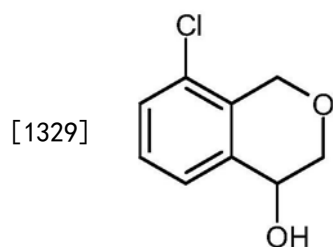
[1324] 首先将2.00g (11.2mmol) 7-氨基-4-甲基-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮和2.65g (10.2mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加入至100ml乙醇中并将混合物加热回流2小时。冷却至室温后,加入1.15g (10.2mmol) 叔丁醇钾并将反应混合物在室温下继续搅拌2天,然后在回流温度下搅拌1小时。对于后处理,反应混合物用水稀释并用1M盐酸酸化。滤出所形成的固体,用水洗涤并在高真空下干燥。得到2.79mg (理论的70%) 标题化合物。

[1325] LC-MS (方法3):  $R_t=0.76\text{min}$ ; MS (ESIpos):  $m/z=346 (M+H)^+$ 。

[1326]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.22 (\text{t}, 3\text{H}), 4.17 (\text{q}, 2\text{H}), 4.71 (\text{s}, 2\text{H}), 7.18-7.23 (\text{m}, 2\text{H}), 7.28 (\text{d}, 1\text{H}), 8.22 (\text{s}, 1\text{H}), 11.68 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1327] 实施例120A

[1328] 8-氯-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃(isochromen)-4-醇



[1330] 在室温下,向270mg (1.48mmol) 8-氯-1H-异苯并吡喃-4(3H)-酮(反应物为自制,没有记载于文献中,但可购于ACD供应商,具有产品编号和CAS号)于5ml甲醇的溶液中加入224mg (5.91mmol) 硼氢化钠,并将混合物在室温搅拌1h。然后,加入5ml 1N盐酸水溶液,混合物继续搅拌10分钟,然后用制备型HPLC(方法15)分离。适当的级分在130毫巴下用旋转蒸发仪除去乙腈,剩余水相用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,并在130毫巴下用旋转蒸发仪浓缩。得到400mg标题化合物,根据NMR,其仍含有乙腈和二氯甲烷。其同样用于实施例302的制备。

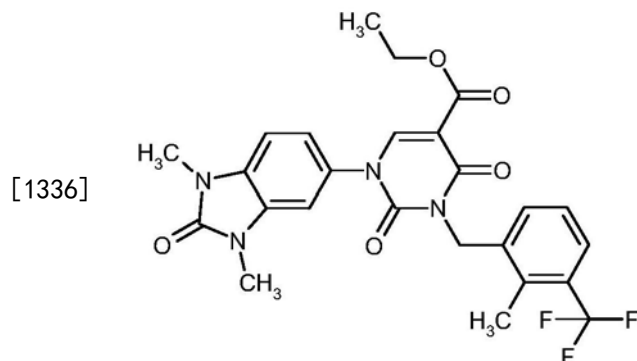
[1331] LC/MS (方法4) :  $R_t = 1.69 \text{ min}$ ;  $m/z = 167 \text{ (M-OH)}^+$

[1332]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $[\text{ppm}] = 2.57 \text{ (br.s, 1H)}, 3.85 \text{ (dd, 1H)}, 4.09 \text{ (dd, 1H)}, 4.56 \text{ (br.s., 1H)}, 4.62 \text{ (d, 1H)}, 4.89 \text{ (d, 1H)}, 7.22-7.35 \text{ (m, 2H)}, 7.39 \text{ (d, 1H)}$ 。

[1333] 操作实施例:

[1334] 实施例1

[1335] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1337] 向14.95g (43.42mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于DMF (200ml) 的溶液中加入12.00g (86.84mmol) 碳酸钾、12.09g (47.76mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基) 溴化苄和0.721g (4.34mmol) 碘化钾, 反应混合物在80℃下搅拌3小时。然后, 将混合物冷却至室温, 加入水并滤出生成的沉淀。固体依次用水和MTBE洗涤, 在50℃下减压干燥。得到21.04g (理论的94%) 标题化合物。

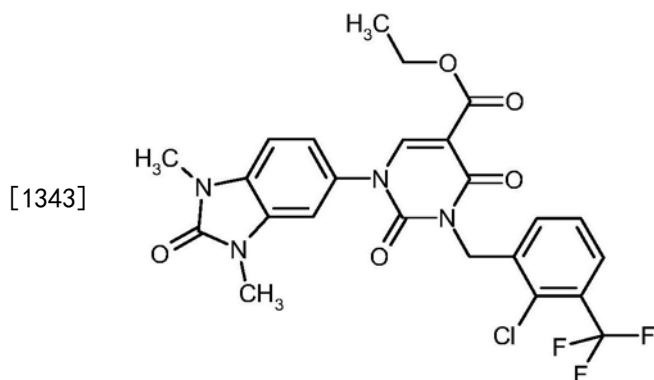
[1338] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.07 \text{ min}$ ;  $m/z = 517 \text{ (M+H)}^+$ 。

[1339]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 \text{ (t, 3H)}, 2.46 \text{ (s, 3H)}, 3.34 \text{ (s, 3H)}, 3.37 \text{ (s, 3H)}, 4.20 \text{ (q, 2H)}, 5.09 \text{ (s, 2H)}, 7.23-7.30 \text{ (m, 2H)}, 7.32-7.43 \text{ (m, 3H)}, 7.58-7.62 \text{ (m, 1H)}, 8.42 \text{ (s, 1H)}$ 。

[1340] 与实施例1类似, 使用上述1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮-5-羧酸酯(尿嘧啶-5-羧酸酯), 在碳酸钾和碘化钾的存在下, 与氯化苄或溴化苄反应, 得到以下的苄基取代的尿嘧啶化合物。区别在于也可使用1-3当量碳酸钾和0.1-2当量碘化钾。由于化合物有足够的溶解性, 在一些情况下也可使用乙腈做溶剂。

[1341] 实施例2

[1342] 3-[2-氯-3-(三氟甲基) 苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



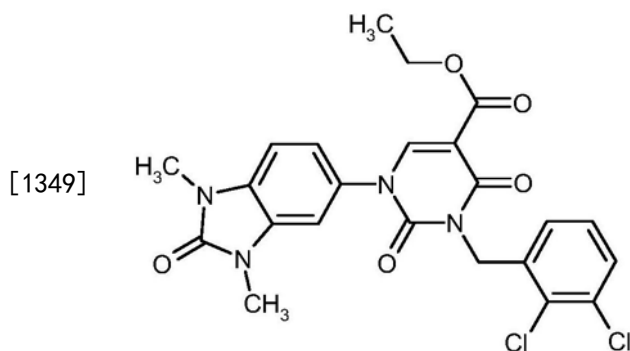
[1344] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和175mg (0.64mmol) 2-氯-3-(三氟甲基) 溴化苄开始,得到234mg (理论的73%) 标题化合物。

[1345] LC-MS (方法1):  $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=537 (M+H)^+$ 。

[1346]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 3.34 (\text{s}, 3\text{H}), 3.37 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{d}, 2\text{H}), 5.16 (\text{s}, 2\text{H}), 7.27 (\text{s}, 2\text{H}), 7.39-7.42 (\text{m}, 1\text{H}), 7.50-7.60 (\text{m}, 2\text{H}), 7.78-7.83 (\text{m}, 1\text{H}), 8.44 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

#### [1347] 实施例3

[1348] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1350] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1,使用乙腈作溶剂。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和125mg (0.64mmol) 2,3-二氯氯化苄开始,得到241mg (理论的79%) 标题化合物。

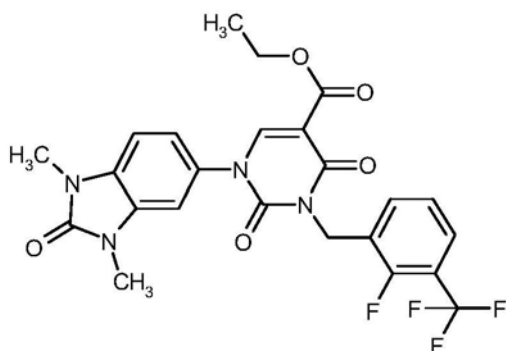
[1351] LC-MS (方法1):  $R_t=1.05\text{min}$ ;  $m/z=503 (M+H)^+$ 。

[1352]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 3.34 (\text{s}, 3\text{H}), 3.37 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{q}, 2\text{H}), 5.11 (\text{s}, 2\text{H}), 7.20-7.29 (\text{m}, 3\text{H}), 7.31-7.36 (\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.41 (\text{m}, 1\text{H}), 7.56-7.60 (\text{m}, 1\text{H}), 8.43 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

#### [1353] 实施例4

[1354] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1355]



[1356] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和164mg (0.64mmol) 2-氟-3-(三氟甲基)溴化苄开始,得到162mg (理论的53%) 标题化合物。

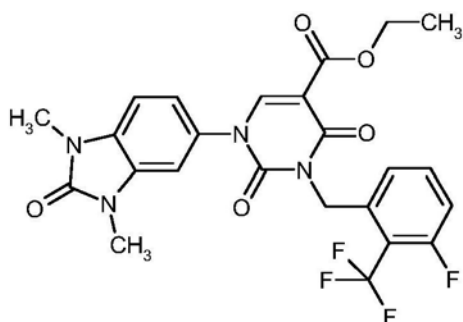
[1357] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.13\text{min}$ ;  $m/z = 521 (M+H)^+$ .

[1358]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.23$  (t, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)。

[1359] 实施例5

[1360] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1361]



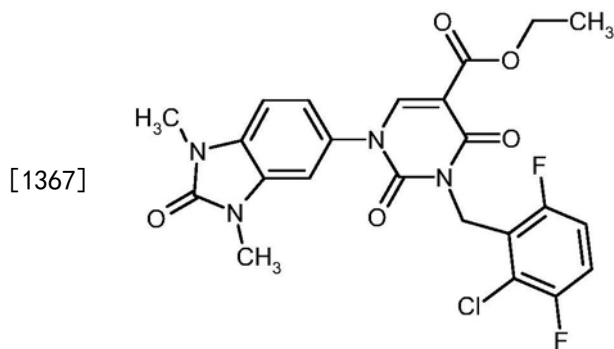
[1362] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从179mg (0.52mmol) 源自实施例2A的1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和147mg (0.57mmol) 3-氟-2-三氟溴化苄开始,得到207mg (理论的74%) 标题化合物。

[1363] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 521 (M+H)^+$ 。

[1364]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[1365] 实施例6

[1366] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



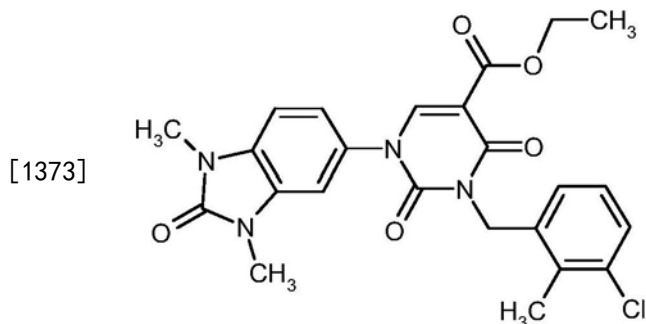
[1368] 首先将150mg (0.43mmol) 源自实施例5A的化合物和417mg实施例3A的硼酸酯(纯度60%, 0.87mmol) 和0.18ml (1.30mmol) 三乙胺一起加入至乙腈 (2.06ml)。然后,加入分子筛(3Å)、118mg (0.65mmol) 乙酸铜(II) 和0.13ml (1.83mmol) 的DMSO并将反应混合物在80℃的密闭容器中搅拌3天。对于后处理,将反应混合物与乙酸乙酯混合、然后用盐酸 (1M) 洗涤两次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次,用饱和氯化钠溶液洗一次。有机相随后用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物在甲醇中搅拌,滤出固体,用甲醇洗涤并在50℃下减压干燥。得到114mg (纯度84%, 理论的44%) 标题化合物。

[1369] LC-MS (方法2) :  $R_t = 2.06 \text{ min}$ ;  $m/z = 505 (M+H)^+$ 。

[1370]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 4.16 (q, 2H) , 5.21 (s, 2H) , 7.16 (d, 1H) , 7.22-7.31 (m, 2H) , 7.34 (s, 1H) , 7.38-7.48 (m, 1H) , 8.36 (s, 1H) 。

#### [1371] 实施例7

[1372] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1374] 首先将150mg (0.46mmol) 源自实施例7A的化合物和267mg实施例3A的硼酸酯 (0.93mmol) 和0.19ml (1.39mmol) 三乙胺一起加入乙腈 (4.00ml) 中。然后,加入分子筛(3Å)、126mg (0.69mmol) 乙酸铜和0.13ml (1.83mmol) DMSO并将反应混合物在80℃的密闭容器中搅拌1天。对于后处理,将混合物与乙酸乙酯混合,然后用1M盐酸洗涤两次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次。有机相随后用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。将残留物在MTBE中搅拌,滤出固体并在50℃下减压干燥。所得固体用制备型HPLC (方法8) 纯化。得到78mg (理论的35%) 标题化合物。

[1375] LC-MS (方法3) :  $R_t = 1.34 \text{ min}$ ;  $m/z = 483 (M+H)^+$ 。

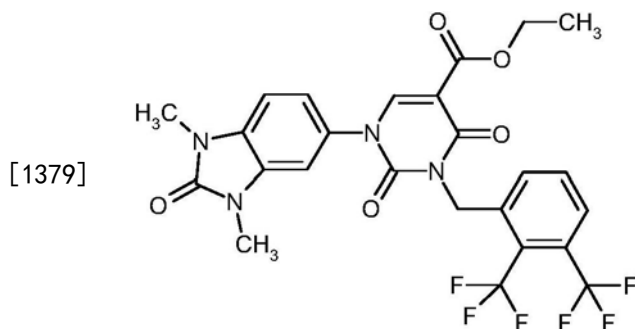
[1376]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 2.41 (s, 3H) , 3.34 (s, 3H) , 3.37 (s, 3H) , 4.19 (q, 2H) , 5.05 (s, 2H) , 7.05 (d, 1H) , 7.17 (t, 1H) , 7.22-7.30 (m, 2H) , 7.35 (d,



1H), 7.41 (d, 1H), 8.40 (s, 1H)。

[1377] 实施例8

[1378] 3-[2,3-二(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



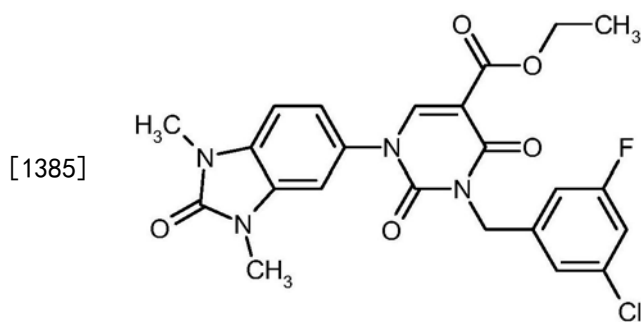
[1380] 首先将150mg (0.37mmol) 源自实施例10A的化合物和248mg 实施例3A的硼酸酯 (纯度85%, 0.73mmol) 和0.15ml (1.10mmol) 三乙胺一起加入至乙腈 (4.00ml) 中。然后, 加入分子筛(3Å)、100mg (0.54mmol) 乙酸铜 (II) 和0.13ml (1.83mmol) DMSO, 将反应混合物在80℃的密闭容器中搅拌3天。对于后处理, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用1M盐酸洗涤两次, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次。有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物用制备型HPLC (方法8) 分离。含有产物的级分在旋转蒸发仪上部分浓缩。滤出沉淀出的固体并用水洗涤, 在高真空下干燥。得到127mg (理论的61%) 标题化合物。

[1381] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.05\text{min}$ ;  $m/z = 571 (M+H)^+$ 。

[1382]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.2-3.4 (2s, 部分被水信号覆盖), 4.20 (q, 2H), 5.25 (br. s, 2H), 7.26 (q, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[1383] 实施例9

[1384] 3-(3-氯-5-氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1386] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1小时。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和142mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-5-氟苯开始, 得到255mg (理论的90%) 标题化合物。

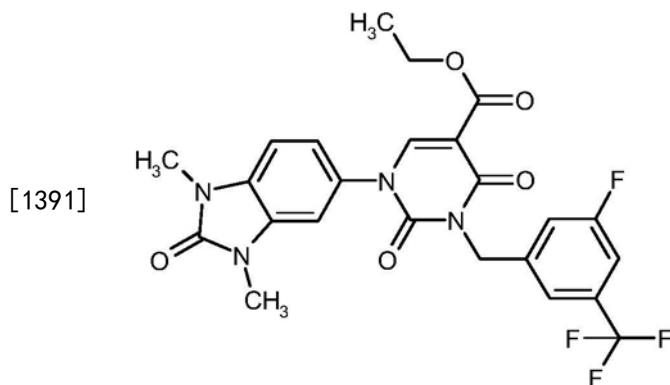
[1387] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.97\text{min}$ ;  $m/z = 487 (M+H)^+$ 。

[1388]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H),

5.03 (s, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 8.36 (s, 1H)。

[1389] 实施例10

[1390] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



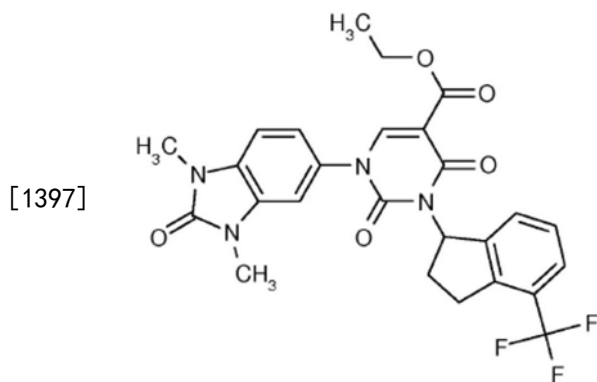
[1392] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1小时。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和164mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-5-(三氟甲基)苯开始,得到278mg (理论的91%) 标题化合物。

[1393] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01 \text{ min}$ ;  $m/z = 521 (M+H)^+$ 。

[1394]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.23$  (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.37 (s, 1H)。

[1395] 实施例11

[1396] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)



[1398] 方法A: 标题化合物的制备和纯化类似于实施例8。反应时间为4天。从300mg (纯度80%, 0.65mmol) 源自实施例21A的2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和375mg (1.30mmol) 源自实施例3A的1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)进一步纯化后,得到190mg (理论的52%) 标题化合物。

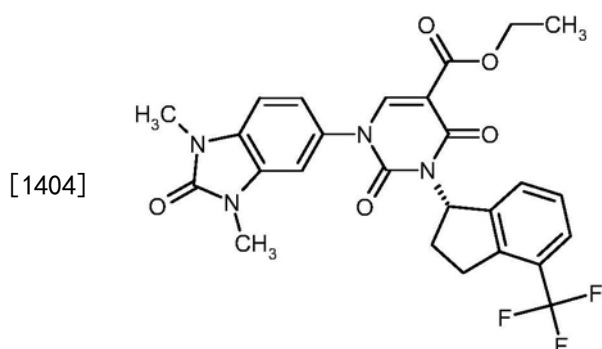
[1399] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.08 \text{ min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

[1400]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.35-6.58 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 8.33 (s, 1H)。

[1401] 方法B: 在另一个实验中, 用类似的方式使用1.00g源自实施例21A的化合物。然而, 经快速色谱法纯化后, 产物(1.20g)的纯度仅为63% (相当于理论值的50%)。其用制备型手性HPLC (方法12) 直接分离成对映异构体: 首先洗脱得到377mg (理论的24%) 对映异构体 (见实施例12), 再洗脱得到331mg (理论的21%) 对映异构体 (见实施例13)。

#### [1402] 实施例12

[1403] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (S对映异构体)



[1405] 方法A: 通过手性相制备型HPLC (方法12), 从实施例11的化合物的分离过程中 (方法B) 最先洗脱的对映异构体 (337mg)。

[1406] 手性HPLC (方法13):  $R_t = 9.39\text{min}$ , 100% ee。

[1407] 比旋光度:  $\alpha_D^{20} = -117.1^\circ$  (乙腈,  $c = 0.05\text{g}/100\text{ml}$ )。

[1408] 方法B: 在氩气环境下, 先将5.68g (16.49mmol) 源自实施例2A的化合物、4.00g (19.79mmol) 源自实施例15A的(1R)-4-(三氟甲基)茚-1-醇和7.78g (29.68mmol) 三苯基膦加入至200ml DMF和100ml THF中并冷却至 $0^\circ\text{C}$ 。逐滴加入5.19ml (5.33g, 26.4mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌2小时。然后, 加入25ml 1N盐酸并将混合物搅拌15分钟。对于后处理, 加入约2l乙酸乙酯和1.33l稀盐酸 (约2.5N)。搅拌后, 分离有机相, 用稀盐酸洗涤两次, 用1N碳酸钠溶液洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次, 用硫酸钠干燥。在旋转蒸发仪上除去溶剂。残留物用制备型HPLC (方法11) 纯化。得到5.15g标题化合物 (理论的59%)。

[1409] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04\text{min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

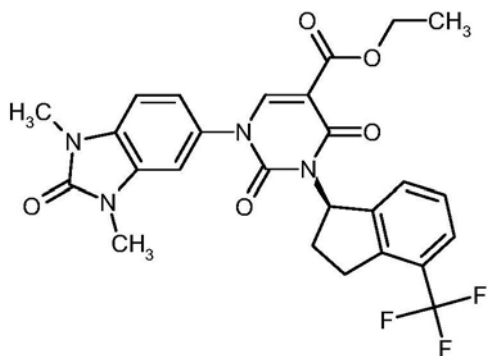
[1410]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.36-2.51 (m, 1H), 2.59 (ddt, 1H), 3.07-3.20 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.57-6.68 (br. m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.02 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.31 (s, 1H)。

[1411] 手性HPLC (方法13):  $R_t = 9.39\text{min}$ , 92% ee。

#### [1412] 实施例13

[1413] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)

[1414]



[1415] 方法A:通过手性相制备型HPLC(方法12),从实施例11的化合物的分离过程中(方法B)最后洗脱的对映异构体(331mg)。

[1416] 手性HPLC(方法13): $R_t=11.12\text{min}$ , 92% ee。

[1417] 方法B:在氩气环境下,先将3.05g (8.86mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和2.15g (10.63mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)苄-1-醇和6.97g (26.6mmol) 三苯基膦加入至THF/DMF 1:1 (1.71) 中并冷却至 $-15^{\circ}\text{C}$ 。逐渐加入3.48ml (17.71mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。然后将反应混合物在室温下继续搅拌30分钟。用冰冷却时,再逐滴加入0.8当量(1.39ml, 6.86mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯并将反应混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物冷却至 $-40^{\circ}\text{C}$ ,与1M盐酸混合,用乙酸乙酯稀释并剧烈搅拌几分钟。分离有机相,用1M碳酸钠溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物与MTBE混合并在室温下搅拌过夜,然后在冰浴冷却下搅拌20分钟。抽滤出沉淀的固体并用冷MTBE洗涤。将全部滤液浓缩并用制备型HPLC(方法7)纯化。得到2.90g(理论的62%)标题化合物。

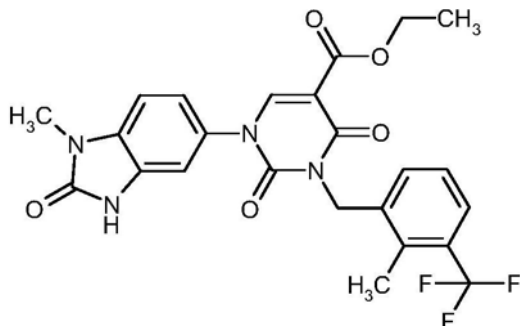
[1418] LC-MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$ ;  $m/z=529\text{ (M+H)}^+$ 。

[1419]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta=1.36\text{ (t, 3H)}$ ,  $2.42\text{--}2.55\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.57\text{--}2.71\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.12\text{--}3.24\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.43\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.43\text{--}3.58\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.45\text{ (s, 3H)}$ ,  $4.33\text{ (q, 2H)}$ ,  $6.60\text{--}6.73\text{ (m, 1H)}$ ,  $6.99\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.07\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.30\text{--}7.42\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.54\text{ (d, 2H)}$ ,  $8.36\text{ (s, 1H)}$ 。

#### [1420] 实施例14

[1421] 1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1422]



[1423] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1小时。从500mg (1.51mmol) 源自实施例36A的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和421mg (1.67mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基)溴化苄开始,得到606mg

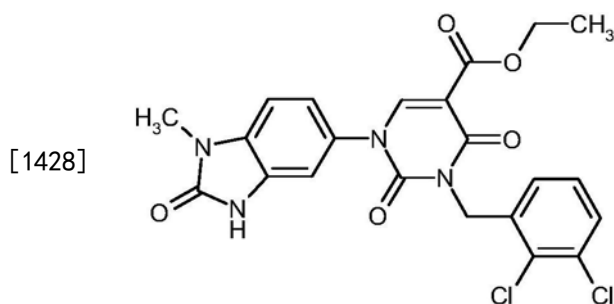
(纯度约83%,理论的66%)标题化合物。

[1424] LC-MS (方法1):  $R_t=0.96\text{min}$ ;  $m/z=503\text{ (M+H)}^+$ 。

[1425]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖), 4.19 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.13 (s, 1H)。

[1426] 实施例15

[1427] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



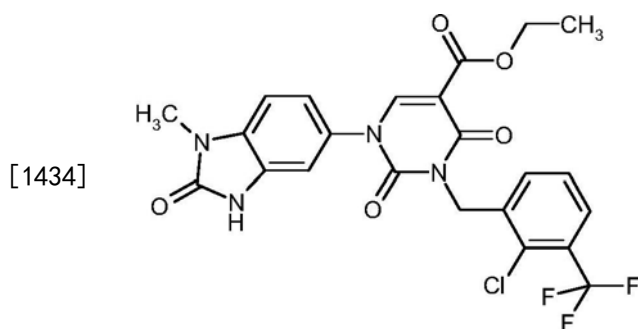
[1429] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.61mmol) 源自实施例36A的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和130mg (0.67mmol) 2,3-二氯氯化苄开始,经制备型HPLC (方法8) 进一步纯化后,得到40mg (理论的13%) 标题化合物。

[1430] LC-MS (方法1):  $R_t=0.94\text{min}$ ;  $m/z=489\text{ (M+H)}^+$ 。

[1431]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.16-7.27 (m, 4H), 7.32 (t, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 11.14 (s, 1H)。

[1432] 实施例16

[1433] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1435] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.61mmol) 源自实施例36A的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和182mg (0.67mmol) 2-氯-3-(三氟甲基)溴化苄开始,经制备型HPLC (方法8) 进一步纯化后,得到33mg (理论的10%) 标题化合物。

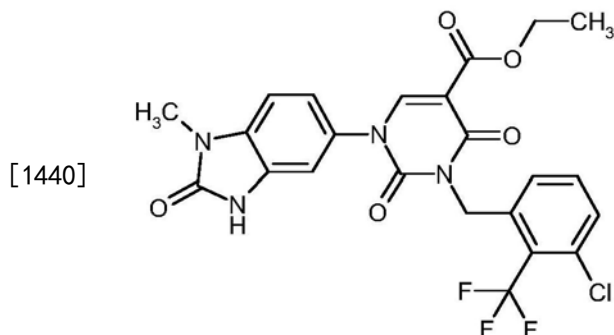
[1436] LC-MS (方法1):  $R_t=0.97\text{min}$ ;  $m/z=523\text{ (M+H)}^+$ 。

[1437]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖),

4.20 (q, 2H) , 5.14 (s, 2H) , 7.19–7.23 (m, 3H) , 7.48–7.55 (m, 1H) , 7.58–7.62 (m, 1H) , 7.78–7.82 (m, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 11.14 (s, 1H) 。

[1438] 实施例17

[1439] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



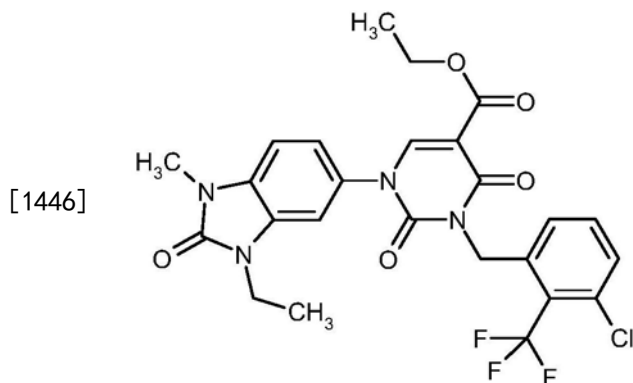
[1441] 向0.74g (2.24mmol) 源自实施例36A的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于28ml DMF的溶液中加入1.04g (纯度65%, 2.46mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(制备: 见W0 2004/52858, 第149页, 实施例176)、0.62g (4.48mmol) 碳酸钾和0.04g (0.22mmol) 碘化钾, 并将混合物在60℃下搅拌。对于后处理, 反应混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取三次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物用快速硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇, 50:1)纯化。得到0.36g (理论的29%) 标题化合物。

[1442] LC-MS (方法1) :  $R_t = 0.96\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

[1443]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 3.3 (s, 被DMSO信号覆盖) , 4.19 (q, 2H) , 5.18–5.24 (m, 2H) , 7.16–7.23 (m, 3H) , 7.33–7.38 (m, 1H) , 7.55–7.67 (m, 2H) , 8.43 (s, 1H) , 11.15 (s, 1H) 。

[1444] 实施例18

[1445] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1447] 首先将120mg (0.23mmol) 源自实施例17的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (3ml) 中, 并加入39mg (0.25mmol) 碘乙烷、63mg (0.46mmol) 碳酸钾和4mg (0.02mmol) 碘化钾。反应混合物在60℃下搅拌5小时。将冷却至室温的反应混合物与水混合, 滤出沉淀

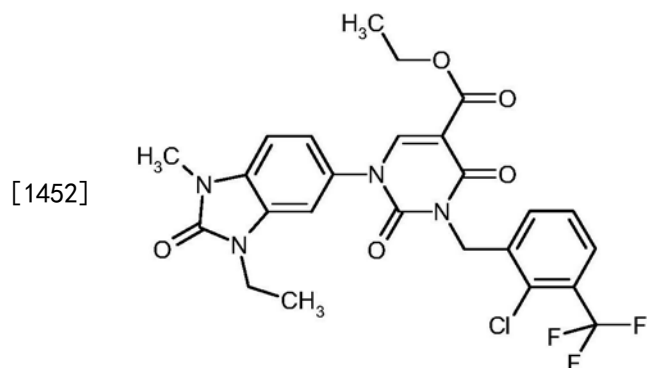
物,用水和MTBE洗涤,在50℃下减压干燥。经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)进一步纯化后,得到73mg(理论的55%)标题化合物。

[1448] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=551\text{ (M+H)}^+$ 。

[1449]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.19\text{--}1.26\text{ (m, 6H)}$ ,  $3.37\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.87\text{ (q, 2H)}$ ,  $4.20\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.20\text{--}5.25\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.22\text{--}7.30\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.31\text{--}7.35\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.44\text{--}7.46\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.57\text{--}7.67\text{ (m, 2H)}$ ,  $8.47\text{ (s, 1H)}$ 。

[1450] 实施例19

[1451] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



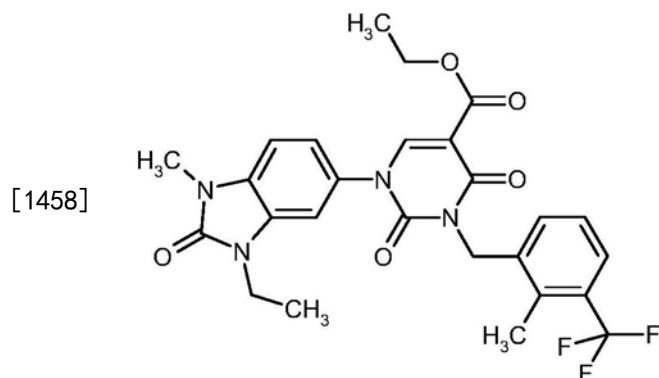
[1453] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例18。从90mg (0.17mmol) 源自实施例16的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和29mg (0.19mmol) 碘乙烷开始,得到75mg(理论的77%)标题化合物。

[1454] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=551\text{ (M+H)}^+$ 。

[1455]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.19\text{--}1.27\text{ (m, 6H)}$ ,  $3.37\text{ (s, 部分被水信号覆盖)}$ ,  $3.88\text{ (q, 2H)}$ ,  $4.20\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.16\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.22\text{--}7.31\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.44\text{--}7.48\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.50\text{--}7.60\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.78\text{--}7.82\text{ (m, 1H)}$ ,  $8.47\text{ (s, 1H)}$ 。

[1456] 实施例20

[1457] 1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1459] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例18。从214mg (0.42mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和73mg (0.47mmol) 碘乙烷开始,得到152mg(理论的

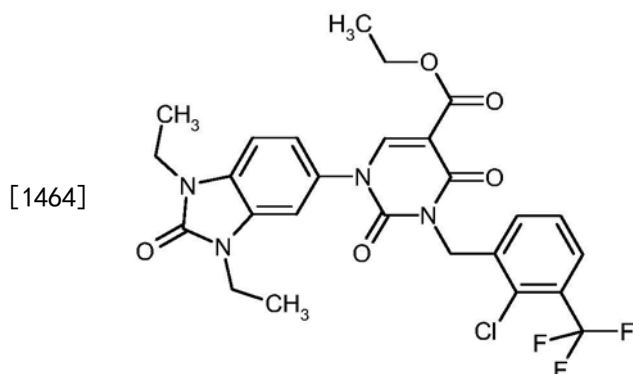
65%) 标题化合物。

[1460] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.06 \text{ min}$ ;  $m/z = 531 (M+H)^+$ 。

[1461]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.19\text{--}1.26 (\text{m}, 6\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, \text{部分被DMSO信号覆盖})$ ,  $3.37 (\text{s}, \text{部分被水信号覆盖})$ ,  $3.87 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.09 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.23\text{--}7.30 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.33\text{--}7.39 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.47\text{--}7.49 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.59\text{--}7.62 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.44 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1462] 实施例21

[1463] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



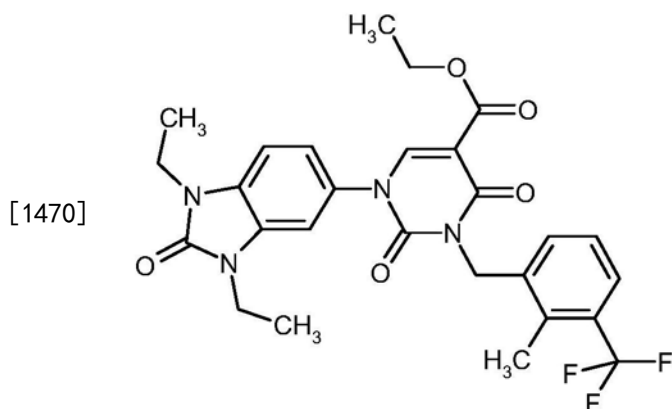
[1465] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.54mmol) 源自实施例22A的1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和162mg (0.59mmol) 2-氯-3-(三氟甲基)溴化苄开始,得到204mg (理论的66%) 标题化合物。

[1466] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.17 \text{ min}$ ;  $m/z = 565 (M+H)^+$ 。

[1467]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.19\text{--}1.26 (\text{m}, 9\text{H})$ ,  $3.84\text{--}3.95 (\text{m}, 4\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.16 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.22\text{--}7.27 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.34 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.44\text{--}7.48 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.50\text{--}7.60 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.78\text{--}7.83 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.48 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1468] 实施例22

[1469] 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1471] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.54mmol) 源自实施例22A的1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和50mg (0.59mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基)溴化苄开始,得到



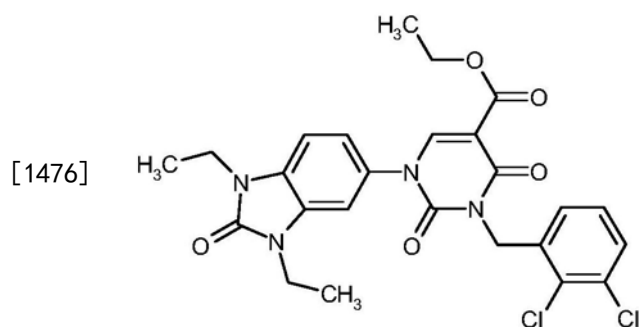
174mg (理论的59%) 标题化合物。

[1472] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.16\text{min}$ ;  $m/z = 545 (M+H)^+$ 。

[1473]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (d, 9H) , 2.46 (s, 3H) , 3.83-3.95 (m, 4H) , 4.20 (q, 2H) , 5.09 (s, 2H) , 7.22-7.26 (m, 1H) , 7.31-7.41 (m, 3H) , 7.46-7.49 (m, 1H) , 7.58-7.62 (m, 1H) , 8.46 (s, 1H) 。

#### [1474] 实施例23

[1475] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



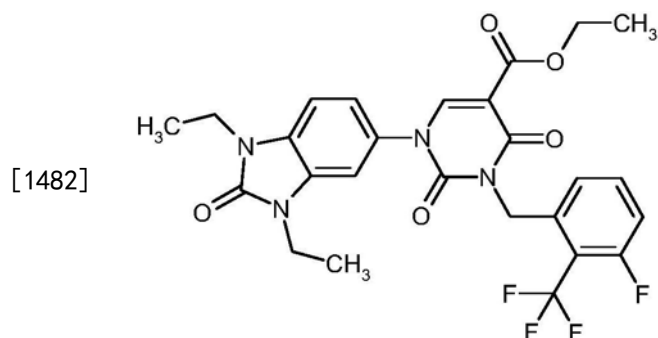
[1477] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.53mmol) 源自实施例22A的1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和115mg (0.59mmol) 2,3-二氯氯化苄开始,得到244mg (理论的81%) 标题化合物。

[1478] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.15\text{min}$ ;  $m/z = 531 (M+H)^+$ 。

[1479]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.18-1.27 (m, 9H) , 3.82-3.97 (m, 4H) , 4.20 (q, 2H) , 5.11 (s, 2H) , 7.19-7.27 (m, 2H) , 7.30-7.38 (m, 2H) , 7.46 (d, 1H) , 7.59 (d, 1H) , 8.47 (s, 1H) 。

#### [1480] 实施例24

[1481] 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



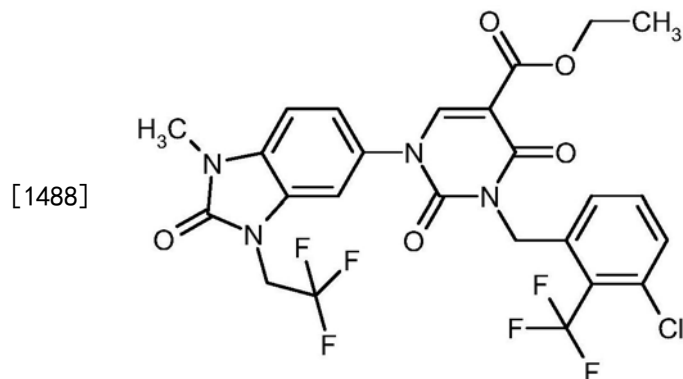
[1483] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从165mg (0.44mmol) 源自实施例22A的1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和125mg (0.48mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到198mg (理论的82%) 标题化合物。

[1484] LC-MS (方法3) :  $R_t = 1.28\text{min}$ ;  $m/z = 549 (M+H)^+$ 。

[1485]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (td, 9H), 3.82-3.96 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.31-7.49 (m, 3H), 7.67 (q, 1H), 8.49 (s, 1H)。

[1486] 实施例25

[1487] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



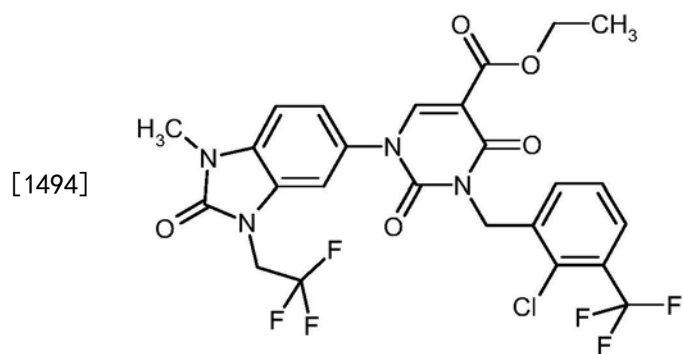
[1489] 首先将121mg (0.23mmol) 源自实施例17的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (3ml) 中,并加入76 $\mu$ l (130mg, 0.46mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯、64mg (0.46mmol) 碳酸钾和4mg (0.02mmol) 碘化钾。将反应混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5小时。冷却至室温的反应混合物与水混合,滤出沉淀物,用水和MTBE洗涤并在50 $^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥。经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)进一步纯化后,得到91mg (理论的63%) 标题化合物。

[1490] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.16min;  $m/z$  = 605 ( $M+H$ ) $^{+}$ 。

[1491]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.80 (q, 2H), 5.22 (br. s, 2H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.44 (s, 1H)。

[1492] 实施例26

[1493] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1495] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例25。从89mg (0.17mmol) 源自实施例16的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和96mg (0.34mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯开始,得到80mg (理论的75%) 标题化合物。

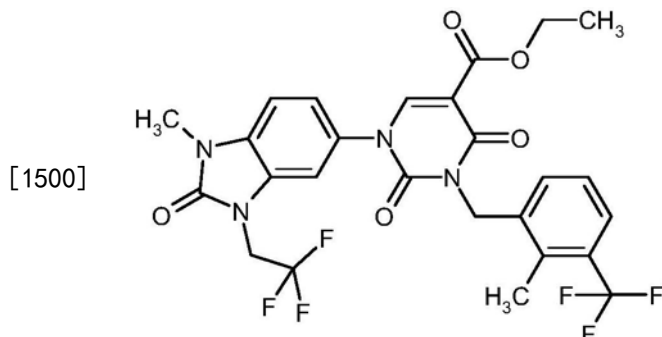
[1496] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.16min;  $m/z$  = 605 ( $M+H$ ) $^{+}$ 。

[1497]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.80

(q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.31–7.39 (m, 2H), 7.50–7.56 (m, 2H), 7.57–7.61 (m, 1H), 7.78–7.82 (m, 1H), 8.43 (s, 1H)。

#### [1498] 实施例27

[1499] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



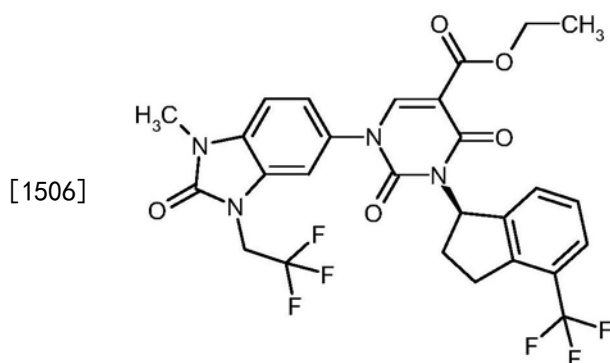
[1501] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例25。从133mg (纯度75%, 0.19mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和111mg (0.39mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇100:1)进一步纯化后,得到41mg (理论的35%) 标题化合物。

[1502] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.15\text{min}$ ;  $m/z = 585 (M+H)^+$ 。

[1503]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.79 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.32–7.41 (m, 4H), 7.54–7.57 (m, 1H), 7.58–7.63 (m, 1H), 8.41 (s, 1H)。

#### [1504] 实施例28

[1505] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



[1507] 在氩气环境下,将400mg (0.97mmol) 源自实施例25A的1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、235mg (1.16mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇和763mg (2.91mmol) 三苯基膦加入至DMF/THF 1:1 (19.6ml) 中,将反应混合物冷却至-15℃并与0.53ml (2.71mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯混合。反应混合物在室温下搅拌30分钟,然后,在用冰冷却时,再逐滴加入0.2当量 (38μl, 0.19mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯并将混合物在室温下搅拌1小时。将反

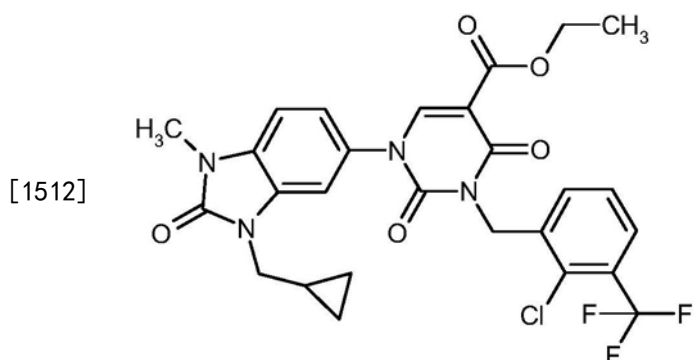
应混合物冷却至0℃,与1N盐酸混合并在室温下搅拌15分钟。形成的溶液用乙酸乙酯萃取。有机相依次用1N盐酸洗涤两次,用饱和碳酸钠溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物通过制备型HPLC(方法7)纯化。得到370mg(理论的57%)标题化合物。

[1508] LC-MS(方法5)  $R_t=1.17\text{min}$ ;  $m/z=597\text{ (M+H)}^+$ 。

[1509]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.29-2.42 (m, 1H), 2.43-2.57 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.31-3.44 (m, 4H), 4.20 (q, 2H), 4.41 (q, 2H), 6.47-6.60 (m, 1H), 6.94-7.07 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.22 (s, 1H)。

[1510] 实施例29

[1511] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1513] 向90mg (0.17mmol) 源自实施例16的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于DMF (2ml) 的溶液中加入254mg (0.18mmol) (溴甲基) 环丙烷、47mg碳酸钾和3mg碘化钾。然后将反应混合物在60℃下搅拌5小时。冷却至室温后,加入水并滤出所形成的沉淀物。所述固体依次用水和MTBE洗涤,在50℃下减压干燥。将所述固体溶于二氯甲烷并用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇70/1)纯化。所得产物在高真空下干燥,得到67mg(理论的66%)标题化合物。

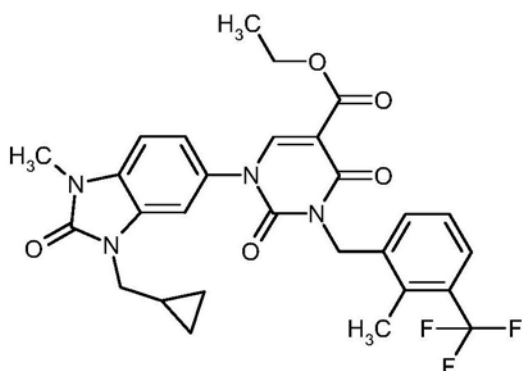
[1514] LC-MS(方法1):  $R_t=1.17\text{min}$ ;  $m/z=577\text{ (M+H)}^+$ 。

[1515]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  = 0.34-0.50 (m, 4H), 1.14-1.26 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.80 (d, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[1516] 实施例30

[1517] 1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1518]



[1519] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例29。从133mg (纯度75%, 0.19mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和29mg (0.18mmol) (溴甲基) 环丙烷开始, 得到69mg (理论的56%) 标题化合物。

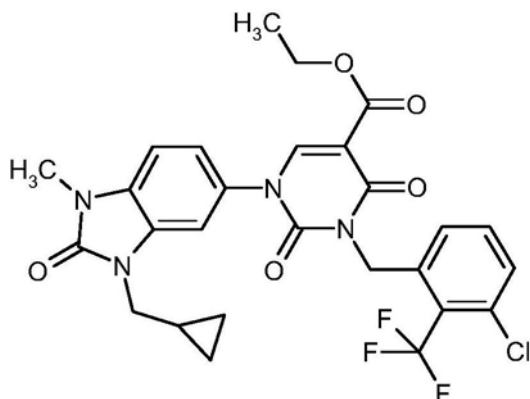
[1520] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.16\text{min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[1521]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35-0.41 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 2H), 1.16-1.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[1522] 实施例31

[1523] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1524]



[1525] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例29。从120mg (0.23mmol) 源自实施例17的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和34mg (0.25mmol) (溴甲基) 环丙烷开始, 得到89mg (理论的62%) 标题化合物。

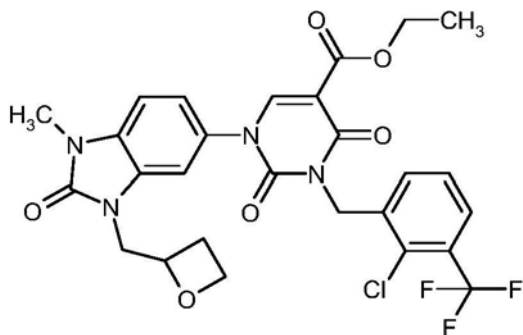
[1526] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.17\text{min}$ ;  $m/z = 577 (M+H)^+$ 。

[1527]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35-0.41 (m, 2H), 0.41-0.49 (m, 2H), 1.14-1.27 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.22 (br. s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H)。

[1528] 实施例32

[1529] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)

[1530]



[1531] 首先将100mg (0.23mmol) 源自实施例16的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至2.4ml DMF中,并加入32mg (0.21mmol) 2-(溴甲基)氧杂环丁烷、53mg (0.38mmol) 碳酸钾和3mg (0.02mmol) 碘化钾。反应混合物在60℃下搅拌2小时。然后,在室温下,再加入1当量2-(溴甲基)氧杂环丁烷并将反应混合物在80℃下搅拌2小时。对于后处理,将反应混合物与水混合,抽滤出沉淀的固体,用水洗涤,在50℃下减压干燥。将所述固体溶于二氯甲烷并用快速硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)纯化。得到56mg (理论的50%) 标题化合物。

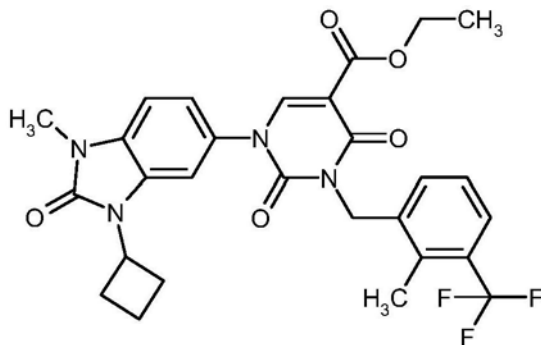
[1532] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09 \text{ min}$ ;  $m/z = 593 (M+H)^+$ 。

[1533]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 2.10\text{--}2.22 (\text{m}, 1\text{H}), 2.25\text{--}2.38 (\text{m}, 1\text{H}), 3.36 (\text{s}, 3\text{H}), 3.39\text{--}3.48 (\text{m}, 1\text{H}), 3.73 (\text{q}, 1\text{H}), 3.85\text{--}3.92 (\text{m}, 1\text{H}), 3.92\text{--}3.98 (\text{m}, 1\text{H}), 4.11\text{--}4.17 (\text{m}, 1\text{H}), 4.21 (\text{q}, 2\text{H}), 5.15 (\text{s}, 2\text{H}), 7.25\text{--}7.33 (\text{m}, 2\text{H}), 7.45 (\text{s}, 1\text{H}), 7.53 (\text{t}, 1\text{H}), 7.60 (\text{d}, 1\text{H}), 7.80 (\text{d}, 1\text{H}), 8.46 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1534] 实施例33

[1535] 1-(3-环丁基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1536]



[1537] 在氩气环境下,首先将39 $\mu\text{l}$  (0.49mmol) 环丁醇和130mg (0.49mmol) 三苯基膦加入至THF (2.5ml) 中,缓慢地逐滴加入98 $\mu\text{l}$  (0.49mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,然后加入100mg (0.19mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯。反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩并用制备型HPLC (方法8) 纯化。得到46mg (理论的41%) 标题化合物。

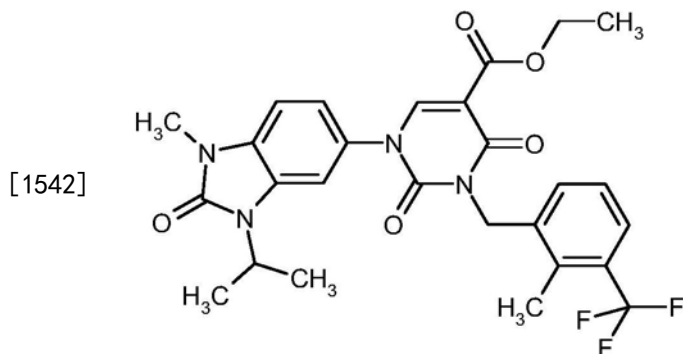
[1538] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[1539]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 1.72\text{--}1.91 (\text{m}, 2\text{H}), 2.20\text{--}2.30 (\text{m}, 2\text{H}), 2.47 (\text{s}, \text{部分被DMSO信号覆盖}), 2.75\text{--}2.87 (\text{m}, 2\text{H}), 3.31 (\text{s}, \text{部分被水信号覆盖}), 4.20$

(q, 2H), 4.78-4.88 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[1540] 实施例34

[1541] 1-(3-异丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



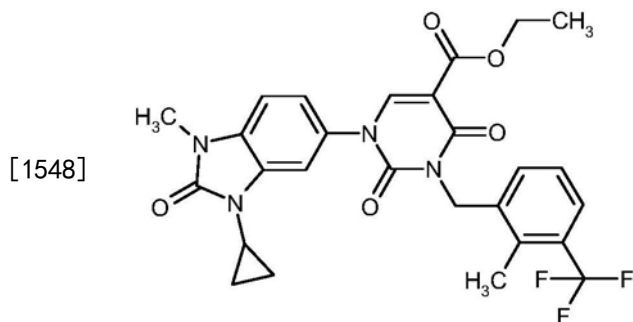
[1543] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例33。从100mg (0.19mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和38μl (0.49mmol) 2-丙醇开始,用制备型HPLC(方法8)进一步纯化后,得到38mg(理论的34%)标题化合物。

[1544] LC-MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$ ;  $m/z=545\text{ (M+H)}^+$ 。

[1545]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.45 (d, 6H), 2.46 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 3.31 (s, 部分被水信号覆盖), 4.20 (q, 2H), 4.54-4.65 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 7.22-7.29 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 8.43 (s, 1H)。

[1546] 实施例35

[1547] 1-(3-环丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



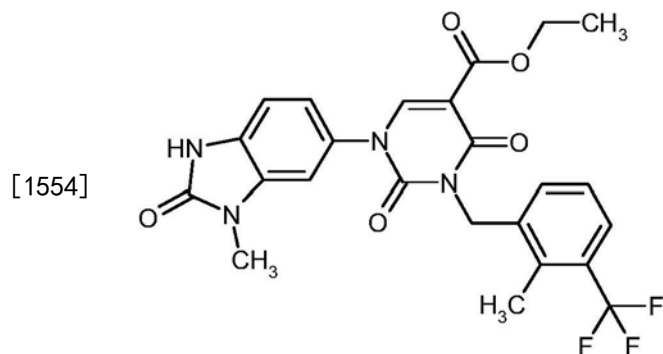
[1549] 首先将250mg (0.49mmol) 源自实施例14的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、85mg (0.99mmol) 环丙基硼酸和0.41ml (2.98mmol) 三乙胺加入至二氯甲烷(4ml)中。加入分子筛( $3\text{\AA}$ )和271mg (1.49mmol) 乙酸铜(II)并将反应混合物在室温下搅拌3天。混合物用乙酸乙酯稀释,用1M盐酸洗涤两次、用饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次。有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物用制备型HPLC(方法8)纯化。得到155mg(理论的56%)标题化合物。

[1550] LC-MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$ ;  $m/z=543\text{ (M+H)}^+$ 。

[1551]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 0.86-0.92 (m, 2H) , 0.99-1.06 (m, 2H) , 1.23 (t, 3H) , 2.46 (s, 部分被DMSO信号覆盖) , 2.87-2.95 (m, 1H) , 3.31 (s, 部分被水信号覆盖) , 4.20 (q, 2H) , 5.08 (s, 2H) , 7.22-7.28 (m, 2H) , 7.32-7.43 (m, 2H) , 7.47 (s, 1H) , 7.60 (d, 1H) , 8.41 (s, 1H) 。

[1552] 实施例36

[1553] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



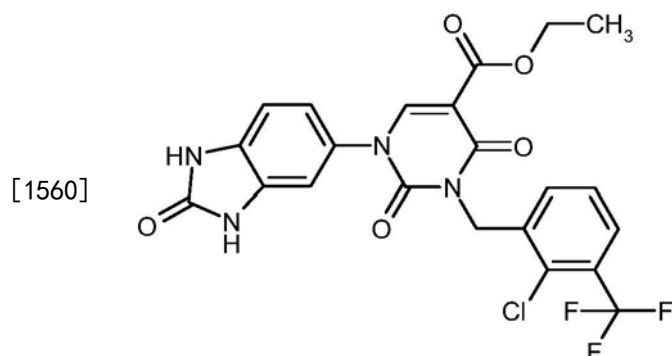
[1555] 向250mg (0.76mmol) 源自实施例34A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于10ml DMF的溶液中加入211mg (0.83mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、209mg (1.51mmol) 碳酸钾和13mg (0.08mmol) 碘化钾,并将混合物在60℃下搅拌3小时。对于后处理,将反应混合物与水混合,抽滤出所形成的沉淀物,用水和MRBT洗涤,在50℃下高真空干燥过夜。得到42mg (理论的11%) 目标化合物。

[1556] LC-MS (方法3) :  $R_t$  = 1.19min; MS (ESIpos) :  $m/z$  = 503 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[1557]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H) , 3.41 (s, 3H) , 4.17 (q, 2H) , 5.20 (s, 2H) , 7.07-7.16 (m, 3H) , 7.29-7.36 (m, 1H) , 7.46 (s, 1H) , 7.62 (d, 1H) , 8.28 (s, 1H) , 11.70 (s, 1H) 。

[1558] 实施例37

[1559] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1561] 首先将200mg (0.63mmol) 源自实施例26A的2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至8ml DMF中。加入190mg (0.70mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、175mg (1.27mmol) 碳酸钾和10.5mg (63 $\mu$ mol) 碘化钾并将反应混合物在60℃下搅拌5小时。冷却至室温后,向混合物中加入水。滤出沉淀物,用少量



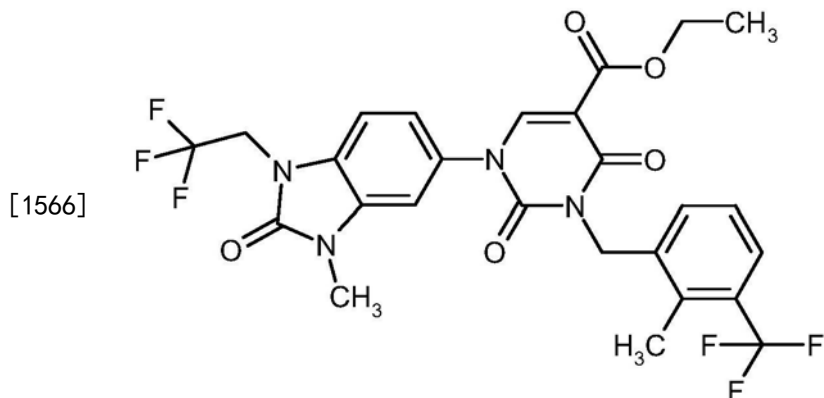
水和MTBE洗涤,在50℃的真空干燥箱中干燥。将所得产物溶于少量DMF并用制备型HPLC(方法8)纯化。得到111mg(理论的35%)标题化合物。

[1562] LC-MS(方法3): $R_t=1.13\text{min}$ ;  $m/z=509\text{ (M+H)}^+$ 。

[1563]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}$ ,  $4.20\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.14\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.02\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.09\text{ (dd, 1H)}$ ,  $7.15\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.51\text{ (t, 1H)}$ ,  $7.59\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.79\text{ (d, 1H)}$ ,  $8.41\text{ (s, 1H)}$ ,  $10.88\text{ (d, 2H)}$ 。

[1564] 实施例38

[1565] 1-[3-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



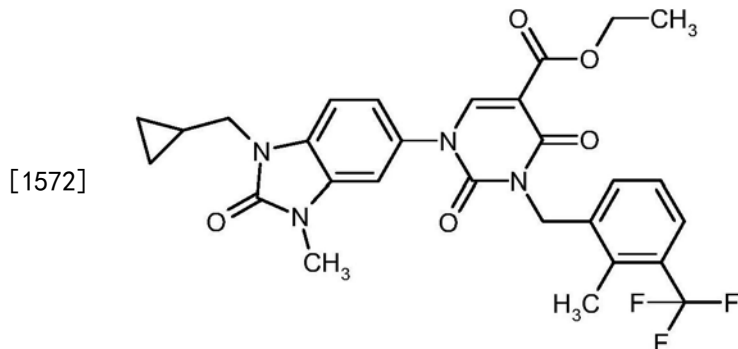
[1567] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例25。从91mg (0.18mmol) 源自实施例36的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和101mg (0.36mmol) 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸酯开始,得到57mg(理论的52%)标题化合物。

[1568] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=585\text{ (M+H)}^+$ 。

[1569]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}$ ,  $2.46\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.38\text{ (s, 3H)}$ ,  $4.19\text{ (q, 2H)}$ ,  $4.86\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.09\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.28\text{--}7.41\text{ (m, 3H)}$ ,  $7.44\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.50\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.61\text{ (d, 1H)}$ ,  $8.47\text{ (s, 1H)}$ 。

[1570] 实施例39

[1571] 1-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1573] 与实施例29类似,将91mg (0.18mmol) 源自实施例36的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-

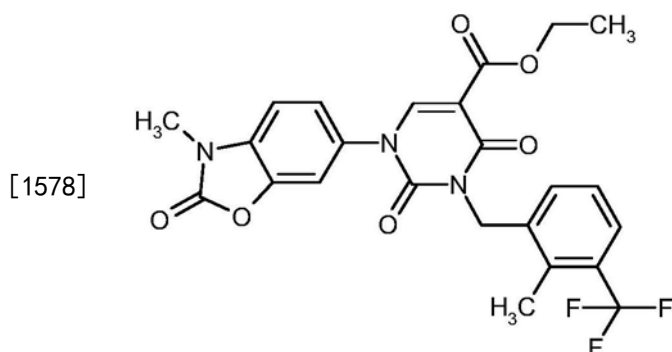
5-羧酸乙酯与26mg (0.19mmol) (溴甲基) 环丙烷反应。在反应2小时后,再加入24mg (0.17mmol) (溴甲基) 环丙烷,反应混合物在80℃下继续搅拌1小时。通过加入水沉淀产物并滤出。用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)进一步纯化后,得到51mg (理论的51%) 标题化合物。

[1574] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.13\text{min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[1575]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta = 0.36\text{--}0.42$  (m, 2H) ,  $0.42\text{--}0.50$  (m, 2H) ,  $1.14\text{--}1.20$  (m, 1H) ,  $1.23$  (t, 3H) ,  $2.46$  (s, 3H) ,  $3.35$  (s, 3H) ,  $3.77$  (d, 2H) ,  $4.19$  (q, 2H) ,  $5.09$  (s, 2H) ,  $7.24$  (dd, 1H) ,  $7.32\text{--}7.44$  (m, 4H) ,  $7.58\text{--}7.62$  (m, 1H) ,  $8.45$  (s, 1H) 。

[1576] 实施例40

[1577] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



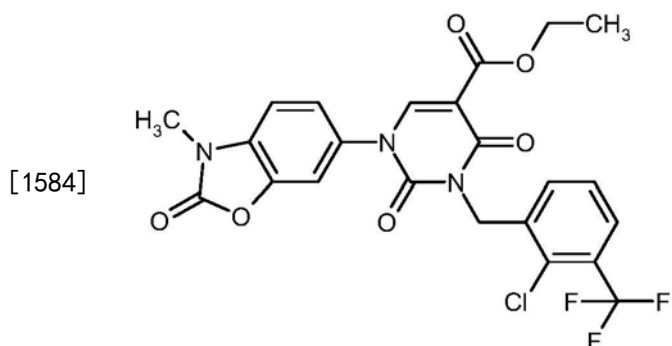
[1579] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1,反应时间2小时。从200mg (0.60mmol) 源自实施例28A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和168mg (0.66mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到288mg (理论的93%) 标题化合物。

[1580] LC-MS (方法5) :  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 504 (M+H)^+$ 。

[1581]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] =  $1.23$  (t, 3H) ,  $2.46$  (s, 3H) ,  $3.38$  (s, 3H) ,  $4.20$  (q, 2H) ,  $5.07$  (s, 2H) ,  $7.31\text{--}7.42$  (m, 3H) ,  $7.43\text{--}7.48$  (m, 1H) ,  $7.58\text{--}7.62$  (m, 1H) ,  $7.63\text{--}7.66$  (m, 1H) ,  $8.44$  (s, 1H) 。

[1582] 实施例41

[1583] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1585] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从200mg (0.60mmol) 源自实施例28A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,

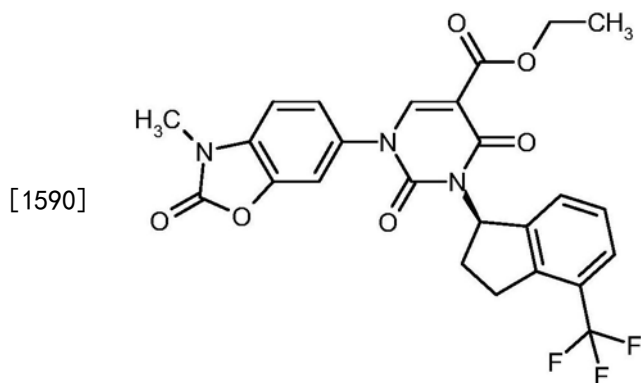
4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和181mg (0.66mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到263mg (理论的79%) 标题化合物。

[1586] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

[1587]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.23 (t, 3H)$ ,  $3.38 (s, 3H)$ ,  $4.20 (q, 2H)$ ,  $5.14 (s, 2H)$ ,  $7.38-7.48 (m, 2H)$ ,  $7.53 (t, 1H)$ ,  $7.59 (d, 1H)$ ,  $7.64 (s, 1H)$ ,  $7.80 (d, 1H)$ ,  $8.47 (s, 1H)$ 。

[1588] 实施例42

[1589] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



[1591] 方法A:在氩气环境下,将200mg (0.60mmol) 源自实施例28A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和475mg (1.81mmol) 三苯基膦于THF/DMF 1:1 (7.6ml) 中的溶液冷却至 $-30^\circ\text{C}$ 。逐滴加入238 $\mu\text{l}$  (1.20mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,然后逐滴加入146mg (0.69mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇于约1ml THF中的溶液。将反应混合物升至室温并在室温下搅拌30分钟。对于后处理,将混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,与5ml 1M盐酸混合,升至室温并搅拌30分钟。然后用乙酸乙酯萃取混合物。有机相用1M盐酸洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥并减压浓缩。残留物在乙醇中搅拌萃取,抽滤出沉淀的固体并丢弃。将滤液浓缩、溶于少量的二氯甲烷并用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇120:1 $\rightarrow$ 20:1)纯化。得到135mg (理论的43%) 标题化合物,纯度约95%。

[1592] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.13\text{min}$ ;  $m/z = 516 (M+H)^+$ 。

[1593]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (t, 3H)$ ,  $2.37-2.43 (m, 1H)$ ,  $2.43-2.48 (m, 1H)$ , 部分被DMSO信号覆盖,  $3.03-3.14 (m, 1H)$ ,  $3.22-3.30 (m, 1H)$ , 部分被水信号覆盖,  $3.38 (s, 3H)$ ,  $4.18 (q, 2H)$ ,  $6.34-6.56 (m, 1H)$ ,  $7.32-7.43 (m, 3H)$ ,  $7.45-7.50 (m, 1H)$ ,  $7.53 (d, 1H)$ ,  $7.55-7.64 (m, 1H)$ ,  $8.35 (s, 1H)$ 。

[1594] 在一个类似的实验中,可以分离得到纯度为99%的级分。对于该批次,其测得的比旋光度为:

[1595] 比旋光度:  $\alpha_D^{20} = +132.9^\circ$ , (氯仿,  $c = 0.395\text{g}/100\text{ml}$ )。

[1596] 方法B:在氩气环境下,首先将5.0g (15.1mmol) 源自实施例的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、6.73g (25.7mmol) 三苯基膦和3.66g (18.1mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇加入至240ml DMF/THF 2:1 (v/v) 中并冷却至 $-15^\circ\text{C}$ 。缓慢地逐滴加入4.76ml (24.15mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,其滴加速度使反应混合物的温度不高于 $-10^\circ\text{C}$ 。滴加结束后,将混合物在-

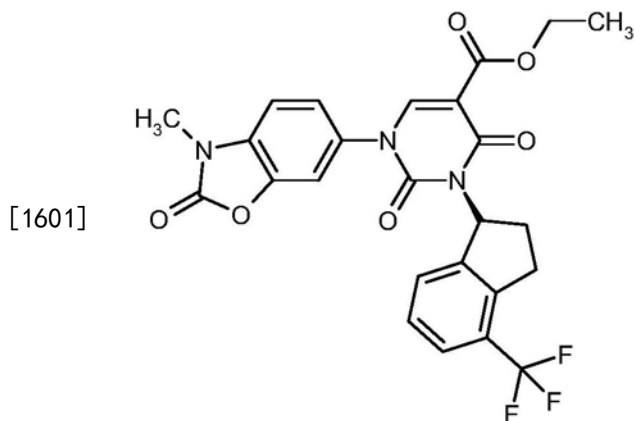
10℃下继续搅拌1小时,然后升至室温并倒入1.3l水中。混合物每次用300ml乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残留物(18g)用色谱法分两步纯化:首先使用200g硅胶柱、以二氯甲烷/丙酮97.5:2.5为洗脱剂纯化。将含有产物的级分浓缩并将残留物再次加样到200g硅胶柱。用2.5l环己烷/乙酸乙酯1:1作为洗脱剂洗脱其他杂质,然后将所需产物用二氯甲烷/甲醇95:5从柱上洗脱。得到3.40g(理论的44%)标题化合物,纯度为95%(NMR显示约5%乙酸乙酯)。通过将混合级分再次纯化得到920mg产物。总产量:4.32g(理论的56%)。

[1597] LC-MS(方法1): $R_t=1.15\text{min}$ ;  $m/z=516\text{ (M+H)}^+$ 。

[1598]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.31(\text{t}, 3\text{H}), 2.37\text{--}2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.59(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.14(\text{dt}, 1\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.42\text{--}3.53(\text{m}, 1\text{H}), 4.29(\text{q}, 2\text{H}), 6.54\text{--}6.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 7.26\text{--}7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.49(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1599] 实施例43

[1600] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(S对映异构体)



[1602] 首先将1.00g (3.02mmol) 源自实施例28A的化合物和732mg (3.62mmol) 源自实施例15A的化合物以及1.35g (5.13mmol) 三苯基膦加入至9ml THF和18ml DMF中,并在室温下逐滴加入951 $\mu\text{l}$  (4.83mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。反应混合物在室温下搅拌1小时。对于后处理,在用冰冷却时,将5ml 1N盐酸加入至反应混合物中并将混合物搅拌10分钟。随后将混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用1N盐酸洗涤两次、用1M碳酸钠溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物用制备型HPLC(方法15)纯化。得到590mg(理论的38%)标题化合物。

[1603] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=516\text{ (M+H)}^+$ 。

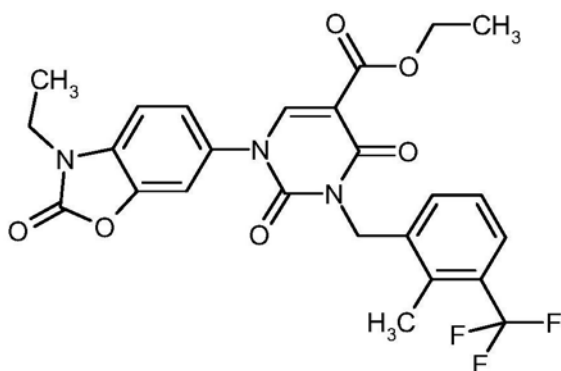
[1604]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.31(\text{t}, 3\text{H}), 2.33\text{--}2.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.51\text{--}2.67(\text{m}, 1\text{H}), 3.14(\text{dt}, 1\text{H}), 3.39\text{--}3.52(\text{m}, 1\text{H}), 3.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.29(\text{q}, 2\text{H}), 6.55\text{--}6.68(\text{m}, 1\text{H}), 7.06(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.22(\text{s}, 1\text{H}), 7.26\text{--}7.35(\text{m}, 2\text{H}), 7.49(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1605] 手性分析型HPLC(方法27): $R_t=9.94\text{min}$ ; 约93% ee

[1606] 实施例44

[1607] 1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)茚基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1608]



[1609] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.58mmol) 源自实施例30A的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和161mg (0.64mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基) 溴化苄开始,得到192mg (理论的64%) 标题化合物。

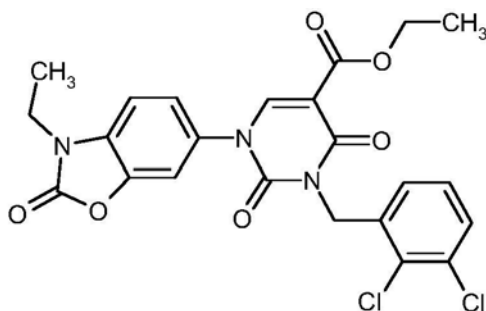
[1610] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 518 (M+H)^+$ 。

[1611]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[1612] 实施例45

[1613] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1614]



[1615] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为5小时。从200mg (0.58mmol) 源自实施例30A的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和124mg (0.64mmol) 1,2-氯-3-(氯甲基) 苄开始,得到220mg (理论的75%) 标题化合物。

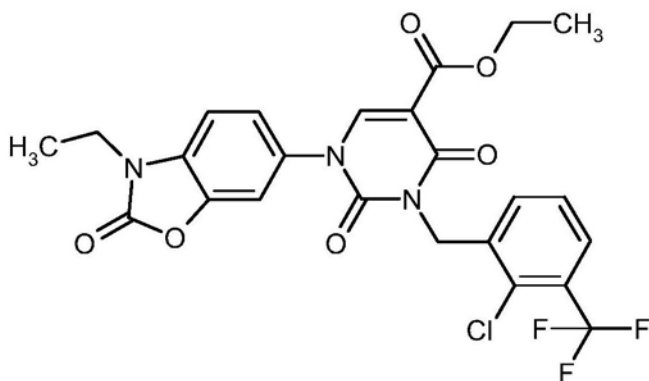
[1616] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 504 (M+H)^+$ 。

[1617]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 8.47 (s, 1H)。

[1618] 实施例46

[1619] 3-[2-氯-3-(三氟甲基) 苄基]-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1620]



[1621] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.58mmol) 源自实施例30A的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和174mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到209mg (理论的67%) 标题化合物。

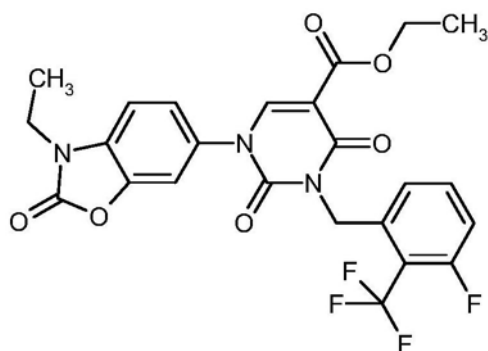
[1622] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 538 (M+H)^+$ 。

[1623]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.42-7.56 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[1624] 实施例47

[1625] 1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1626]



[1627] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.58mmol) 源自实施例30A的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和163mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到159mg (理论的52%) 标题化合物。

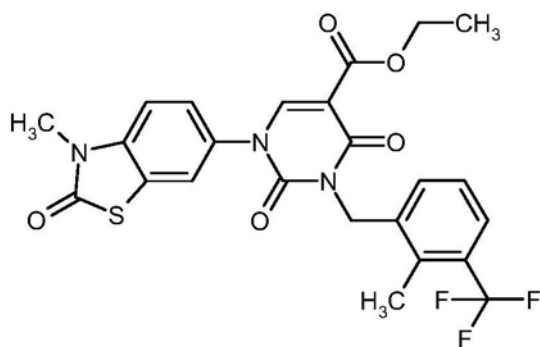
[1628] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 522 (M+H)^+$ 。

[1629]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.37-7.51 (m, 3H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.49 (s, 1H)。

[1630] 实施例48

[1631] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1632]



[1633] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从500mg (1.44mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和400mg (1.58mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到392mg (理论的50%) 标题化合物。

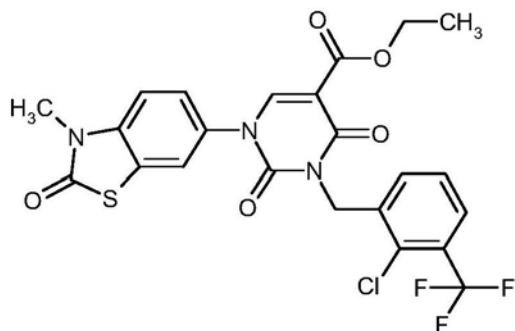
[1634] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 520 (M+H)^+$ 。

[1635]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[1636] 实施例49

[1637] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1638]



[1639] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从184mg (0.53mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和159mg (0.58mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到216mg (理论的75%) 标题化合物。

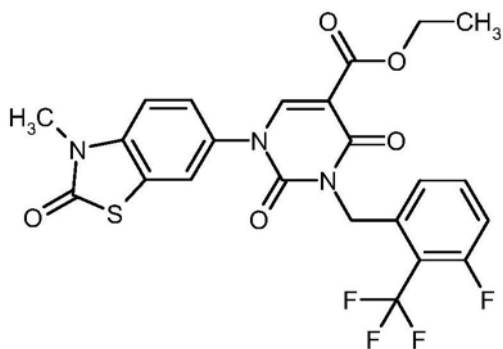
[1640] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 540 (M+H)^+$ 。

[1641]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.78-7.82 (m, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H)。

[1642] 实施例50

[1643] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1644]



[1645] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.53mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和149mg (0.58mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到241mg (理论的87%) 标题化合物。

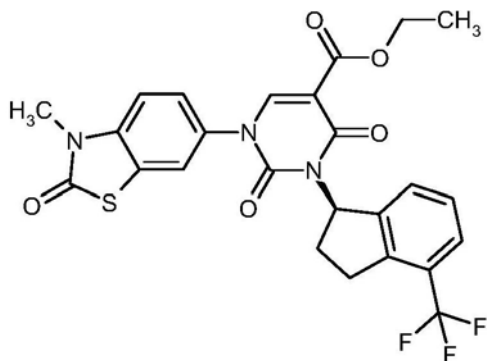
[1646] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 524 (M+H)^+$ 。

[1647]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.66 (q, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.52 (s, 1H)。

[1648] 实施例51

[1649] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)

[1650]



[1651] 首先将8.00g (23.03mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、5.12g (25.33mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇和10.27g (39.15mmol) 三苯基膦加入至317ml THF和317ml DMF中并冷却至5℃。分批加入7.25ml (36.85mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。移除冷却浴并将混合物在室温下搅拌1小时。对于后处理,加入200ml 1N盐酸并将混合物剧烈搅拌5分钟。加入400ml乙酸乙酯。剧烈搅拌10分钟后,除去有机相。水相用400ml乙酸乙酯再萃取一次。有机相每次用100ml饱和碳酸钠溶液洗涤两次,然后用100ml饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物与400ml MTBE混合并在用冰浴冷却时搅拌30分钟。将沉淀的固体抽滤出并用冷MTBE洗涤两次。浓缩滤液,残留物用快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯1:2→1:4)纯化。所得产物用乙腈重结晶并在高真空下干燥。得到6.3g (理论的50%) 标题化合物。

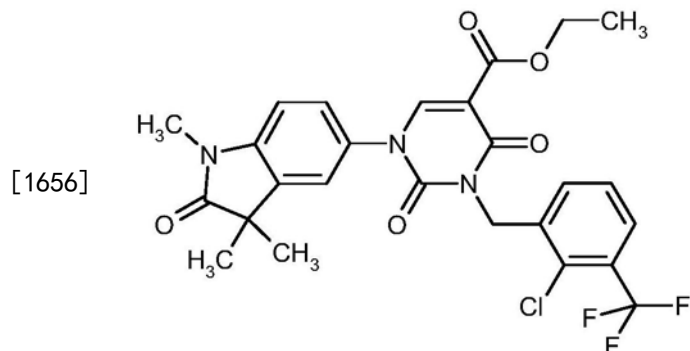
[1652] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.18\text{min}$ ;  $m/z = 532 (M+H)^+$ 。



[1653]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37–2.49 (m, 1H), 2.53–2.65 (m, 1H), 3.08–3.20 (m, 1H), 3.40–3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.29 (q, 2H), 6.56–6.68 (m, 1H), 7.09–7.18 (m, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.47–7.54 (m, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[1654] 实施例52

[1655] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



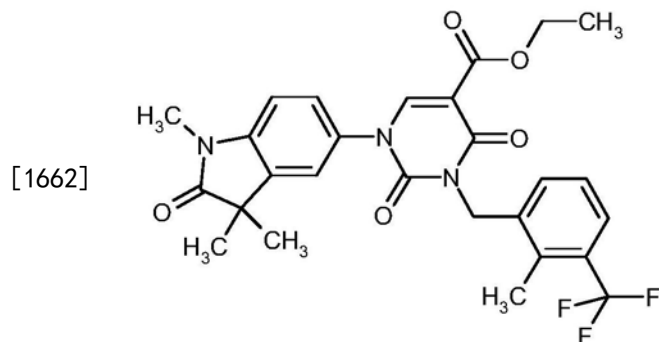
[1657] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.56mmol) 源自实施例59A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和168mg (0.61mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到241mg (理论的77%) 标题化合物。

[1658] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.11min;  $m/z$  = 550 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1659]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.50–7.60 (m, 3H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[1660] 实施例53

[1661] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1663] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从500mg (1.39mmol) 源自实施例59A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和389mg (1.53mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到571mg (理论的77%) 标题化合物。

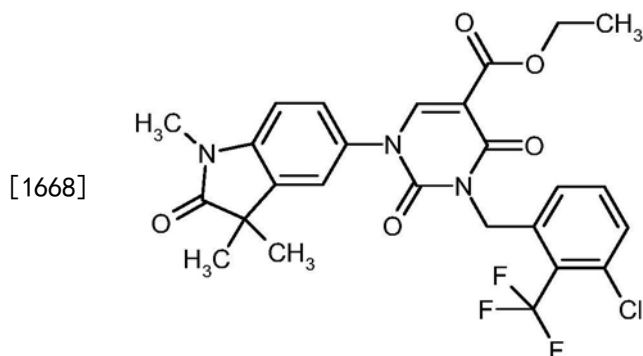
[1664] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.11min;  $m/z$  = 530 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

[1665]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34–7.39 (m, 2H), 7.44–7.49 (m, 1H), 7.53–

7.56 (m, 1H), 7.58–7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

[1666] 实施例54

[1667] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



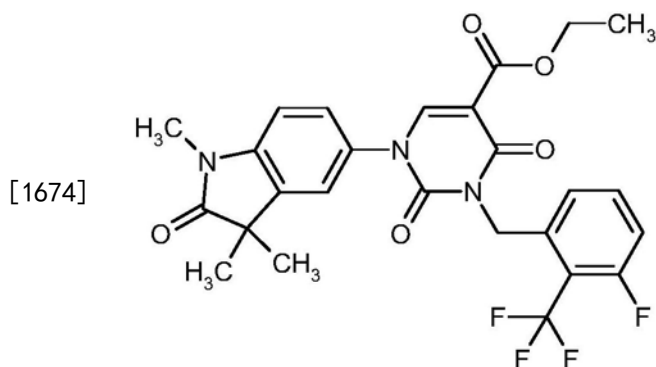
[1669] 类似于实施例37,将153mg (0.42mmol) 源自实施例59A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯与198mg (纯度65%, 0.47mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(制备:见WO 2004/52858,第149页,实施例176)反应。对于后处理,将冷却至室温的反应混合物与水混合,用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物在MTBE中搅拌,抽滤出沉淀的固体,用MTBE洗涤,在高真空泵下干燥。得到109mg (理论的46%) 标题化合物。

[1670] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.14 \text{ min}$ ;  $m/z = 550 (M+H)^+$ 。

[1671]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 1.29 (\text{s}, 6\text{H}), 3.18 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{q}, 2\text{H}), 5.21 (\text{br. s}, 2\text{H}), 7.16 (\text{d}, 1\text{H}), 7.30\text{--}7.35 (\text{m}, 1\text{H}), 7.45 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.53 (\text{d}, 1\text{H}), 7.57\text{--}7.66 (\text{m}, 2\text{H}), 8.45 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1672] 实施例55

[1673] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1675] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.56mmol) 源自实施例59A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和158mg (0.61mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到247mg (理论的80%) 标题化合物。

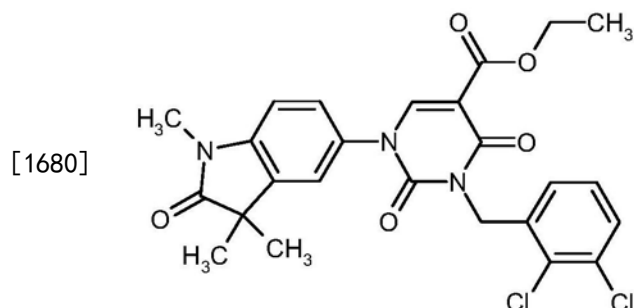
[1676] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06 \text{ min}$ ;  $m/z = 534 (M+H)^+$ 。

[1677]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 1.29 (\text{s}, 6\text{H}), 3.18 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20$

(q, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.13–7.22 (m, 2H), 7.37–7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.63–7.70 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[1678] 实施例56

[1679] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



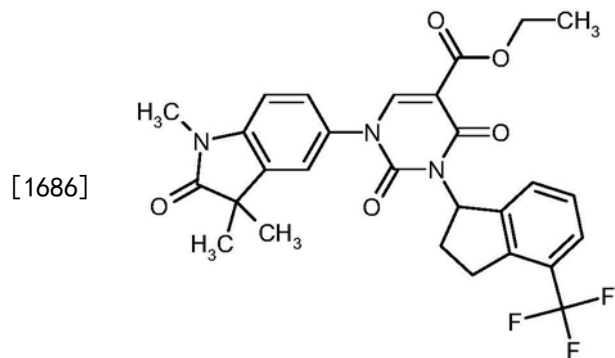
[1681] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例37。从200mg (0.56mmol) 源自实施例59A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和120mg (0.61mmol) 1,2-二氯-3-(氯甲基)苯开始,得到230mg (理论的78%) 标题化合物。

[1682] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 520 (M+H)^+$ 。

[1683]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.18 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 8.43 (s, 1H)。

[1684] 实施例57

[1685] 2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)



[1687] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例8,反应时间为两天。从190mg (0.51mmol) 源自实施例21A的2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和310mg (1.03mmol) 源自实施例68A的1,3,3-三甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮开始,用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)进一步纯化后,共得到169mg (理论的60%) 标题化合物。

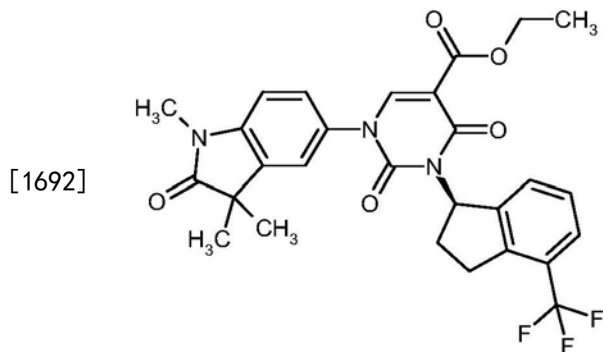
[1688] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.14\text{min}$ ;  $m/z = 542 (M+H)^+$ 。

[1689]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.20–1.25 (m, 3H), 1.29 (s, 6H), 2.38–2.43 (m, 1H), 2.44–2.48 (m, 1H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.03–3.13 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.23–3.29

(m, 1H, 部分被水信号覆盖), 4.18 (q, 2H), 6.33–6.56 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.32–7.45 (m, 2H), 7.45–7.57 (m, 3H), 8.33 (s, 1H)。

[1690] 实施例58

[1691] 2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)



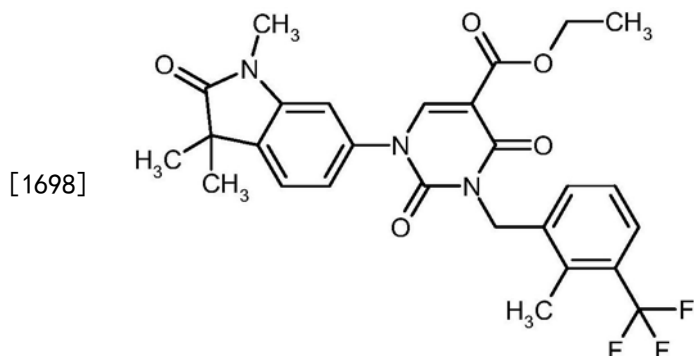
[1693] 在-15℃下,首先将700mg (1.96mmol) 源自实施例59A的化合物、515mg (2.55mmol) 源自实施例14A的(S)-4-三氟甲基茚-1-醇和1.54g (5.88mmol) 三苯基膦加入至20ml THF和20ml DMF中,并逐滴加入1.12ml (5.68mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。将反应混合物在室温下搅拌2小时。对于后处理,将混合物再次冷却至-15℃,与30ml 1N盐酸混合,在室温下搅拌10分钟,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用1N盐酸洗涤两次,用1M碳酸钠溶液洗涤一次,并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用制备型HPLC(方法7)纯化。得到725mg(理论的68%)标题化合物。

[1694] LC-MS(方法5): $R_t=1.18\text{min}$ ;  $m/z=542\text{ (M+H)}^+$ 。

[1695]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm]=1.31 (t, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.37–2.50 (m, 1H), 2.58 (dtd, 1H), 3.08–3.18 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.47 (br. s, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54–6.68 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.16 (br. s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.26–7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[1696] 实施例59

[1697] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1699] 首先将125mg (0.35mmol) 源自实施例64A的2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至3ml DMF中。加入97mg (0.38mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、97mg (0.70mmol) 碳酸钾和6mg (0.04mmol) 碘化钾,并将反应混合物在60℃下搅拌2小时。冷却至室温后,向混合物中加入

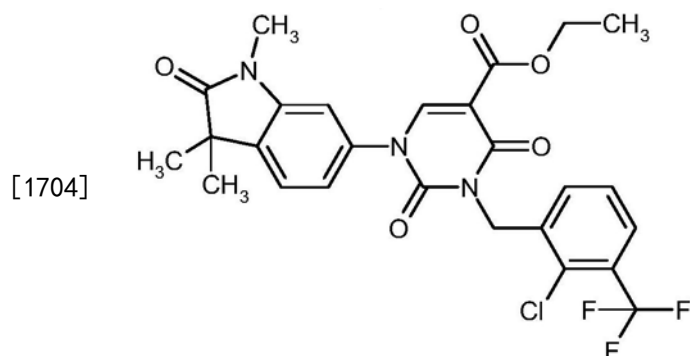
水。滤出沉淀物,用少量水和环己烷洗涤,并在50℃的干燥箱中干燥。得到134mg (纯度90%,理论的65%) 标题化合物。

[1700] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 530 (M+H)^+$ 。

[1701]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.24 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.30 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $2.47 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.14 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.09 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.22 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.27 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.31\text{--}7.41 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.51 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.60 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.47 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1702] 实施例60

[1703] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



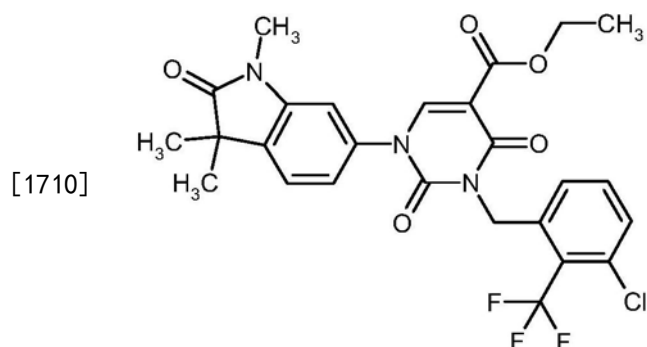
[1705] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例59。从125mg (0.35mmol) 源自实施例64A的2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和105mg (0.38mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到182mg (理论的85%) 标题化合物。

[1706] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 550 (M+H)^+$ 。

[1707]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.24 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.31 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $3.15 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.16 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.22 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.26 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.50\text{--}7.55 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.58 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.80 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.49 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1708] 实施例61

[1709] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1711] 首先将125mg (0.35mmol) 源自实施例64A的2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (3ml) 中。加入161mg (纯度65%, 0.38mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯、96mg (0.70mmol) 碳酸钾和6mg (0.03mmol) 碘化钾。然后,将反应混合物在60℃下搅拌2小时。将冷却至室温的混合物与

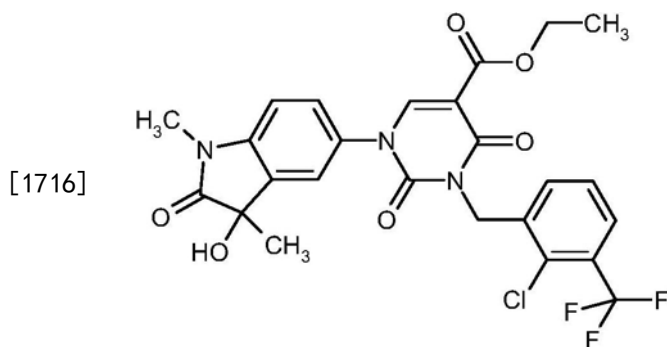
水混合并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物在环己烷/乙酸乙酯中搅拌并抽滤出沉淀的固体,减压干燥。得到133mg (理论的62%) 标题化合物。

[1712] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 550 (M+H)^+$ 。

[1713]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.24 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.30 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $3.15 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.22 (\text{br. s}, 2\text{H})$ ,  $7.21 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.25 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.33 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.51 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.56\text{--}7.68 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $8.50 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1714] 实施例62

[1715] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-羟基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)



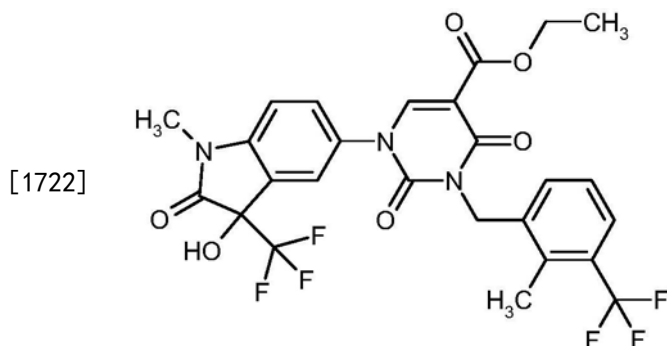
[1717] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1小时。从105mg (0.29mmol) 源自实施例72A的1-(3-羟基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和88mg (0.32mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到133mg (理论的74%) 标题化合物。

[1718] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.98 \text{ min}$ ;  $m/z = 552 (M+H)^+$ 。

[1719]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.41 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.14 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.21 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.14 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $6.13 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.14 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.47\text{--}7.57 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.58\text{--}7.62 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.78\text{--}7.82 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.40 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1720] 实施例63

[1721] 1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)



[1723] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为45分钟。从200mg (0.48mmol) 源自实施例69A的1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和134mg (0.53mmol) 1-(溴甲基)-2-

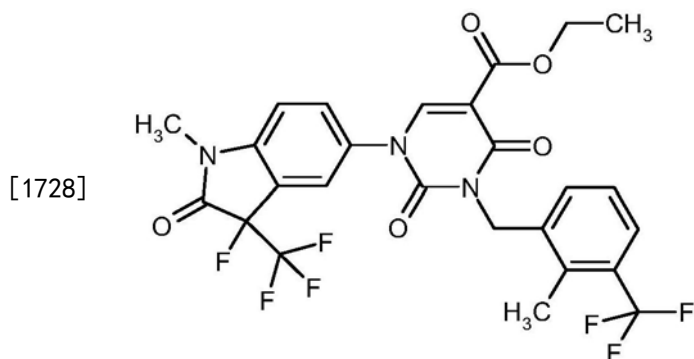
甲基-3-(三氟甲基)苯开始,用HPLC(方法8)进一步纯化后,得到76mg(理论的26%)标题化合物。

[1724] LC-MS(方法5): $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=585\text{ (M+H)}^+$ 。

[1725]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.24\text{ (t, 3H)}$ ,  $2.46\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.22\text{ (s, 3H)}$ ,  $4.21\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.07\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.30\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.35\text{ (t, 1H)}$ ,  $7.41\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.60\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.67\text{--}7.71\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.73\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.92\text{ (s, 1H)}$ ,  $8.40\text{ (s, 1H)}$ 。

[1726] 实施例64

[1727] 1-[3-氟-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



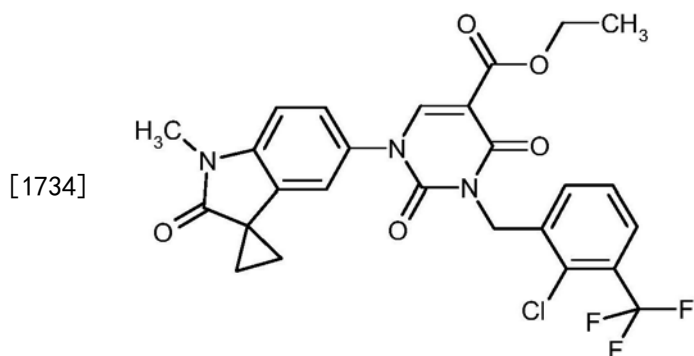
[1729] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为45分钟。从90mg (0.21mmol) 源自实施例73A的1-[3-氟-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和60mg (0.23mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,用HPLC(方法8)进一步纯化后,得到97mg(理论的72%)标题化合物。

[1730] LC-MS(方法5): $R_t=1.24\text{min}$ ;  $m/z=588\text{ (M+H)}^+$ 。

[1731]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.24\text{ (t, 3H)}$ ,  $2.46\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.27\text{ (s, 3H)}$ ,  $4.21\text{ (q, 2H)}$ ,  $5.07\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.32\text{--}7.37\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.38\text{--}7.45\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.60\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.84\text{--}7.88\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.96\text{ (s, 1H)}$ ,  $8.53\text{ (s, 1H)}$ 。

[1732] 实施例65

[1733] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1735] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1小时。从120mg (0.33mmol) 源自实施例63A的1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和101mg (0.37mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲

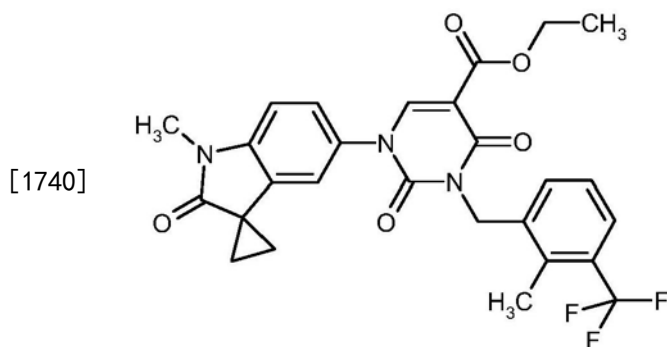
基) 苯开始, 得到177mg (理论的90%) 标题化合物。

[1736] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 548 (M+H)^+$ 。

[1737]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.55-1.60 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.64-1.69 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $3.26 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.14 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.18-7.24 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.44 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.49-7.58 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.78-7.82 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.44 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1738] 实施例66

[1739] 1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



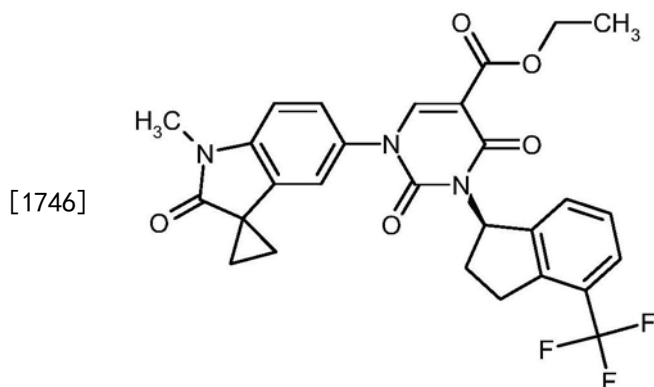
[1741] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为1.5小时。从120mg (0.33mmol) 源自实施例63A的1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和94mg (0.37mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始, 得到140mg (理论的77%) 标题化合物。

[1742] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 528 (M+H)^+$ 。

[1743]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.55-1.60 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.64-1.69 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, \text{部分被DMSO信号覆盖})$ ,  $3.26 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.19 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.07 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.17-7.25 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.32-7.37 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.44 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.57-7.63 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.42 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1744] 实施例67

[1745] 1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



[1747] 在氩气保护和室温下, 首先将8.00g (22.5mmol) 源自实施例63A的1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡咯]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、5.46g (27.0mmol) (1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇 (源自实施例14A) 和10.0g (38.26mmol)



三苯基膦加入至THF/DMF 1:1 (215ml) 中。边搅拌边向混合物逐滴加入7.09ml (36.02mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。1小时后,再加入1.2g (4.51mmol) 三苯基膦和0.89ml (4.51mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。反应混合物在室温下继续搅拌1.5小时。用冰冷却时,将混合物与10ml 1M 盐酸混合,搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用1M盐酸洗涤两次,用饱和碳酸钠溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在100ml MTBE中搅拌并搅拌过夜。滤出所形成的固体并丢弃。滤液在旋转蒸发仪上浓缩。残留物溶于少量二氯甲烷并用快速色谱法(洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯1:2)纯化。得到7.81g (理论的59%,用NMR测定纯度为92%) 标题化合物。

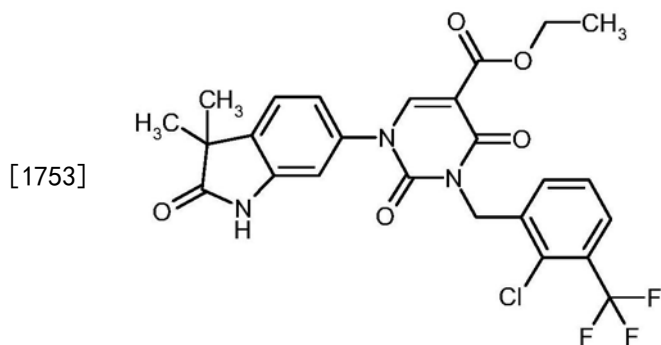
[1748] LC-MS (方法4) :  $R_t = 2.49\text{min}$ ;  $m/z = 540 (M+H)^+$ 。

[1749]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.31 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.54\text{--}1.61 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.69\text{--}1.81 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $2.35\text{--}2.49 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.51\text{--}2.66 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.05\text{--}3.21 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.28 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.39\text{--}3.54 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.28 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $6.54\text{--}6.67 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.80 (\text{br. s}, 1\text{H})$ ,  $6.97 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.19 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.24\text{--}7.36 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.49 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.26 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1750] 比旋光度:  $\alpha_D^{20} = +131.7^\circ$ , (氯仿,  $c = 0.405\text{g}/100\text{ml}$ )。

[1751] 实施例68

[1752] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



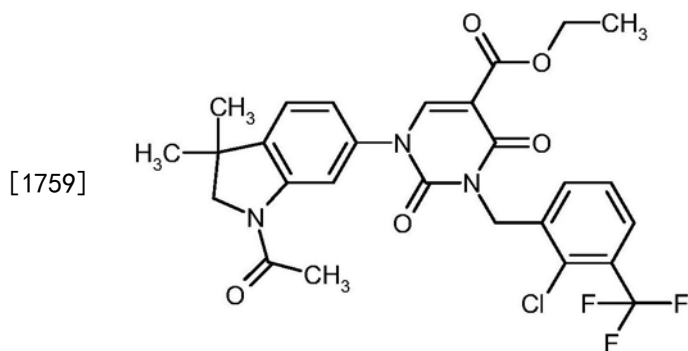
[1754] 向629mg (1.83mmol) 源自实施例65A的1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于10ml DMF中的溶液中加入551mg (2.02mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、506mg (3.66mmol) 碳酸钾和30mg (0.18mmol) 碘化钾,并将混合物在60℃下搅拌1.5小时。对于后处理,将混合物与水混合,抽滤出所形成的沉淀物并用水洗涤。所得粗产物用快速硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇,98:2)纯化。得到371mg (纯度88%,理论的33%) 标题化合物。

[1755] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.11\text{min}$ ; MS (ESIpos) :  $m/z = 536 (M+H)^+$ 。

[1756]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $1.28 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $4.19 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.13 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.04\text{--}7.07 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.11\text{--}7.15 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.44\text{--}7.47 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.48\text{--}7.54 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.59\text{--}7.63 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.77\text{--}7.82 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.47 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $10.61 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1757] 实施例69

[1758] 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



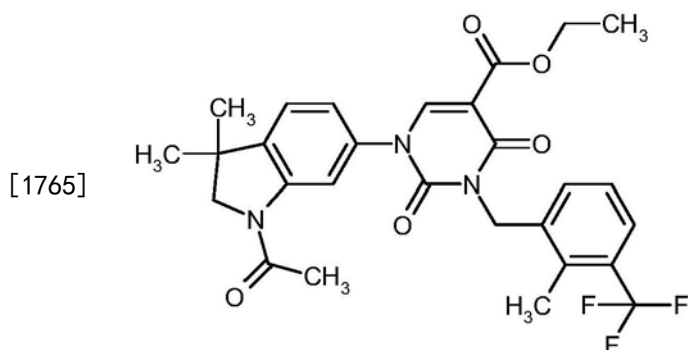
[1760] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从200mg (0.53mmol) 源自实施例66A的1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和162mg (0.59mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到228mg (理论的71%) 标题化合物。

[1761] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.18\text{min}$ ;  $m/z = 564 (M+H)^+$ 。

[1762]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 1.34 (\text{s}, 6\text{H}), 2.18 (\text{s}, 3\text{H}), 3.94 (\text{s}, 2\text{H}), 4.19 (\text{q}, 2\text{H}), 5.12 (\text{s}, 2\text{H}), 7.19 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.40 (\text{d}, 1\text{H}), 7.50 (\text{t}, 1\text{H}), 7.60 (\text{d}, 1\text{H}), 7.79 (\text{d}, 1\text{H}), 8.14 (\text{s}, 1\text{H}), 8.41 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

#### [1763] 实施例70

[1764] 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1766] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从200mg (0.53mmol) 源自实施例66A的1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和149mg (0.59mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到253mg (理论的84%) 标题化合物。

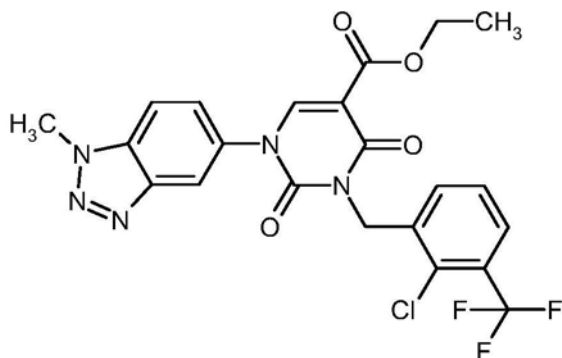
[1767] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.22\text{min}$ ;  $m/z = 544 (M+H)^+$ 。

[1768]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 1.34 (\text{s}, 6\text{H}), 2.18 (\text{s}, 3\text{H}), 2.45 (\text{s}, 3\text{H}), 3.93 (\text{s}, 2\text{H}), 4.19 (\text{q}, 2\text{H}), 5.06 (\text{s}, 2\text{H}), 7.19 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.33 (\text{t}, 1\text{H}), 7.40 (\text{d}, 2\text{H}), 7.59 (\text{d}, 1\text{H}), 8.13 (\text{d}, 1\text{H}), 8.39 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

#### [1769] 实施例71

[1770] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1771]



[1772] 首先将162mg (0.51mmol) 源自实施例74A的1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至6.5ml DMF中。加入155mg (0.56mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯、142mg (1.03mmol) 碳酸钾和9mg (52μmol) 碘化钾,并将反应混合物在60℃下搅拌5小时。冷却至室温后,将水加入至混合物。滤出沉淀物,用少量水和MTBE洗涤,并在50℃的干燥箱中干燥。得到149mg (纯度95%,理论的54%) 标题化合物。

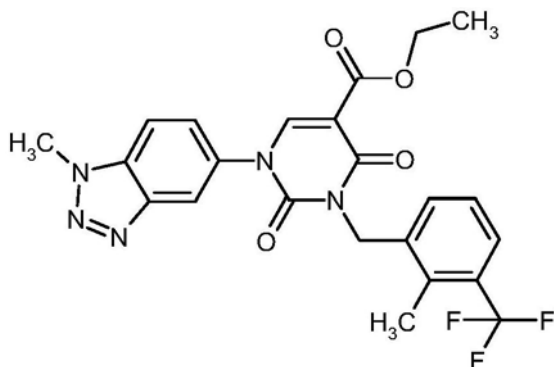
[1773] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.03\text{min}$ ;  $m/z = 508 (M+H)^+$ 。

[1774]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H)。

[1775] 实施例72

[1776] 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1777]



[1778] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例71。从162mg (0.51mmol) 源自实施例74A的1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和143mg (0.56mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到152mg (理论的59%) 标题化合物。

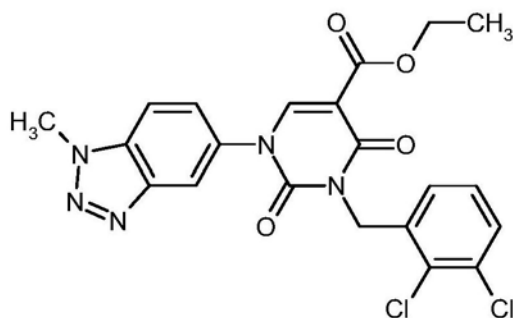
[1779] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 488 (M+H)^+$ 。

[1780]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32-8.34 (m, 1H), 8.58 (s, 1H)。

[1781] 实施例73

[1782] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1783]



[1784] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例71。从162mg (0.51mmol) 源自实施例74A的1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和136mg (0.56mmol) 2,3-二氯溴化苄开始,得到188mg (理论的74%) 标题化合物。

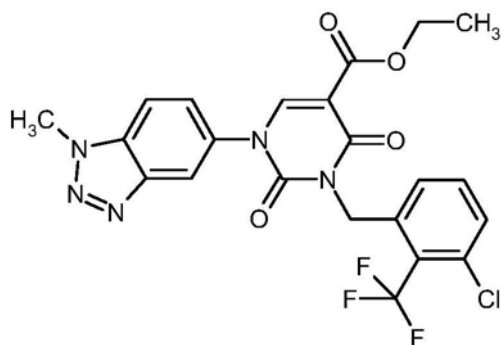
[1785] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.99\text{min}$ ;  $m/z = 474 (M+H)^+$ 。

[1786]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H)。

[1787] 实施例74

[1788] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1789]



[1790] 首先将162mg (0.51mmol) 源自实施例74A的1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (6ml) 中,并加入238mg (纯度65%, 0.56mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯、142mg (1.03mmol) 碳酸钾和8mg (0.05mmol) 碘化钾。然后,将反应混合物在60℃下搅拌5小时。将冷却至室温的混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物在环己烷/乙酸乙酯中搅拌,抽滤出沉淀的固体并减压干燥。得到115mg (理论的43%) 标题化合物。

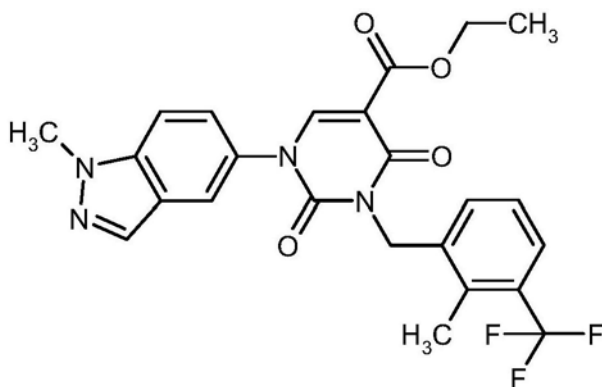
[1791] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 508 (M+H)^+$ 。

[1792]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.37 (s, 3H), 5.23 (br. s, 2H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.70-7.75 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H)。

[1793] 实施例75

[1794] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1795]



[1796] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从200mg (0.63mmol) 源自实施例75A的1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和177mg (0.70mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到254mg (理论的80%) 标题化合物。

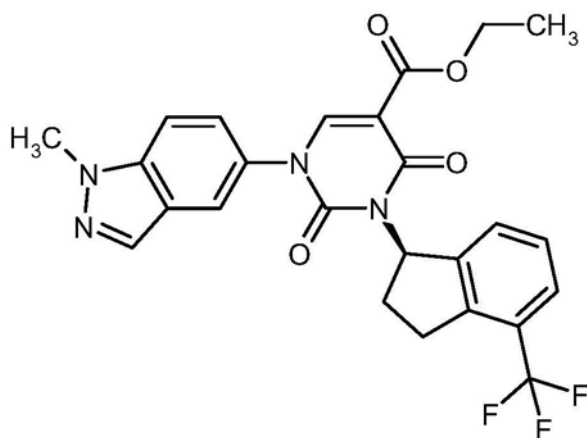
[1797] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 487 (M+H)^+$ 。

[1798]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.49 (s, 1H)。

[1799] 实施例76

[1800] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)

[1801]



[1802] 在氩气环境下,首先将200mg (0.63mmol) 源自实施例75A的1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和500mg (1.90mmol) 三苯基膦加入至THF/DMF 1:1 (8.4ml) 中并冷却至 $-30^\circ\text{C}$ 。逐滴加入257mg (1.27mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯和154mg (0.76mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇于1ml THF中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。对于后处理,将反应混合物冷却至 $-40^\circ\text{C}$ ,与1M盐酸混合,升温至室温并用乙酸乙酯萃取。有机相依次用1M盐酸洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物用HPLC (方法8) 纯化。得到142mg (理论的43%) 标题化合物。

[1803] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 499 (M+H)^+$ 。

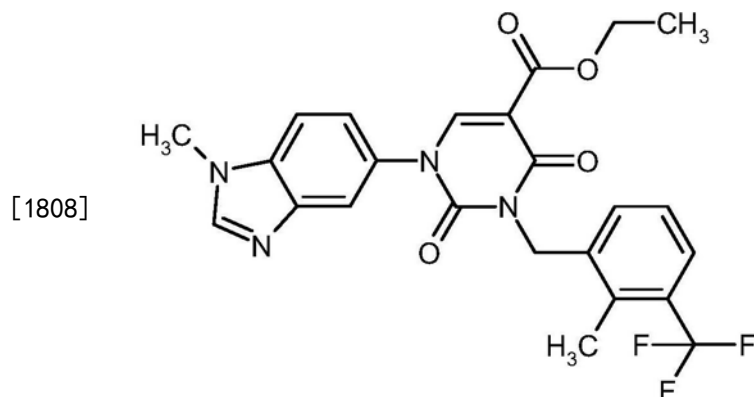
[1804]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.40-2.52 (m, 1H), 2.53-2.61 (m,

<sup>1</sup>H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.45-3.58 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.35 (q, 2H), 6.61-6.77 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H, 部分被CDCl<sub>3</sub>信号覆盖), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[1805] 比旋光度: $\alpha_D^{20}=+146.6^\circ$ , (氯仿,  $c=0.405\text{g}/100\text{ml}$ )。

[1806] 实施例77

[1807] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



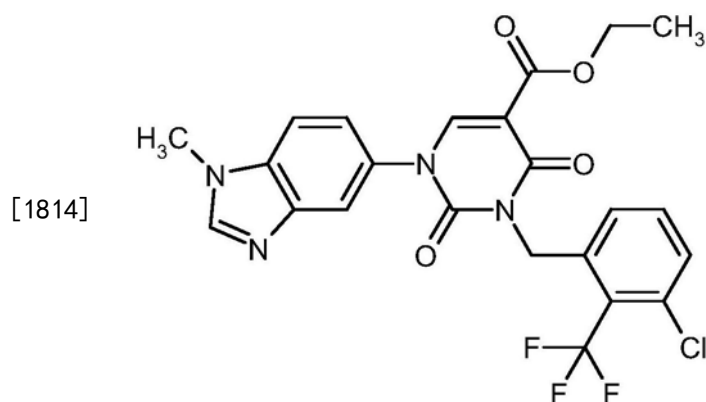
[1809] 首先将1.00g (3.18mmol) 源自实施例76A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (8ml) 中, 并加入886mg (3.50mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、879mg (6.36mmol) 碳酸钾和53mg (0.32mmol) 碘化钾。然后, 将反应混合物在60℃下搅拌5小时。将冷却至室温的混合物与水混合, 抽滤出沉淀物, 用水和乙醇/MTBE洗涤, 在50℃下减压干燥。得到1.06g (理论的68%) 标题化合物。

[1810] LC-MS (方法1):  $R_t=0.93\text{min}$ ;  $m/z=487 (M+H)^+$ 。

[1811] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32-7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[1812] 实施例78

[1813] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1815] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例77。从200mg (0.63mmol) 源自实施例76A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和295mg (纯度65%, 0.70mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯开始, 得到82mg (理论的26%) 标题化

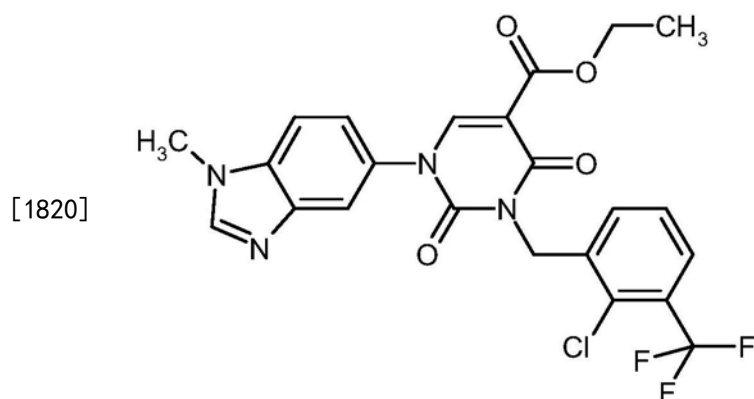
合物。

[1816] LC-MS (方法1):  $R_t=0.97\text{min}$ ;  $m/z=507 (M+H)^+$ 。

[1817]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 3.89 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{q}, 2\text{H}), 5.23 (\text{s}, 2\text{H}), 7.36 (\text{d}, 1\text{H}), 7.41-7.46 (\text{m}, 1\text{H}), 7.57-7.67 (\text{m}, 2\text{H}), 7.70 (\text{d}, 1\text{H}), 7.87 (\text{d}, 1\text{H}), 8.32 (\text{s}, 1\text{H}), 8.49 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1818] 实施例79

[1819] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



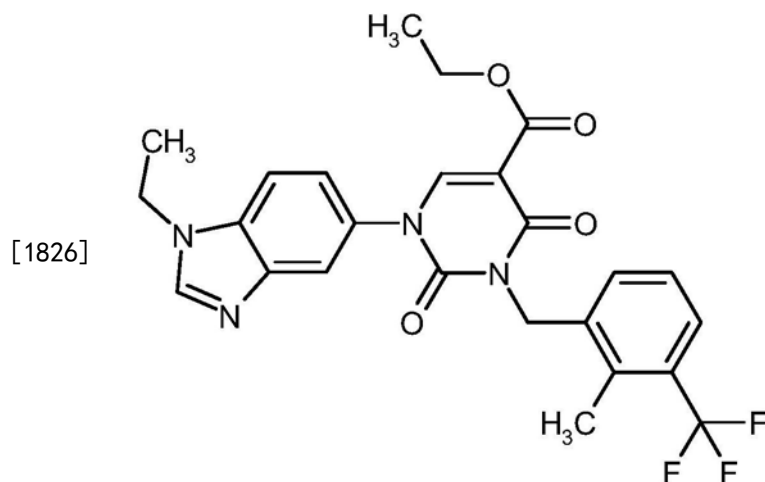
[1821] 标题化合物的制备类似于实施例77。从200mg (0.63mmol) 源自实施例76A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和191mg (0.70mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,经制备型HPLC (方法8) 进一步纯化后,得到153g (理论的47%) 标题化合物。

[1822] LC-MS (方法1):  $R_t=0.97\text{min}$ ;  $m/z=507 (M+H)^+$ 。

[1823]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 3.89 (\text{s}, 3\text{H}), 4.20 (\text{q}, 2\text{H}), 5.16 (\text{s}, 2\text{H}), 7.44 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.50-7.56 (\text{m}, 1\text{H}), 7.59-7.63 (\text{m}, 1\text{H}), 7.71 (\text{d}, 1\text{H}), 7.78-7.83 (\text{m}, 1\text{H}), 7.88 (\text{d}, 1\text{H}), 8.33 (\text{s}, 1\text{H}), 8.49 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1824] 实施例80

[1825] 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1827] 首先将122.5mg (0.37mmol) 源自实施例46A的1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,

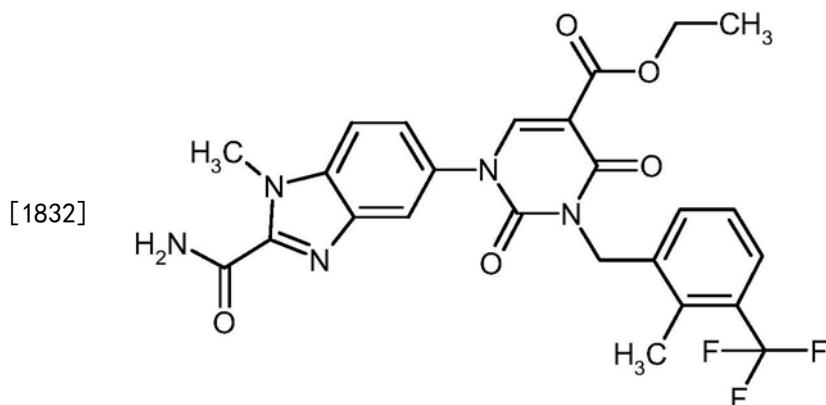
4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和103mg (0.41mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯加入至DMF(4ml)中,并加入103mg (0.74mmol)碳酸钾和6mg (0.04mmol)碘化钾。将反应混合物在60℃下搅拌5小时,然后降温至室温并与水混合。抽滤出沉淀物,用水和MTBE洗涤,然后在50℃下减压干燥过夜。得到38mg (理论的19%)标题化合物。

[1828] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.97\text{min}$ ;  $m/z = 501 (M+H)^+$ 。

[1829]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.43 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.33 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.31-7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[1830] 实施例81

[1831] 1-(2-氨基甲酰基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1833] 首先将158mg (0.44mmol) 源自实施例81A的1-(2-氨基甲酰基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF(3ml)中,并加入123mg (0.48mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯、122mg (0.88mmol)碳酸钾和7mg (0.04mmol)碘化钾。反应混合物在80℃下搅拌1小时。将冷却的混合物与水混合,滤出沉淀的固体并用水洗涤。滤液用二氯甲烷萃取两次,有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物与之前分离的固体合并并用制备型HPLC (方法8) 纯化。得到131mg (理论的54%) 标题化合物。

[1834] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.98\text{min}$ ;  $m/z = 530 (M+H)^+$ 。

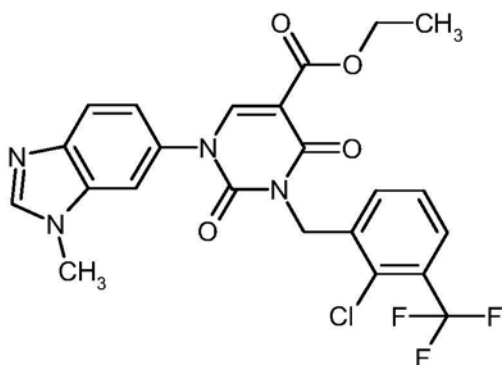
[1835]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 4.16 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.32 (br. s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

[1836] 实施例82

[1837] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1838]



[1839] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例80。反应时间为1小时。从150mg (0.47mmol) 源自实施例82A的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和143mg (0.52mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)进一步纯化后,得到110mg (理论的44%) 标题化合物。

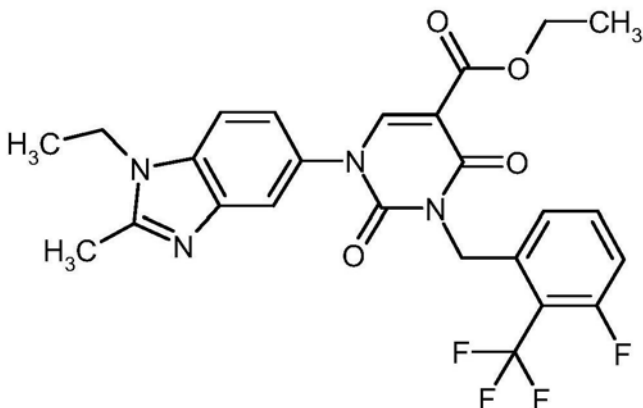
[1840] LC-MS (方法1):  $R_t=0.92\text{min}$ ;  $m/z=507\text{ (M+H)}^+$ 。

[1841]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 3.87\text{ (s, 3H)}, 4.20\text{ (q, 2H)}, 5.17\text{ (s, 2H)}, 7.37\text{ (dd, 1H)}, 7.54\text{ (t, 1H)}, 7.61\text{ (d, 1H)}, 7.77\text{ (d, 1H)}, 7.81\text{ (d, 1H)}, 7.84\text{ (d, 1H)}, 8.34\text{ (s, 1H)}, 8.52\text{ (s, 1H)}$ 。

[1842] 实施例83

[1843] 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1844]



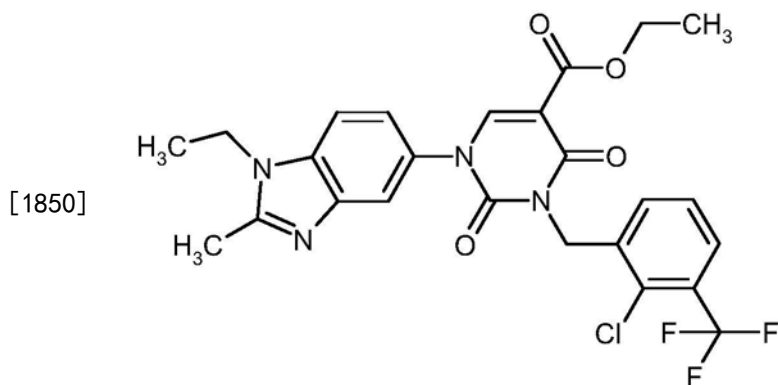
[1845] 将200mg (0.58mmol) 源自实施例117A的1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至DMF (7ml) 中并加入165mg (0.64mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯、161mg (1.17mmol) 碳酸钾和10mg (0.06mmol) 碘化钾。将反应混合物在60℃下搅拌5小时。将冷却的混合物与水混合,滤出沉淀的固体并用水洗涤。所述固体溶解在二氯甲烷中并用快速硅胶色谱法(二氯甲烷/甲醇,30:1)纯化。得到153mg (理论的50%) 标题化合物。

[1846] LC-MS (方法1):  $R_t=0.85\text{min}$ ;  $m/z=519\text{ (M+H)}^+$ 。

[1847]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.22\text{ (t, 3H)}, 1.32\text{ (t, 3H)}, 2.58\text{ (s, 3H)}, 4.19\text{ (q, 2H)}, 4.28\text{ (q, 2H)}, 5.21\text{ (s, 2H)}, 7.22\text{ (d, 1H)}, 7.33\text{ (d, 1H)}, 7.41\text{ (t, 1H)}, 7.61-7.70\text{ (m, 2H)}, 7.70-7.75\text{ (m, 1H)}, 8.44-8.50\text{ (m, 1H)}$ 。

[1848] 实施例84

[1849] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



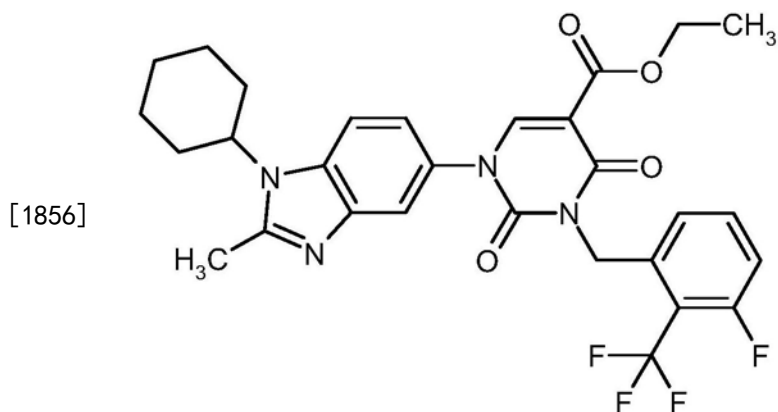
[1851] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例83。从200mg (0.58mmol) 源自实施例117A的1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和175mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到114mg (理论的36%) 标题化合物。

[1852] LC-MS (方法1):  $R_t=0.89\text{min}$ ;  $m/z=535\text{ (M+H)}^+$ 。

[1853]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.31 (t, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.27 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)。

[1854] 实施例85

[1855] 1-(1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1857] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例83。从200mg (0.50mmol) 源自实施例118A的1-(1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和142mg (0.55mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到90mg (理论的30%) 标题化合物。

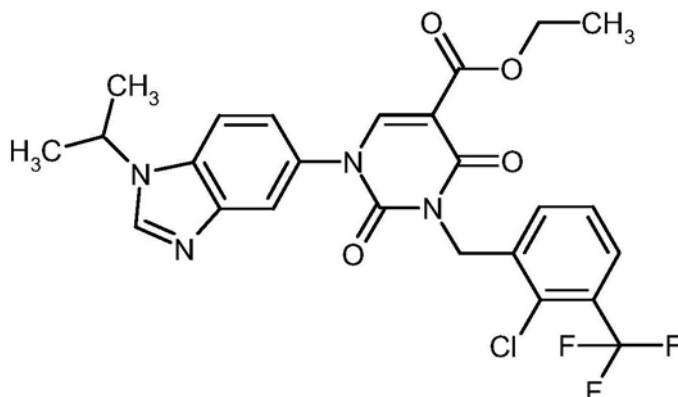
[1858] LC-MS (方法1):  $R_t=1.05\text{min}$ ;  $m/z=573\text{ (M+H)}^+$ 。

[1859]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.34-1.57 (m, 3H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 4H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 4.26-4.37 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.47 (s, 1H)。

## [1860] 实施例86

[1861] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1862]



[1863] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例83。从200mg (0.58mmol) 源自实施例51A的1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和175mg (0.64mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇50:1)纯化后,得到64mg (理论的19%) 标题化合物。

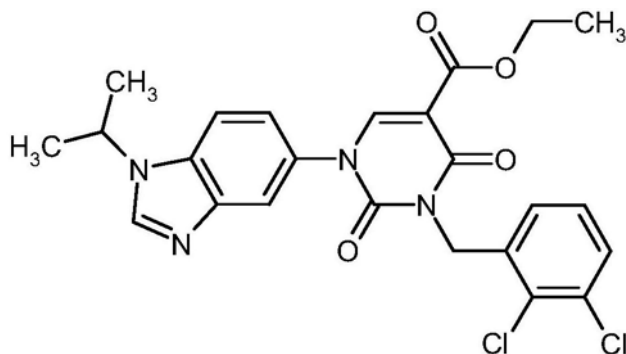
[1864] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.05\text{min}$ ;  $m/z = 535 (M+H)^+$ 。

[1865]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

## [1866] 实施例87

[1867] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[1868]



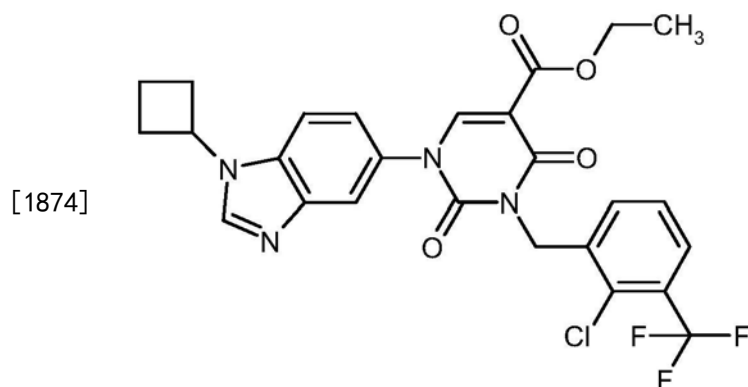
[1869] 标题化合物的制备类似于实施例83。从200mg (0.58mmol) 源自实施例51A的1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯和154mg (0.64mmol) 1-(溴甲基)-2,3-二氯苯开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇50:1)纯化后,得到83mg (理论的28%) 标题化合物。

[1870] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 501 (M+H)^+$ 。

[1871]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.56 (d, 6H), 4.19 (q, 2H), 4.82 (spt, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.49 (s, 2H)。

## [1872] 实施例88

[1873] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



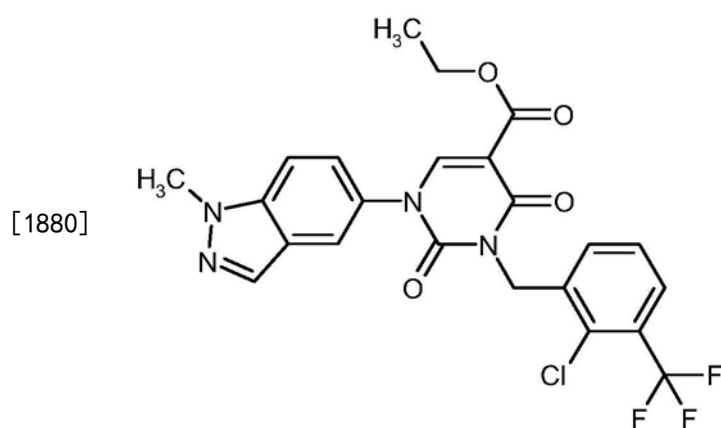
[1875] 标题化合物的制备类似于实施例83,使用200mg (0.56mmol) 源自实施例41A的1-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和169mg (0.62mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯进行。对于后处理,反应混合物与水混合,并抽滤出沉淀物,用水和MTBE洗涤,并在50℃下减压干燥过夜。固体用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇70:1)纯化。将含有产物的级分浓缩,并将残留物在乙醇中搅拌萃取,过滤除去,用乙醇洗涤并在高真空下干燥。得到141mg (理论的42%) 标题化合物。

[1876] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06 \text{ min}$ ;  $m/z = 547 (M+H)^+$ 。

[1877]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.56 (s, 4H, partly concealed by DMSO signal), 4.20 (q, 2H), 5.04 (quin, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.55 (s, 1H)。

## [1878] 实施例89

[1879] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



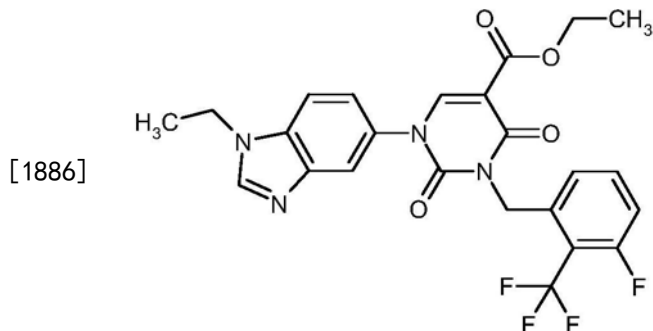
[1881] 标题化合物的制备与纯化类似于实施例80。从200mg (0.63mmol) 源自实施例75A的1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和191mg (0.70mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到228mg (理论的67%) 标题化合物。

[1882] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11 \text{ min}$ ;  $m/z = 507 (M+H)^+$ 。

[1883]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H) , 4.10 (s, 3H) , 4.20 (q, 2H) , 5.16 (s, 2H) , 7.49–7.57 (m, 2H) , 7.62 (d, 1H) , 7.74–7.84 (m, 2H) , 7.98 (d, 1H) , 8.18 (s, 1H) , 8.52 (s, 1H) 。

[1884] 实施例90

[1885] 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



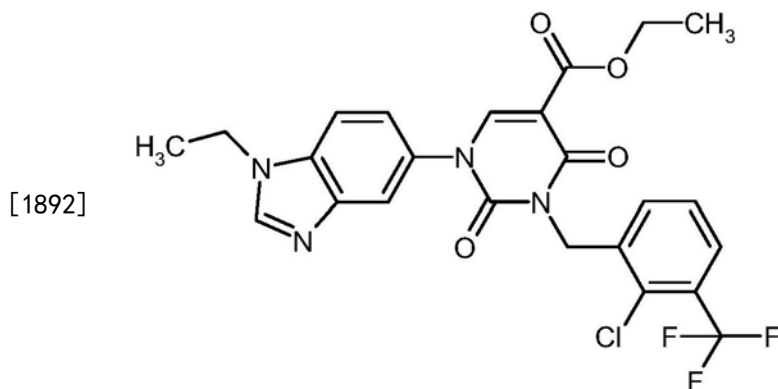
[1887] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从122.5mg (0.37mmol) 源自实施例46A的1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和105mg (0.41mmol) 1-(溴甲基)-3-氟-2-(三氟甲基)苯开始,得到73mg (理论的35%) 标题化合物。

[1888] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.92min;  $m/z$  = 505 (M+H) $^+$ 。

[1889]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 1.43 (t, 3H) , 4.20 (q, 2H) , 4.33 (q, 2H) , 5.21 (br. s, 2H) , 7.22 (d, 1H) , 7.36–7.46 (m, 2H) , 7.67 (q, 1H) , 7.76 (d, 1H) , 7.84–7.90 (m, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 8.51 (s, 1H) 。

[1890] 实施例91

[1891] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1893] 标题化合物的制备类似于实施例80。从122.5mg (0.37mmol) 源自实施例46A的1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和112mg (0.41mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇30:1)进一步纯化后,得到52mg (理论的27%) 标题化合物。

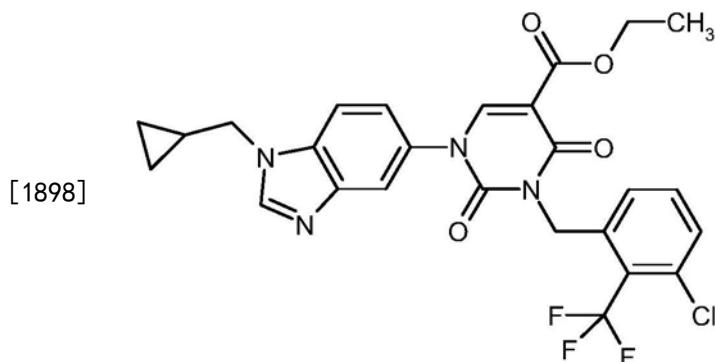
[1894] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 1.01min;  $m/z$  = 521 (M+H) $^+$ 。

[1895]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 1.43 (t, 3H) , 4.20 (q, 2H) , 4.34 (q, 2H) , 5.16 (s, 2H) , 7.43 (dd, 1H) , 7.53 (t, 1H) , 7.61 (d, 1H) , 7.76 (d, 1H) , 7.81 (d, 1H) ,

7.88 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.50 (s, 1H)。

[1896] 实施例92

[1897] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



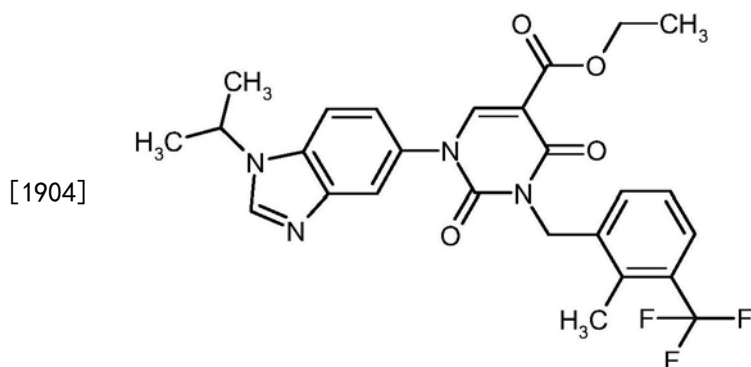
[1899] 首先将200mg (0.56mmol) 源自实施例56A的1-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至7.1ml DMF中。加入156mg (1.13mmol) 碳酸钾、9mg (0.05mmol) 碘化钾和261mg (纯度65%, 0.62mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苄基并将混合物在60℃下加热5小时。将冷却的反应混合物与水混合,用乙酸乙酯萃取两次,有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物在乙醇中搅拌,抽滤出沉淀的固体并在高真空泵下干燥。得到137mg (理论的44%) 标题化合物。将滤液浓缩并将残留物用快速色谱法(二氯甲烷/甲醇50:1)纯化。因此,可能得到另外的56mg 标题化合物(总产率为理论的61%)。

[1900] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.29\text{min}$ ;  $m/z = 547 (M+H)^+$ 。

[1901]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.40-0.48 (m, 2H), 0.51-0.58 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.27-1.37 (m, 1H), 4.14-4.24 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H)。

[1902] 实施例93

[1903] 1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



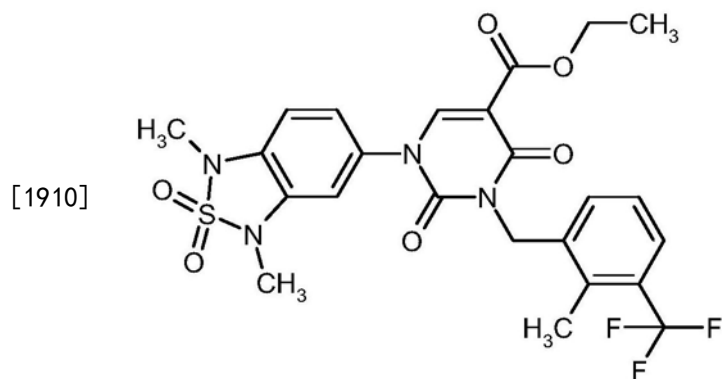
[1905] 标题化合物的制备类似于实施例80。从200mg (0.58mmol) 源自实施例51A的1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和162mg (0.64mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苄基开始,经快速色谱法(二氯甲烷/甲醇50:1)进一步纯化后,得到90mg (理论的29%) 标题化合物。

[1906] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.04\text{min}$ ;  $m/z = 515 (M+H)^+$ 。

[1907]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.56 (\text{d}, 6\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.19 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $4.82 (\text{spt}, 1\text{H})$ ,  $5.09 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.32-7.46 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.60 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.80 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.89 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.48 (\text{d}, 2\text{H})$ 。

[1908] 实施例94

[1909] 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



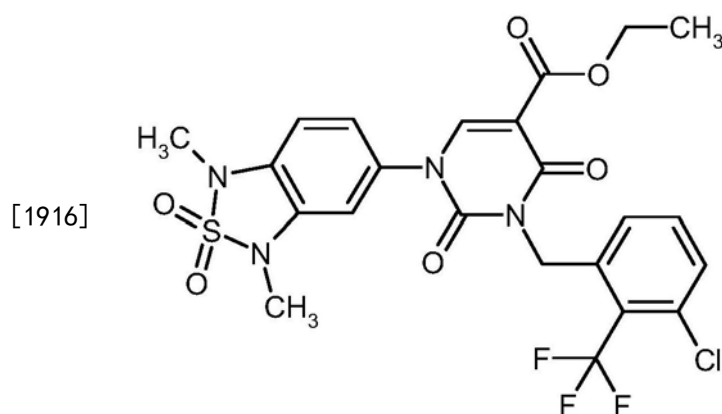
[1911] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从160mg (0.42mmol) 源自实施例87A的1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和117mg (0.46mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到195mg (理论的84%) 标题化合物。

[1912] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 553 (M+H)^+$ 。

[1913]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.26 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.30 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.08 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.15 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.23 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.29 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.31-7.39 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.58-7.63 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.45 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1914] 实施例95

[1915] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1917] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为2小时。从160mg (0.42mmol) 源自实施例87A的1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和194mg (纯度65%, 0.46mmol) 1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯 (其制备: 参见W02004/52858, 第149页, 实施例176) 开始,经快速色谱法 (二氯

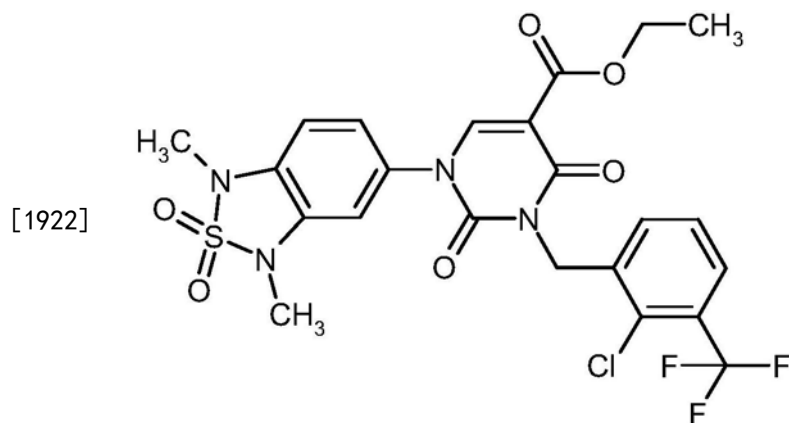
甲烷/甲醇250:1)进一步纯化,得到120mg (理论的50%)标题化合物。

[1918] LC-MS (方法1):  $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=573\text{ (M+H)}^+$ 。

[1919]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 3.27\text{ (s, 3H)}, 3.30\text{ (s, 3H)}, 4.20\text{ (q, 2H)}, 5.21\text{ (br. s, 2H)}, 7.17\text{ (d, 1H)}, 7.21\text{ (dd, 1H)}, 7.26\text{ (d, 1H)}, 7.32\text{ (d, 1H)}, 7.56-7.67\text{ (m, 2H)}, 8.49\text{ (s, 1H)}$ 。

[1920] 实施例96

[1921] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



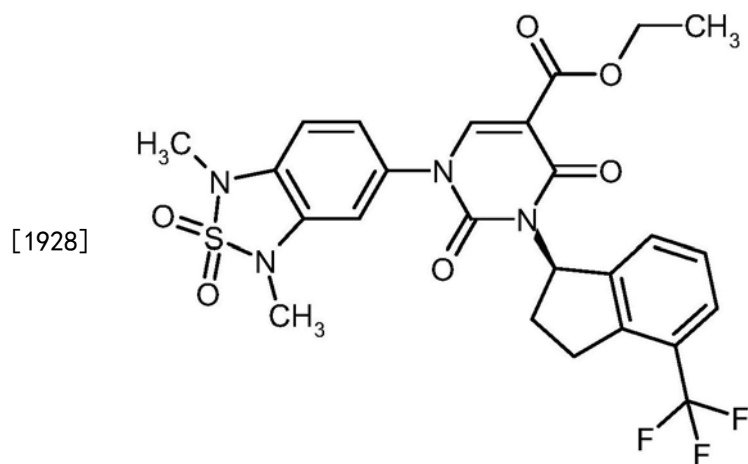
[1923] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从160mg (0.42mmol) 源自实施例87A的1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和126mg (0.46mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,得到167mg (理论的69%)标题化合物。

[1924] LC-MS (方法1):  $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=573\text{ (M+H)}^+$ 。

[1925]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 3.27\text{ (s, 3H)}, 3.31\text{ (s, 3H)}, 4.20\text{ (q, 2H)}, 5.15\text{ (s, 2H)}, 7.16\text{ (d, 1H)}, 7.22\text{ (dd, 1H)}, 7.27\text{ (d, 1H)}, 7.49-7.60\text{ (m, 2H)}, 7.80\text{ (d, 1H)}, 8.48\text{ (s, 1H)}$ 。

[1926] 实施例97

[1927] 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)





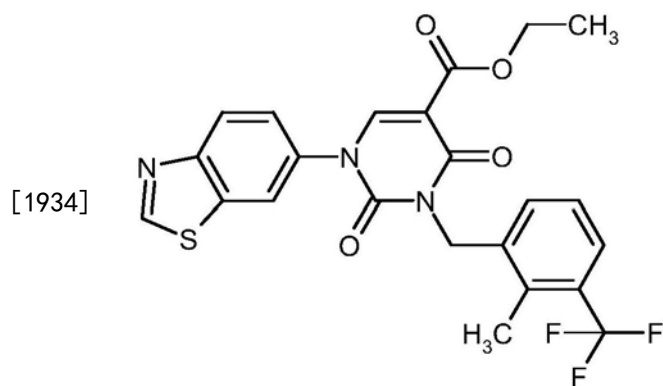
[1929] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例42(方法A)。从200mg (0.52mmol) 源自实施例87A的1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和127mg (0.63mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)苄-1-醇开始,得到149mg(理论的50%)标题化合物。

[1930] LC-MS(方法1): $R_t=1.15\text{min}$ ;  $m/z=565\text{ (M+H)}^+$ 。

[1931]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.31-6.59 (m, 1H), 7.09-7.31 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[1932] 实施例98

[1933] 1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



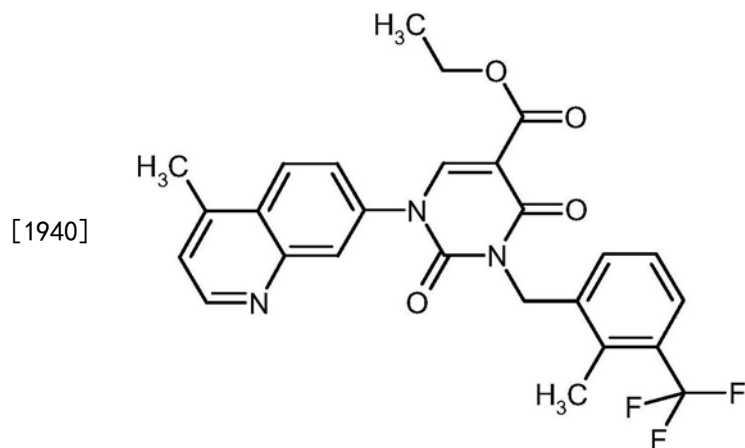
[1935] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例80。从200mg (0.63mmol) 源自实施例88A的1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和175mg (0.69mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苄开始,得到204mg(理论的65%)标题化合物。

[1936] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=490\text{ (M+H)}^+$ 。

[1937]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.54 (s, 1H)。

[1938] 实施例99

[1939] 1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



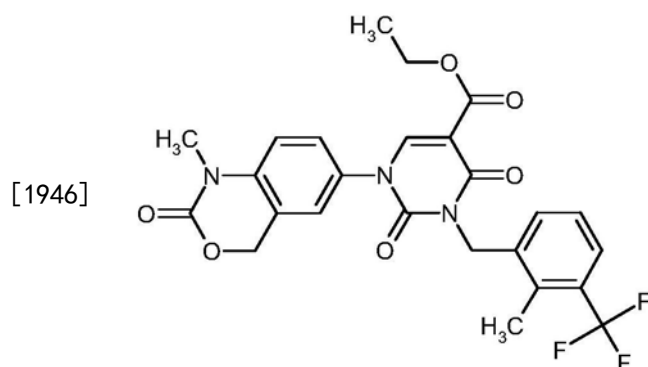
[1941] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例80。从200mg (0.61mmol) 源自实施例93A的1-(4-甲基喹啉-7-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和171mg (0.67mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到230mg (理论的75%) 标题化合物。

[1942] LC-MS (方法1):  $R_t=1.13\text{min}$ ;  $m/z=498\text{ (M+H)}^+$ 。

[1943]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.24\text{ (t, 3H)}, 2.47\text{ (s, 3H)}, 2.74\text{ (s, 3H)}, 4.21\text{ (q, 2H)}, 5.11\text{ (s, 2H)}, 7.33-7.39\text{ (m, 1H)}, 7.43-7.47\text{ (m, 1H)}, 7.48-7.51\text{ (m, 1H)}, 7.59-7.63\text{ (m, 1H)}, 7.77-7.81\text{ (m, 1H)}, 8.22-8.27\text{ (m, 2H)}, 8.62\text{ (s, 1H)}, 8.85\text{ (d, 1H)}$ 。

[1944] 实施例100

[1945] 1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



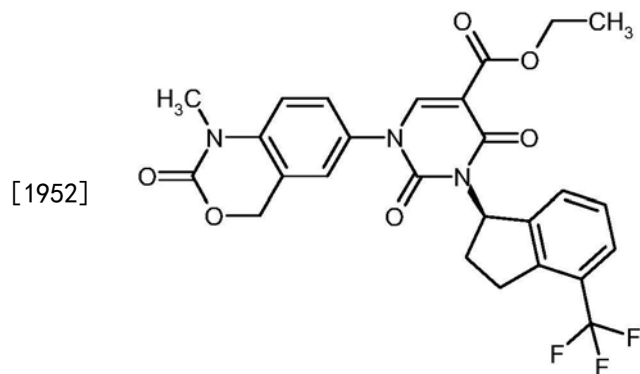
[1947] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。反应时间为约16小时。从200mg (0.57mmol) 源自实施例92A的1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和161mg (0.63mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到255mg (理论的85%) 标题化合物。

[1948] LC-MS (方法1):  $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=518\text{ (M+H)}^+$ 。

[1949]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.23\text{ (t, 3H)}, 2.46\text{ (s, 3H)}, 3.30\text{ (s, 部分被水信号覆盖)}, 4.20\text{ (q, 2H)}, 5.07\text{ (s, 2H)}, 5.30\text{ (s, 2H)}, 7.24\text{ (d, 1H)}, 7.30-7.41\text{ (m, 2H)}, 7.47\text{ (d, 1H)}, 7.54-7.62\text{ (m, 2H)}, 8.44\text{ (s, 1H)}$ 。

[1950] 实施例101

[1951] 1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



[1953] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例67。从200mg (0.56mmol) 源自实施例92A的1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-

5-羧酸乙酯和140mg (0.69mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇开始,通过HPLC(方法8)纯化后,得到160mg(理论的51%)标题化合物。

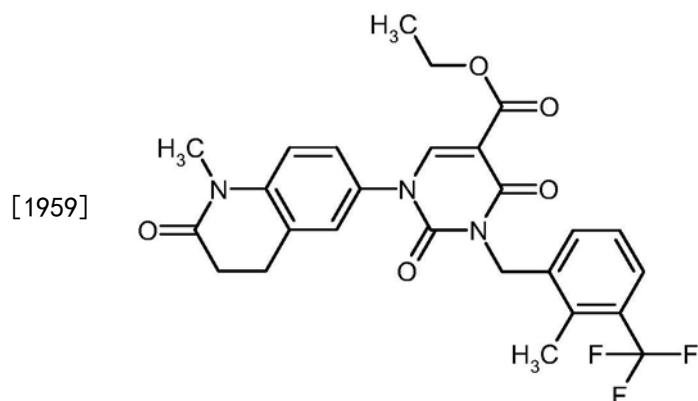
[1954] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=530\text{ (M+H)}^+$ 。

[1955]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.53-2.60 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.45-3.58 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.61-6.73 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (d, 3H, 部分被 $\text{CHCl}_3$ 信号覆盖), 7.47 (d, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H)。

[1956] 比旋光度: $\alpha_D^{20}=+124.4^\circ$ , (氯仿,  $c=0.360\text{g}/100\text{ml}$ )。

[1957] 实施例102

[1958] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



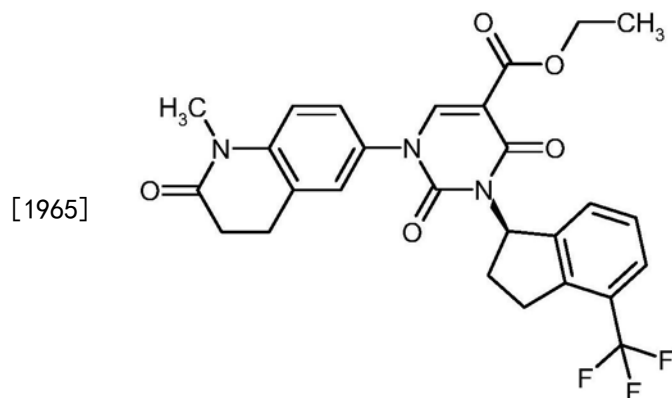
[1960] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例80。从200mg (0.58mmol) 源自实施例91A的1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和162mg (0.64mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,得到267mg(理论的89%)标题化合物。

[1961] LC-MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$ ;  $m/z=516\text{ (M+H)}^+$ 。

[1962]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (s, 1H)。

[1963] 实施例103

[1964] 1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)



[1966] 在氩气环境下,首先将200mg (0.58mmol) 源自实施例91A的1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和475mg (1.81mmol) 三苯基膦加入至THF/DMF 1:1 (7.6ml) 中。逐滴加入235mg (1.16mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,然后加入141mg (0.69mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇。将反应混合物在室温下搅拌16小时。对于后处理,将混合物与1M盐酸混合,用乙酸乙酯稀释并分离所形成的相。有机相依次用1M盐酸洗涤两次,用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物通过制备型HPLC (方法8) 纯化。得到125mg (理论的40%) 标题化合物。

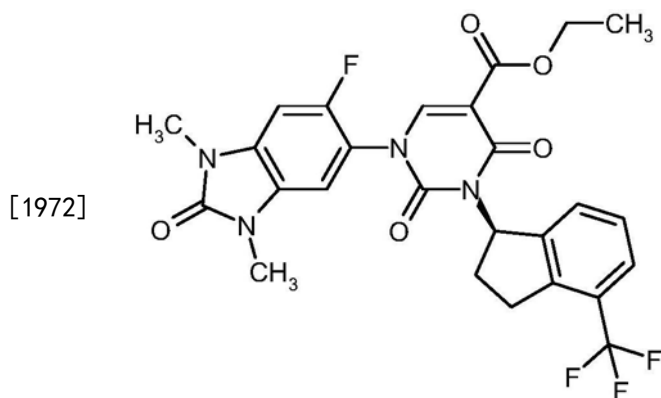
[1967] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 528 (M+H)^+$ 。

[1968]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H, 部分被DMSO信号覆盖), 2.67 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 3.08-3.19 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 6.62-6.74 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 8.29 (s, 1H)。

[1969] 比旋光度:  $\alpha_D^{20} = +128.5^\circ$ , (氯仿,  $c = 0.415\text{g}/100\text{ml}$ )。

#### [1970] 实施例104

[1971] 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)



[1973] 在氩气环境下,首先将200mg (0.55mmol) 源自实施例95A的1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和434mg (1.66mmol) 三苯基膦加入至THF/DMF 1:1 (7.3ml) 中并冷却至 $-30^\circ\text{C}$ 。逐滴加入218 $\mu\text{l}$  (1.10mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯和134mg (0.66mmol) 源自实施例14A的(1S)-4-(三氟甲基)茚-1-醇于3ml THF中的溶液。将反应混合物升温至室温并在室温下搅拌30min。对于后处理,将反应混合物冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,与5ml 1M盐酸混合,然后在室温下用乙酸乙酯萃取。有机相依次用1M盐酸洗涤两次,用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥并浓缩。残留物在乙醇中搅拌萃取,抽滤出沉淀的固体并丢弃。滤液在旋转蒸发仪上浓缩,溶于少量二氯甲烷中,并用快速色谱法(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇120:1 $\rightarrow$ 20:1)的纯化。所得产物在高真空下干燥,然后在10ml 环己烷/乙酸乙酯1:1中搅拌。滤出固体并在高真空下干燥。得到146mg (理论的47%) 标题化合物。

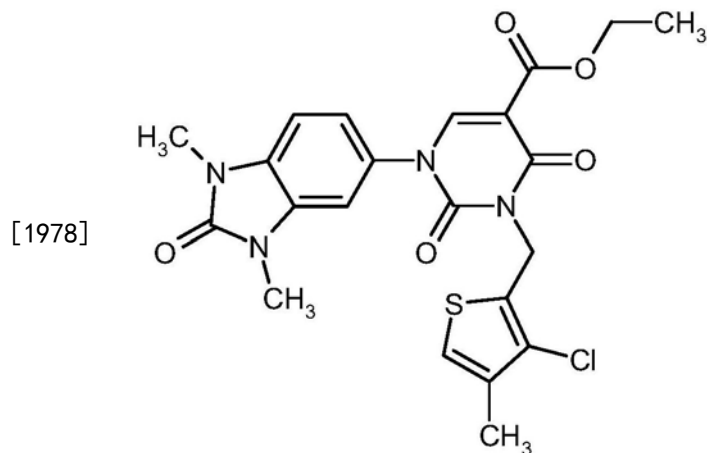
[1974] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 547 (M+H)^+$ 。

[1975]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.30-2.42 (m, 1H), 2.52-2.53 (m,

1H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 6.37-6.57 (m, 1H), 7.33-7.50 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[1976] 实施例105

[1977] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



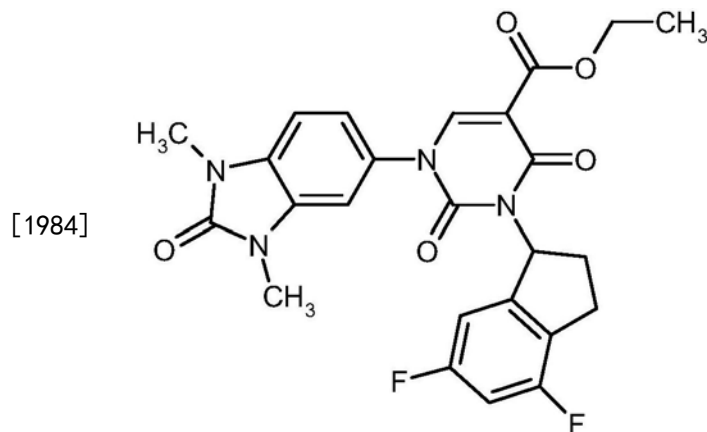
[1979] 将45 $\mu$ l (0.23mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯逐滴加入至如下溶液中,所述溶液为在氩气环境、室温下首先于2ml无水THF中加入33mg (0.20mmol) 源自实施例96A的(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲醇和74mg (0.28mmol)。5min后,加入65mg (0.18mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯并将反应混合物在室温下搅拌过夜。对于后处理,加入3滴1N盐酸并将全部反应混合物用制备型HPLC(方法8)分离。含有产物的级分在旋转蒸发仪上浓缩并将残留物在乙醚中搅拌。抽滤出固体并在高真空下干燥。得到26mg(理论的26%)标题化合物。

[1980] LC-MS(方法1): $R_t=1.00\text{min}$ ;  $m/z=489\text{ (M+H)}^+$ 。

[1981]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.12 (s., 3H), 3.30 (s., 3H, 部分被水信号覆盖), 3.37 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.19 (s., 2H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

[1982] 实施例106

[1983] 3-(4,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



[1985] 将229 $\mu$ l (1.16mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯逐滴加入至如下溶液中,所述溶液为在

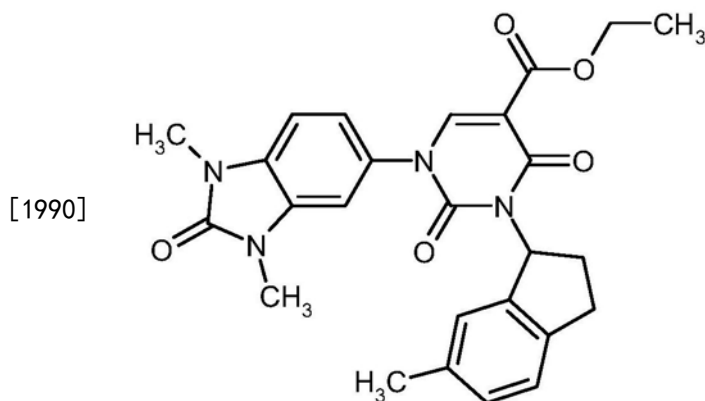
氩气、-40℃下首先于16ml THF/DMF 1:1中加入200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和457mg (1.74mmol) 三苯基膦。加入128mg (1.16mmol) 源自实施例97A的4,6-二氟苊-1-醇。反应混合物升温至室温并继续搅拌过夜。对于后处理,用冰冷却时,加入5ml 1N盐酸,将混合物继续搅拌15min,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用1N盐酸洗涤两次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次,然后用饱和氯化钠溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用制备型HPLC(方法8)纯化。得到178mg(理论的61%)标题化合物。

[1986] LC-MS(方法1): $R_t=1.01\text{min}$ ;  $m/z=497\text{ (M+H)}^+$ 。

[1987]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.22\text{ (t, 3H)}, 2.35\text{--}2.48\text{ (m, 2H)}, 2.84\text{--}2.96\text{ (m, 1H)}, 3.02\text{--}3.16\text{ (m, 1H)}, 3.31\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 4.18\text{ (q, 2H)}, 6.25\text{--}6.55\text{ (m, 1H)}, 6.93\text{--}7.08\text{ (m, 2H)}, 7.13\text{--}7.30\text{ (m, 2H)}, 7.31\text{--}7.45\text{ (m, 1H)}, 8.33\text{ (s, 1H)}$ 。

#### [1988] 实施例107

[1989] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(6-甲基-2,3-二氢-1H-苊-1-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



[1991] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例106。从200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和112mg (0.75mmol) 源自实施例100A的6-甲基苊-1-醇开始,得到130mg(理论的47%)标题化合物。

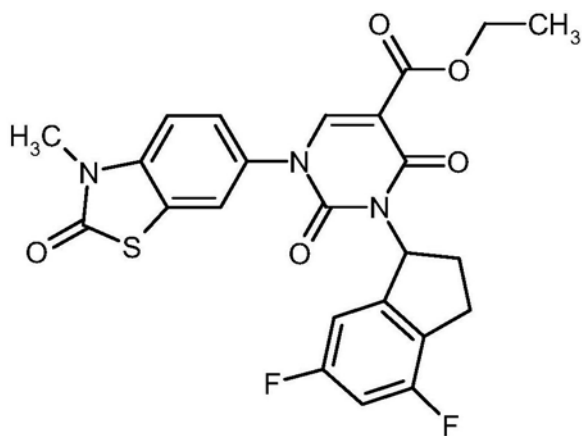
[1992] LC-MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$ ;  $m/z=475\text{ (M+H)}^+$ 。

[1993]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.21\text{ (t, 3H)}, 2.25\text{ (s, 3H)}, 2.31\text{--}2.43\text{ (m, 2H)}, 2.79\text{--}2.91\text{ (m, 1H)}, 3.04\text{--}3.18\text{ (m, 1H)}, 3.31\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 4.17\text{ (q, 2H)}, 6.24\text{--}6.51\text{ (m, 1H)}, 6.93\text{--}7.01\text{ (m, 2H)}, 7.09\text{ (d, 1H)}, 7.14\text{--}7.29\text{ (m, 2H)}, 7.31\text{--}7.47\text{ (m, 1H)}, 8.31\text{ (s, 1H)}$ 。

#### [1994] 实施例108

[1995] 3-(4,6-二氟-2,3-二氢-1H-苊-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[1996]



[1997] 制备标题化合物类似于实施例103,但是反应时间为1小时,从200mg (0.57mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和127mg (0.74mmol) 源自实施例97A的4,6-二氟苄-1-醇开始。将产物用制备型HPLC(方法7)纯化。得到173mg(理论的57%)标题化合物。

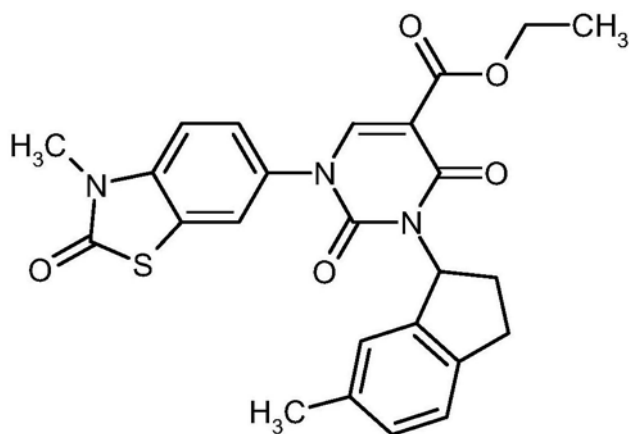
[1998] LC-MS(方法1): $R_t=1.10\text{min}$ ;  $m/z=500\text{ (M+H)}^+$ 。

[1999]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.27-6.52 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 2H), 7.39-7.65 (m, 2H), 7.76-7.92 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)。

[2000] 实施例109

[2001] 3-(6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[2002]



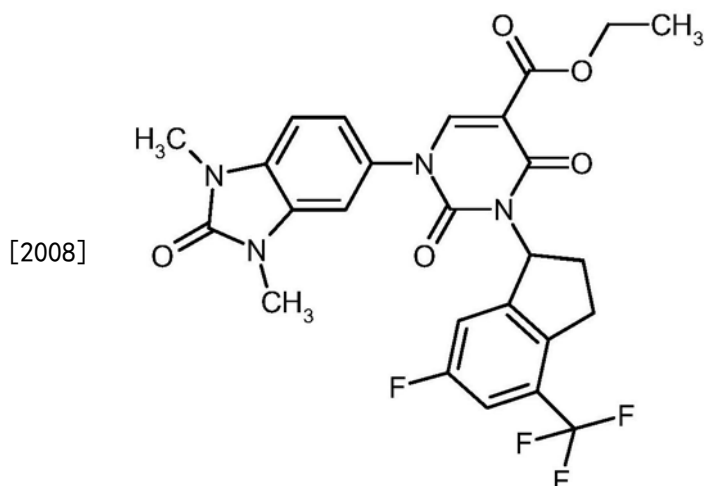
[2003] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例108。从200mg (0.57mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和111mg (0.74mmol) 源自实施例100A的6-甲基茚-1-醇开始,得到131mg(理论的47%)标题化合物。

[2004] LC-MS(方法1): $R_t=1.11\text{min}$ ;  $m/z=478\text{ (M+H)}^+$ 。

[2005]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.79-2.91 (m, 1H), 3.01-3.17 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.21-6.51 (m, 1H), 6.91-7.02 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48-7.63 (m, 1H), 7.77-7.92 (m, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[2006] 实施例110

[2007] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



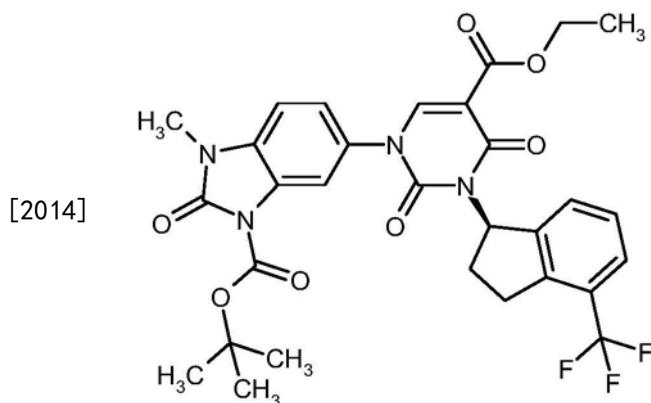
[2009] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例108。从60mg (0.17mmol) 源自实施例2A的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和50mg (0.22mmol) 源自实施例98A的6-氟-4-(三氟甲基)茚-1-醇开始,得到68mg (理论的71%) 标题化合物。

[2010] LC-MS (方法4) : $R_t=2.38\text{min}$ ;  $m/z=547\text{ (M+H)}^+$ 。

[2011]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H) , 2.33-2.46 (m, 1H) , 2.48-2.60 (m, 1H) , 2.95-3.07 (m, 1H) , 3.26-3.40 (m, 7H) , 4.21 (q, 2H) , 6.47-6.57 (m, 1H) , 6.86 (s, 1H) , 6.92-7.01 (m, 3H) , 7.08-7.17 (m, 1H) , 8.24 (s, 1H) 。

[2012] 实施例111

[2013] 6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-羧酸叔丁酯(R对映异构体)



[2015] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例108,首先用冰浴冷却。从2.50g (5.80mmol) 源自实施例101A的6-[5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-羧酸叔丁酯和1.29g (6.39mmol) 源自实施例14A的4-(三氟甲基)茚-1-醇(S对映异构体)开始,得到2.29g (理论的61%) 标题化合物。

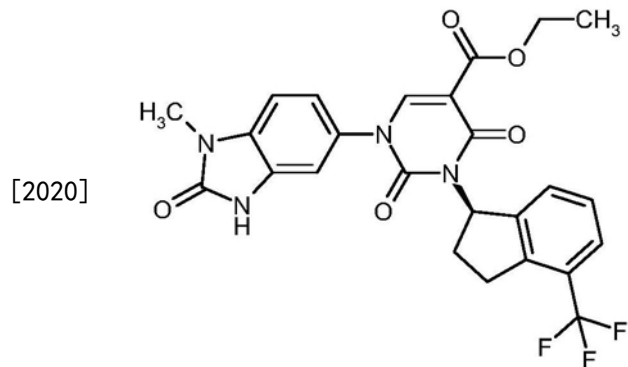
[2016] LC-MS (方法1) : $R_t=1.24\text{min}$ ;  $m/z=615\text{ (M+H)}^+$ 。



[2017]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.21 (t, 3H), 1.56 (s, 9H), 2.35-2.43 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 3.02-3.14 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.32 (br. s, 3H), 4.18 (q, 2H), 6.33-6.59 (m, 1H), 7.26-7.45 (m, 3H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.77-7.96 (m, 1H), 8.32 (s, 1H)。

[2018] 实施例112

[2019] 1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



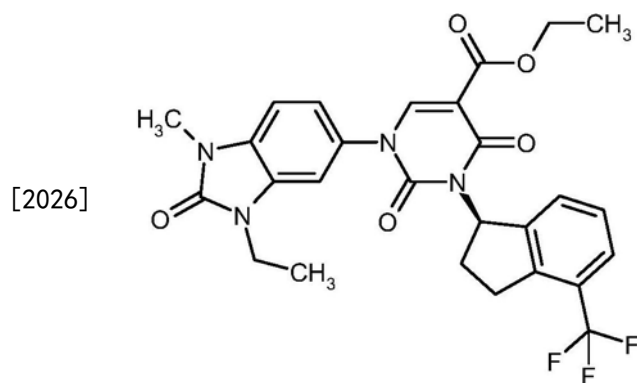
[2021] 在室温下,将2.29g (3.73mmol) 源自实施例111化合物在50ml二氯甲烷和50ml三氟乙酸中搅拌1小时。将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩至干燥。残留物与乙酸乙酯和1M碳酸钠溶液混合。分离有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在高真空下干燥。得到1.66g (理论的84%) 标题化合物。

[2022] LC-MS (方法1):  $R_t$  = 1.03min;  $m/z$  = 515 (M+H) $^+$ 。

[2023]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.34-2.55 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 1H), 3.21-3.33 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 6.46 (br. m., 1H), 7.06-7.23 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 11.12 (br. s, 1H)。

[2024] 实施例113

[2025] 1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



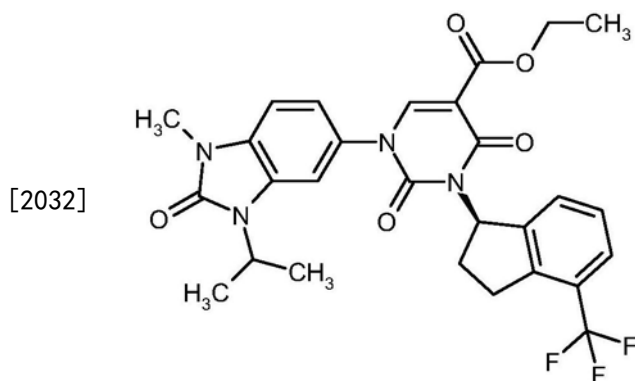
[2027] 首先将100mg (0.19mmol) 源自实施例112的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体) 加入至DMF (3ml) 中。加入36mg (0.23mmol) 碘乙烷和126mg (0.38mmol) 碳酸铯。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将冷却至室温的反应混合物过滤并将滤液用制备型HPLC (方法7) 纯化。得到77mg (理论的72%) 标题化合物。

[2028] LC-MS (方法4) :  $R_t = 2.40 \text{ min}$ ;  $m/z = 543 (M+H)^+$ 。

[2029]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 6\text{H})$ ,  $2.31-2.45 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.45-2.56 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.99-3.12 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.32 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.35-3.43 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.82 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $6.48-6.59 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.88 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $6.91-6.98 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.17-7.29 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.41 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.24 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2030] 实施例114

[2031] 1-(3-异丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体)



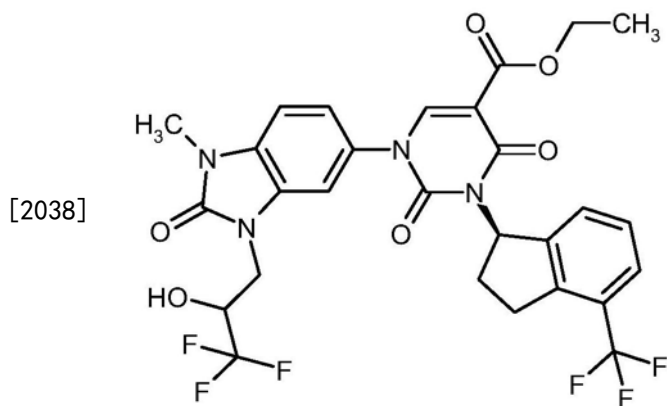
[2033] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例113。从200mg (0.30mmol) 源自实施例112的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (R对映异构体) 和79mg (0.46mmol) 2-碘丙烷开始,得到125mg (理论的57%) 标题化合物。

[2034] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.17 \text{ min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[2035]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.40-1.44 (\text{m}, 6\text{H})$ ,  $2.31-2.43 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.45-2.57 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.00-3.12 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.30 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.34-3.46 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.20 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $4.49-4.59 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.47-6.60 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.93 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $7.17-7.28 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.41 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.23 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2036] 实施例115

[2037] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (非对映异构体混合物)



[2039] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例113,反应时间为16小时。从250mg

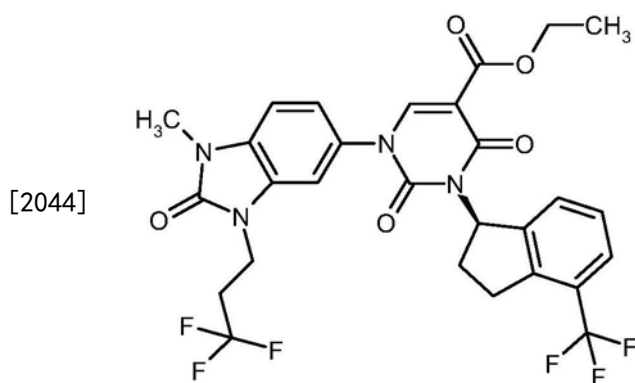
(0.48mmol) 源自实施例112的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)和112mg (0.58mmol) 3-溴-1,1,1-三氟丙-2-醇(外消旋体)开始,得到186mg (理论的57%) 标题化合物。

[2040] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 627 (M+H)^+$ 。

[2041]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.28-2.43 (m, 1H), 2.44-2.57 (m, 1H), 2.98-3.12 (m, 1H), 3.33-3.44 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.11-4.24 (m, 3H), 4.25-4.47 (m, 2H), 6.47-6.60 (m, 1H), 6.94-7.06 (m, 3H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[2042] 实施例116

[2043] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(3,3,3-三氟丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)



[2045] 将250mg (0.48mmol) 源自实施例112的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)、317mg (0.97mmol) 碳酸铯、2mg (12 $\mu\text{mol}$ ) 碘化钾和103mg (0.58mmol) 3-溴-1,1,1-三氟丙烷于7.5ml DMF中在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌。由于16小时后转化仍不完全,在16小时和40小时后各加入另外的1当量碳酸铯和1当量3-溴-1,1,1-三氟丙烷,混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。然后,将冷却至室温的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸洗涤两次。有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残留物在MTBE中搅拌并抽滤出所形成的固体。所述固体为未反应的反应物(88mg)。将滤液浓缩并将残留物并用制备型HPLC(方法7)纯化。得到106mg (理论的35%) 标题化合物。

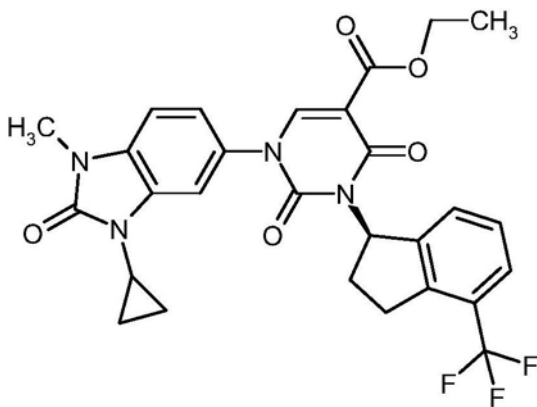
[2046] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.19\text{min}$ ;  $m/z = 611 (M+H)^+$ 。

[2047]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.36-2.44 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 2H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.18 (q, 2H), 6.36-6.55 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H), 8.35 (s, 1H)。

[2048] 实施例117

[2049] 1-(3-环丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[2050]



[2051] 将100mg (0.19mmol) 源自实施例112的化合物、33.4mg (0.39mmol) 环丙基硼酸、24mg (0.19mmol) 乙酸铜(I)、41.2mg (0.39mmol) 碳酸钠、31 $\mu$ l (0.39mmol) 吡啶于2ml甲苯中的混合物在70℃下搅拌6小时。然后,将冷却至室温的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸洗涤两次。有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残留物用制备型HPLC(方法8)纯化。得到90mg(理论的84%)标题化合物。

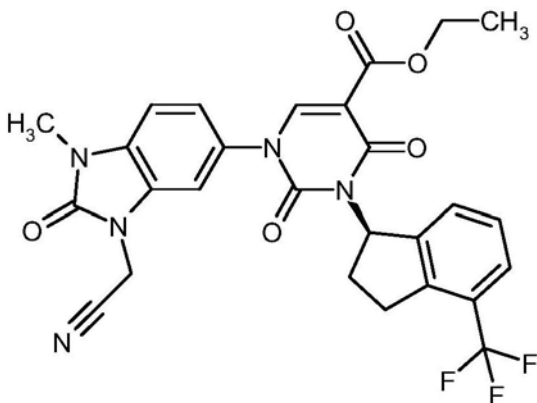
[2052] LC-MS(方法1): $R_t=1.09\text{min}$ ;  $m/z=555\text{ (M+H)}^+$ 。

[2053]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.92-1.01 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 2.39-2.51 (m, 1H), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.86 (br. spt, 1H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.42-3.55 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.55-6.68 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 8.32 (s, 1H)。

[2054] 实施例118

[2055] 1-[3-(氰甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)

[2056]



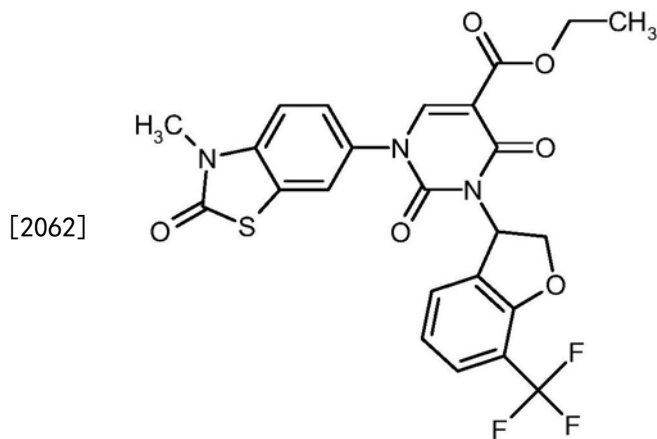
[2057] 首先将200mg (0.38mmol) 源自实施例112的1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(R对映异构体)加入至乙腈(3.7ml)中,并加入93mg (0.77mmol) 溴乙腈和161mg (1.16mmol) 碳酸钾。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。将冷却至室温的反应混合物与3ml 1N盐酸混合并搅拌10min。将全部混合物直接用制备型HPLC(方法7)分离。得到180mg(理论的83%)标题化合物。

[2058] LC-MS(方法1): $R_t=1.09\text{min}$ ;  $m/z=554\text{ (M+H)}^+$ 。

[2059]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.38-2.47 (m, 2H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.35-6.56 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 3H), 7.46-7.61 (m, 3H), 8.36 (s, 1H)。

[2060] 实施例119

[2061] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



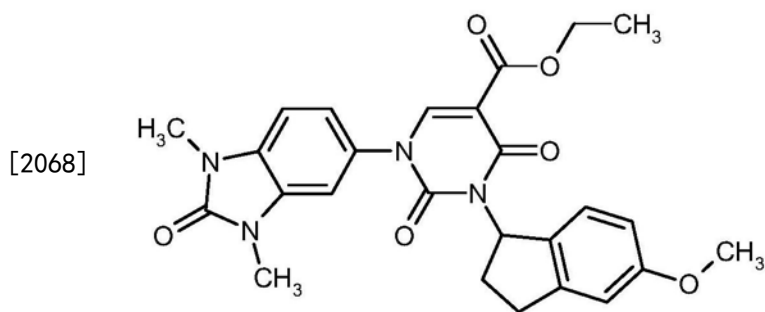
[2063] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例108。从71mg (0.20mmol) 源自实施例31A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和50mg (0.24mmol) 源自实施例99A的7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-醇(外消旋体)开始,得到35mg(理论的31%)标题化合物。

[2064] LC-MS (方法4):  $R_t$  = 2.35min;  $m/z$  = 534 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[2065]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.79 (t, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 6.87 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 8.21 (s, 1H)。

[2066] 实施例120

[2067] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



[2069] 在氩气环境下,首先将200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的化合物和457mg (1.74mmol) 三苯基磷加入至8ml DMF和8ml THF中,并冷却至40℃。逐滴加入229 $\mu$ l (1.16mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯,然后加入155mg (纯度80%, 0.76mmol) 实施例102A的化合物。将冷却浴移除并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,加入25ml 1N盐酸并将混合物继续搅拌15min。对于后处理,当用冰冷却时,向反应混合物中加入5ml 1N盐酸并将混合物继续搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯萃取。有机相用1N盐酸洗涤两次,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两

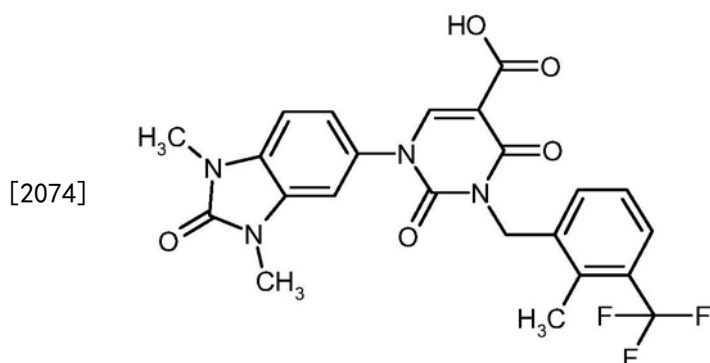
次,然后用饱和氯化钠溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物用制备型HPLC(方法7)纯化。得到89mg(理论的30%)标题化合物。

[2070] LC-MS(方法1): $R_t=0.96\text{min}$ ;  $m/z=491\text{ (M+H)}^+$ 。

[2071]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 1.22\text{ (t, 3H)}$ ,  $2.24\text{--}2.48\text{ (m, 2H)}$ ,  $2.80\text{--}2.96\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.09\text{--}3.21\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.31\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.36\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.72\text{ (s, 3H)}$ ,  $4.17\text{ (q, 2H)}$ ,  $6.25\text{--}6.48\text{ (m, 1H)}$ ,  $6.69\text{ (dd, 1H)}$ ,  $6.78\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.04\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.10\text{--}7.29\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.37\text{ (br. s, 1H)}$ ,  $8.30\text{ (s, 1H)}$ 。

[2072] 实施例121

[2073] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



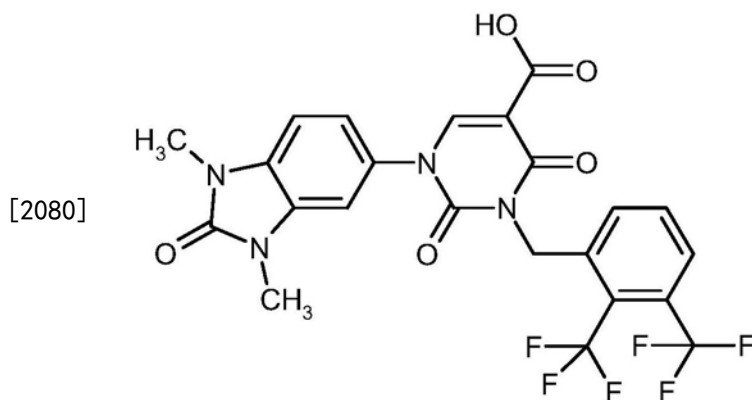
[2075] 首先将5.60g (10.84mmol) 源自实施例1的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至78ml冰醋酸和39ml浓盐酸中并在120℃下搅拌1小时。然后,将冷却至室温的混合物与水混合并抽滤出沉淀物。将固体依次用水和MTBE洗涤,然后在50℃下减压干燥。得到5.11g(理论的96%)标题化合物。

[2076] LC-MS(方法1): $R_t=0.98\text{min}$ ;  $m/z=489\text{ (M+H)}^+$ 。

[2077]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}] = 2.47\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.31\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.37\text{ (s, 3H)}$ ,  $5.11\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.22\text{--}7.30\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.33\text{--}7.43\text{ (m, 3H)}$ ,  $7.59\text{--}7.63\text{ (m, 1H)}$ ,  $8.45\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.73\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2078] 实施例122

[2079] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



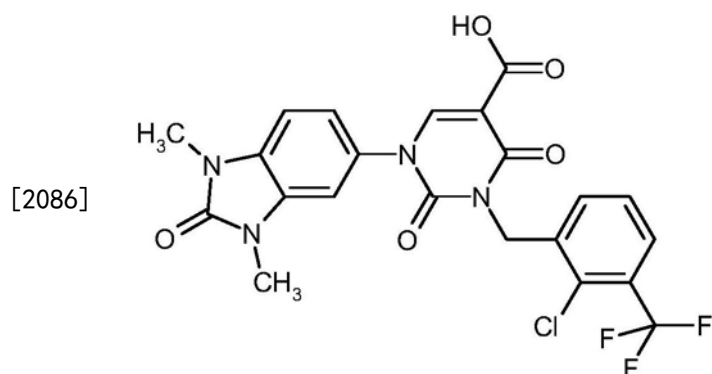
[2081] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从114mg (0.20mmol) 源自实施例8的3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到92mg (理论的85%) 标题化合物。

[2082] LC-MS (方法1):  $R_t=1.01\text{min}$ ;  $m/z=543\text{ (M+H)}^+$ 。

[2083]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.34\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 5.27\text{ (m, 2H)}, 7.22-7.30\text{ (m, 2H)}, 7.37-7.40\text{ (m, 1H)}, 7.73-7.77\text{ (m, 1H)}, 7.82-7.88\text{ (m, 1H)}, 7.96-8.00\text{ (m, 1H)}, 8.47\text{ (s, 1H)}, 12.73\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2084] 实施例123

[2085] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



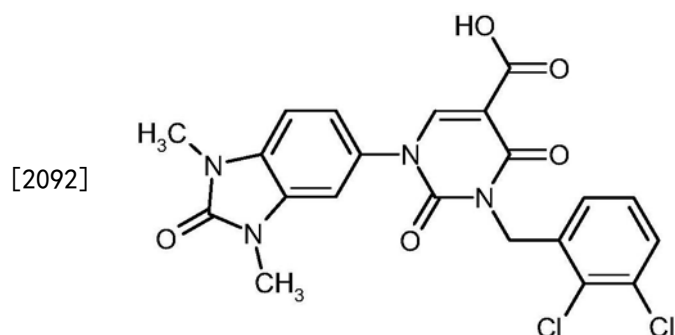
[2087] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.37mmol) 源自实施例2的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到67mg (理论的88%) 标题化合物。

[2088] LC-MS (方法3):  $R_t=1.21\text{min}$ ;  $m/z=509\text{ (M+H)}^+$ 。

[2089]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.34\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 5.18\text{ (s, 2H)}, 7.22-7.30\text{ (m, 2H)}, 7.38-7.41\text{ (m, 1H)}, 7.51-7.57\text{ (m, 1H)}, 7.58-7.63\text{ (m, 1H)}, 7.78-7.83\text{ (m, 1H)}, 8.47\text{ (s, 1H)}, 12.72\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2090] 实施例124

[2091] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



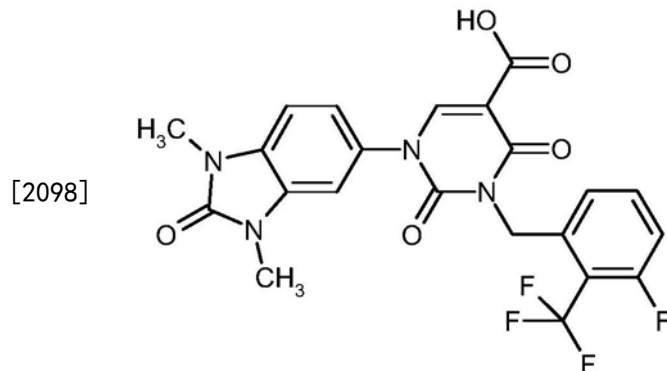
[2093] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.40mmol) 源自实施例3的3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到147mg (理论的78%) 标题化合物。

[2094] LC-MS (方法1):  $R_t=1.00\text{min}$ ;  $m/z=475\text{ (M+H)}^+$ 。

[2095]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H) , 3.37 (s, 3H) , 5.13 (s, 2H) , 7.22-7.30 (m, 3H) , 7.31-7.37 (m, 1H) , 7.38-7.41 (m, 1H) , 7.57-7.61 (m, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 12.72 (br. s, 1H) 。

[2096] 实施例125

[2097] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



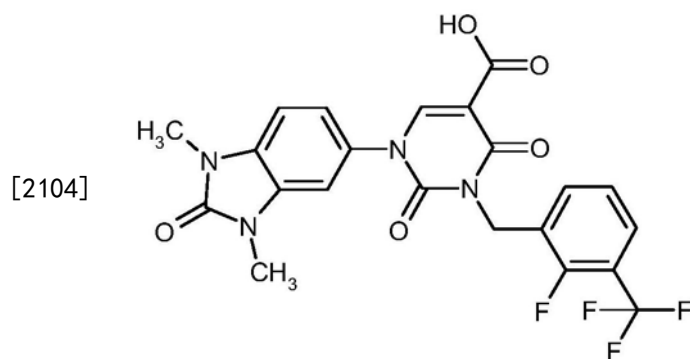
[2099] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从170mg (0.33mmol) 源自实施例5的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到141mg (理论的87%) 标题化合物。

[2100] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.98min;  $m/z$  = 493 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[2101]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H) , 3.37 (s, 3H) , 5.22 (s, 2H) , 7.19-7.30 (m, 3H) , 7.36-7.45 (m, 2H) , 7.63-7.71 (m, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 12.71 (br. s, 1H) 。

[2102] 实施例126

[2103] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2105] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从161mg (0.31mmol) 源自实施例4的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到115mg (理论的76%) 标题化合物。

[2106] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.98min;  $m/z$  = 493 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[2107]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 3.34 (s, 3H) , 3.36-3.39 (m, 3H) , 5.17 (s, 2H) , 7.21-7.29 (m, 2H) , 7.38 (s, 2H) , 7.65-7.74 (m, 2H) , 8.42 (s, 1H) , 12.72 (br. s, 1H) 。

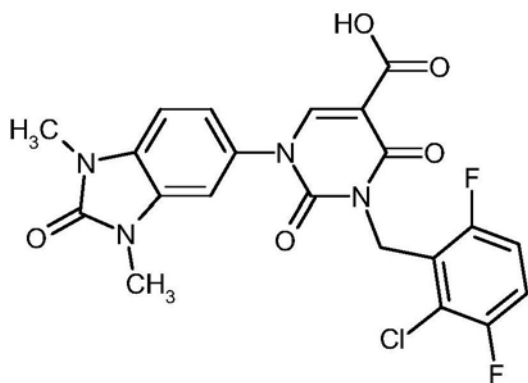
[2108] 实施例127

[2109] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-



基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2110]



[2111] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为30min。从110mg (0.22mmol) 源自实施例6的3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到80mg (理论的76%) 标题化合物。

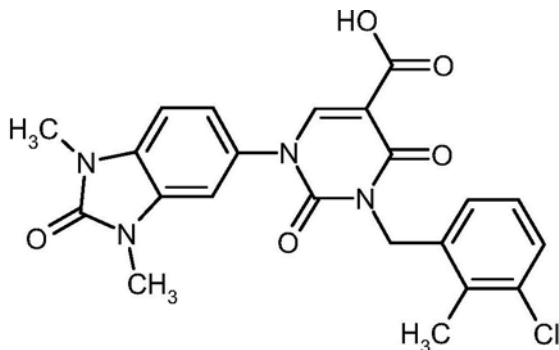
[2112] LC-MS (方法1):  $R_t=0.93\text{min}$ ;  $m/z=477\text{ (M+H)}^+$ 。

[2113]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.2\text{--}3.4\text{ (2s, 被水信号覆盖)}, 5.24\text{ (s, 2H)}, 7.14\text{--}7.19\text{ (m, 1H)}, 7.23\text{--}7.32\text{ (m, 2H)}, 7.32\text{--}7.36\text{ (m, 1H)}, 7.40\text{--}7.48\text{ (m, 1H)}, 8.39\text{ (s, 1H)}, 12.74\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2114] 实施例128

[2115] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2116]



[2117] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为30min。从75mg (0.16mmol) 源自实施例7的3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到62mg (理论的87%) 标题化合物。

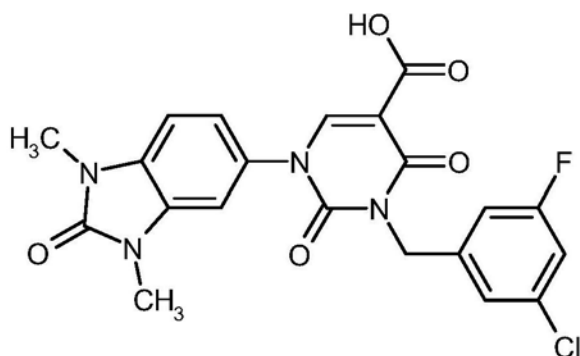
[2118] LC-MS (方法1):  $R_t=0.96\text{min}$ ;  $m/z=455\text{ (M+H)}^+$ 。

[2119]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=2.41\text{ (s, 3H)}, 3.34\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 5.08\text{ (s, 2H)}, 7.06\text{--}7.09\text{ (m, 1H)}, 7.17\text{ (t, 1H)}, 7.22\text{--}7.29\text{ (m, 2H)}, 7.33\text{--}7.37\text{ (m, 1H)}, 7.39\text{--}7.42\text{ (m, 1H)}, 8.44\text{ (s, 1H)}, 12.73\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2120] 实施例129

[2121] 3-(3-氯-5-氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2122]



[2123] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。反应时间为45min。从244mg (0.50mmol) 源自实施例9的3-(3-氯-5-氟苄基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到198mg (理论的85%) 标题化合物。

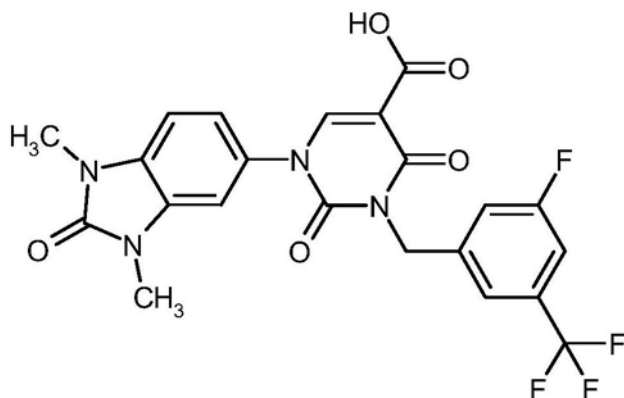
[2124] LC-MS (方法1):  $R_t=0.98\text{min}$ ;  $m/z=459\text{ (M+H)}^+$ 。

[2125]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.31\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 5.02\text{--}5.09\text{ (m, 2H)}, 7.19\text{--}7.33\text{ (m, 4H)}, 7.33\text{--}7.38\text{ (m, 1H)}, 7.39\text{ (s, 1H)}, 8.39\text{ (s, 1H)}, 12.73\text{ (s, 1H)}$ 。

[2126] 实施例130

[2127] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2128]



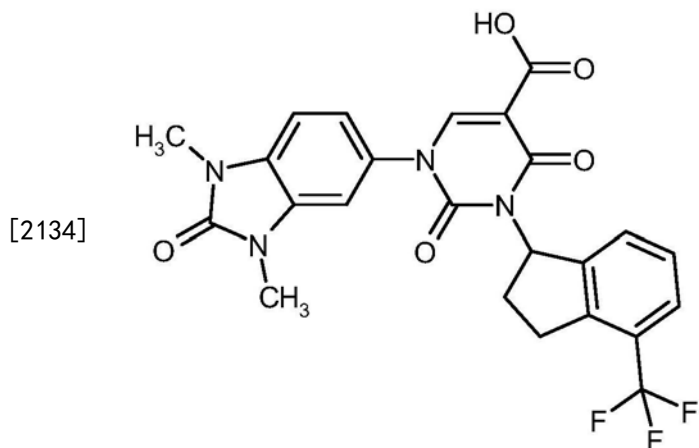
[2129] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。反应时间为45分钟。从268mg (0.51mmol) 源自实施例10的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-5-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到215mg (理论的84%) 标题化合物。

[2130] LC-MS (方法1):  $R_t=1.00\text{min}$ ;  $m/z=493\text{ (M+H)}^+$ 。

[2131]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=3.31\text{ (s, 3H)}, 3.37\text{ (s, 3H)}, 5.15\text{ (s, 2H)}, 7.23\text{ (dd, 1H)}, 7.28\text{ (d, 1H)}, 7.38\text{ (d, 1H)}, 7.54\text{ (d, 1H)}, 7.58\text{--}7.65\text{ (m, 2H)}, 8.40\text{ (s, 1H)}, 12.73\text{ (s, 1H)}$ 。

[2132] 实施例131

[2133] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)



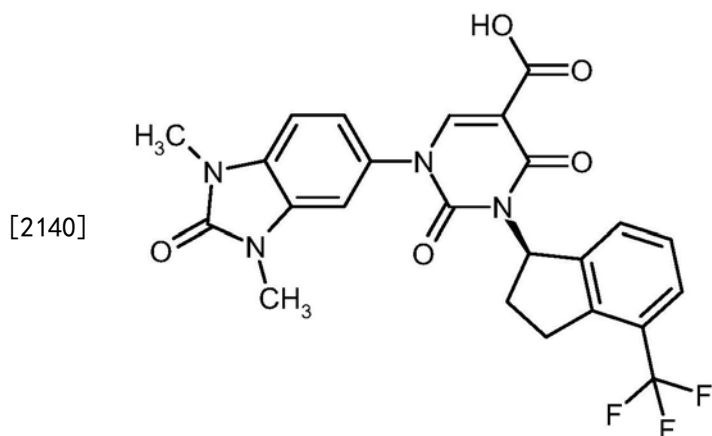
[2135] 首先将103mg (0.19mmol) 源自实施例11的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至乙腈/水1.5:1 (2.5ml) 中,加入36mg (0.43mmol) 碳酸氢钠并将混合物在80℃下搅拌4小时。将冷却的反应混合物用1N盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取两次,有机相用硫酸镁干燥、过滤并浓缩。残留物用HPLC (方法7) 分离。将产物级分在旋转蒸发仪上几乎完全浓缩,滤出沉淀的固体并用高真空泵干燥。得到32mg (理论的33%) 标题化合物。

[2136] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01\text{min}$ ;  $m/z = 501 (M+H)^+$ 。

[2137]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.39-2.46 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 1H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H, 部分被水信号覆盖), 3.31 (s, 3H), 3.35-3.38 (m, 3H), 6.36-6.60 (m, 1H), 7.13-7.29 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[2138] 实施例132

[2139] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)



[2141] 将4.20g (7.79mmol) 源自实施例13的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在40ml冰醋酸和20ml浓盐酸中、在回流温度下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温,然后用300ml水稀释。将沉淀的固体抽滤出,用少量的水洗涤并在高真空下干燥。将所得固体在45ml甲苯中搅拌。开始固体完全溶解,但几分钟后形成晶体状的固体。将混合物冷却至0℃并在此温度下搅拌30分钟。然后,将固体过滤,用5ml甲苯洗涤并在高真空下干燥得

到3.17g (理论的81%) 标题化合物。

[2142] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 501 (M+H)^+$ 。

[2143]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.38-2.46 (m, 1H) , 2.46-2.60 (m, 1H 部分被DMSO信号覆盖) , 3.10 (dt, 1H) , 3.23-3.35 (m, 1H 部分被DMSO信号覆盖) , 3.31 (s, 4H) , 3.36 (s, 3H) , 6.36-6.60 (m, 1H) , 7.12-7.30 (m, 2H) , 7.31-7.43 (m, 2H) , 7.48-7.58 (m, 2H) , 8.38 (s, 1H) , 12.71 (br. s, 1H) 。

[2144]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.42-2.53 (m, 1H) , 2.60-2.72 (m, 1H) , 3.11-3.25 (m, 1H) , 3.39 (s, 3H) , 3.41 (s, 3H) , 3.45-3.55 (m, 1H) , 6.59-6.71 (m, 1H) , 6.94 (br. s, 1H) , 7.04 (s, 2H) , 7.28-7.41 (m, 2H) , 7.54 (d, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 12.45 (br. s, 1H) 。

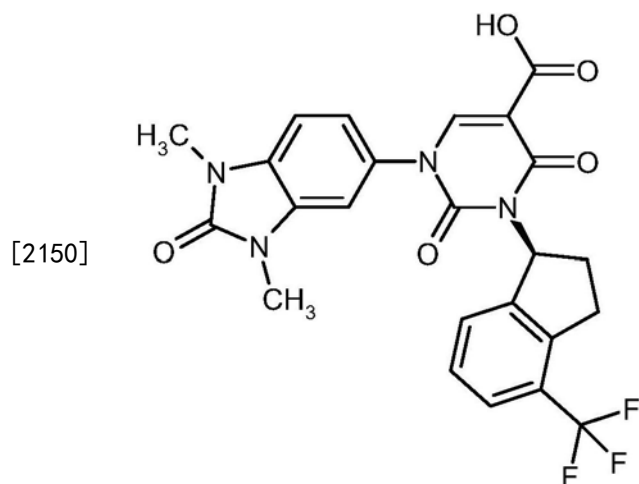
[2145] 在一个类似的实验中,也可能分离出纯度为99%的级分。对于这个批次,测定的比旋光度为:

[2146] 比旋光度:  $\alpha_D^{20} = +110.6^\circ$  , (甲醇,  $c = 0.405\text{g}/100\text{ml}$ ) 。

[2147] 其与类糜蛋白酶的复合物的x-射线结构分析确定了该对映异构体为R构型。

[2148] 实施例133

[2149] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (S对映异构体)



[2151] 将5.10g (9.65mmol) 源自实施例12化合物在50ml冰醋酸和25ml浓盐酸中、在回流温度下搅拌15min。冷却至室温后,将混合物用5ml乙腈稀释并用制备型HPLC (方法7) 分批分离。得到4.5g (理论的93%) 标题化合物。

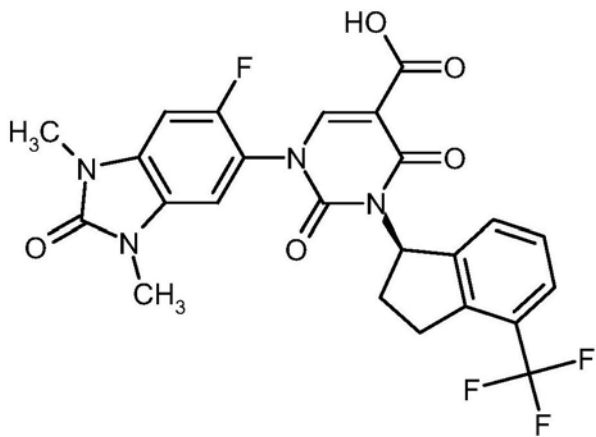
[2152] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 501 (M+H)^+$ 。

[2153]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.33-2.46 (m, 1H) , 2.58 (dtd, 1H) , 3.04-3.16 (m, 1H) , 3.30 (s, 3H) , 3.33 (s, 3H) , 3.36-3.47 (m, 1H) , 6.50-6.66 (m, 1H) , 6.86 (br. s, 1H) , 6.95 (br. s, 2H) , 7.20-7.33 (m, 2H) , 7.46 (d, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 12.38 (br. s, 1H) 。

[2154] 实施例134

[2155] 1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2156]



[2157] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从120mg (0.22mmol) 源自实施例104的1-(6-氟-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,在用HPLC(方法8)进一步纯化后,得到92mg(理论的80%)标题化合物。

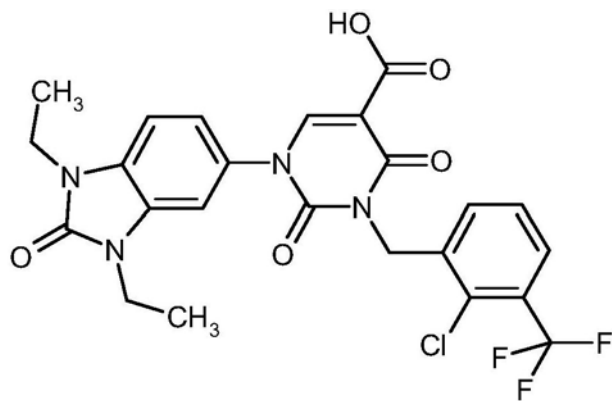
[2158] LC-MS(方法5): $R_t=1.09\text{min}$ ;  $m/z=519\text{ (M+H)}^+$ 。

[2159]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=2.31\text{--}2.43\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.51\text{--}2.62\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.03\text{--}3.14\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.28\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.29\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.34\text{--}3.47\text{ (m, 1H)}$ ,  $6.50\text{--}6.58\text{ (m, 1H)}$ ,  $6.76\text{--}6.84\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.21\text{--}7.27\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.41\text{--}7.47\text{ (m, 1H)}$ ,  $8.41\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.31\text{ (s, 1H)}$ 。

[2160] 实施例135

[2161] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2162]



[2163] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从170mg (0.30mmol) 源自实施例21的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到133mg(理论的82%)标题化合物。

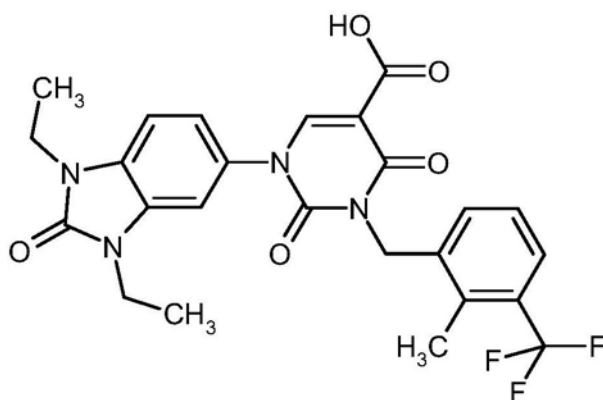
[2164] LC-MS(方法1): $R_t=1.20\text{min}$ ;  $m/z=537\text{ (M+H)}^+$ 。

[2165]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.22\text{ (t, 6H)}$ ,  $3.82\text{--}3.96\text{ (m, 4H)}$ ,  $5.18\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.21\text{--}7.27\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.34\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.43\text{--}7.48\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.50\text{--}7.63\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.77\text{--}7.84\text{ (m, 1H)}$ ,  $8.50\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.71\text{ (br.s, 1H)}$ 。

[2166] 实施例136

[2167] 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2168]



[2169] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从170mg (0.31mmol) 源自实施例22的 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到144mg (理论的89%) 标题化合物。

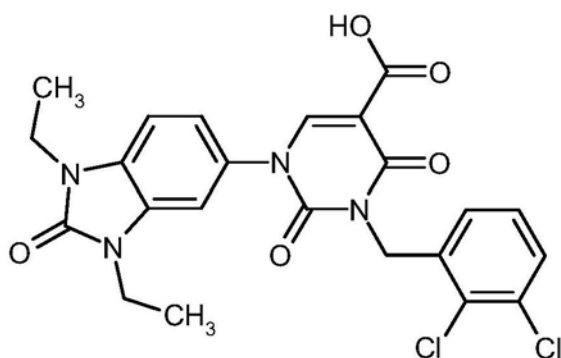
[2170] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 517 (M+H)^+$ 。

[2171]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.84-3.95 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2172] 实施例137

[2173] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2174]



[2175] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从244mg (0.46mmol) 源自实施例23的 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到188mg (理论的81%) 标题化合物。

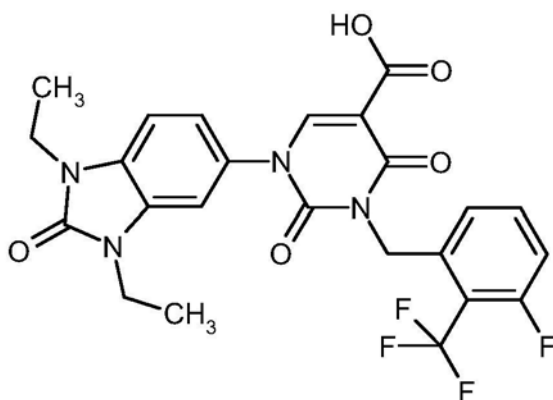
[2176] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 503 (M+H)^+$ 。

[2177]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83-3.95 (m, 4H), 5.14 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2178] 实施例138

[2179] 1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2180]



[2181] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从167mg (0.30mmol) 源自实施例24的1-(1,3-二乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到96mg (理论的61%) 标题化合物。

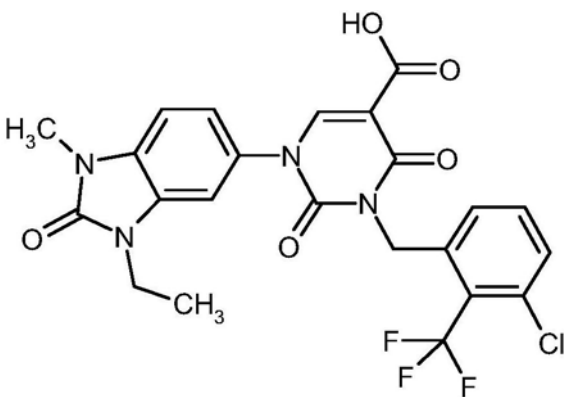
[2182] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.24\text{min}$ ;  $m/z = 521 (M+H)^+$ 。

[2183]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 6H), 3.83-3.96 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2184] 实施例139

[2185] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2186]



[2187] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从73mg (0.13mmol) 源自实施例18的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到50mg (理论的69%) 标题化合物。

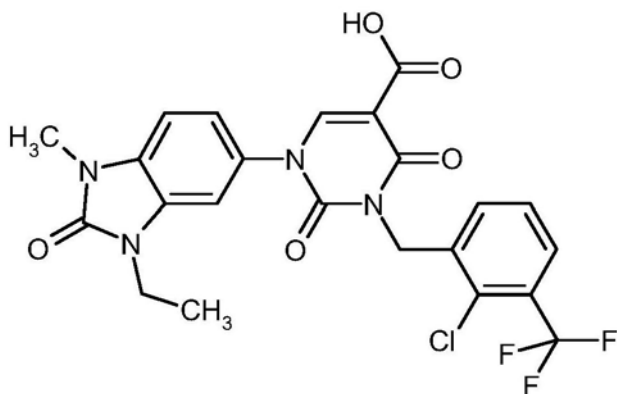
[2188] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

[2189]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.21-5.27 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2190] 实施例140

[2191] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2192]



[2193] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从75mg (0.14mmol) 源自实施例19的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到35mg (理论的49%) 标题化合物。

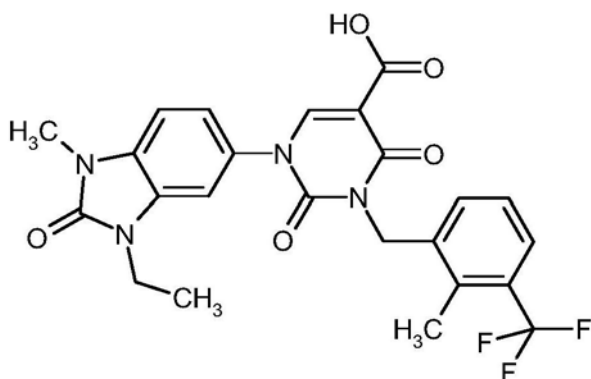
[2194] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

[2195]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.88 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2196] 实施例141

[2197] 1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2198]



[2199] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从53mg (0.10mmol) 源自实施例20的1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到23mg (理论的46%) 标题化合物。

[2200] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 503 (M+H)^+$ 。

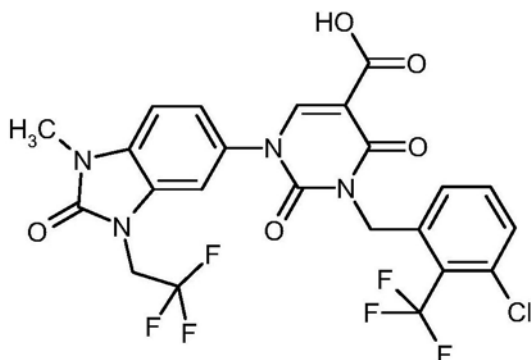
[2201]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.87 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2202] 实施例142

[2203] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2204]



[2205] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从90mg (0.15mmol) 源自实施例25的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到55mg (理论的61%) 标题化合物。

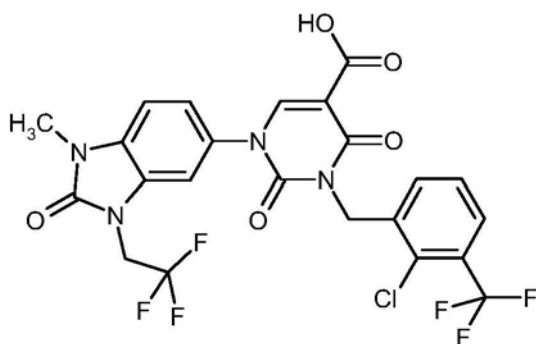
[2206] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 577 (M+H)^+$ 。

[2207]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.81 (q, 2H), 5.22-5.26 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2208] 实施例143

[2209] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2210]



[2211] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从80mg (0.13mmol) 源自实施例26的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到46mg (理论的57%) 标题化合物。

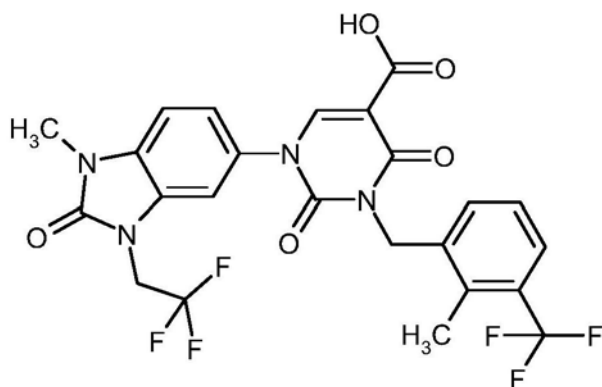
[2212] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 577 (M+H)^+$ 。

[2213]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

[2214] 实施例144

[2215] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2216]



[2217] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从41mg (0.07mmol) 源自实施例27的1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到25mg (理论的63%) 标题化合物。

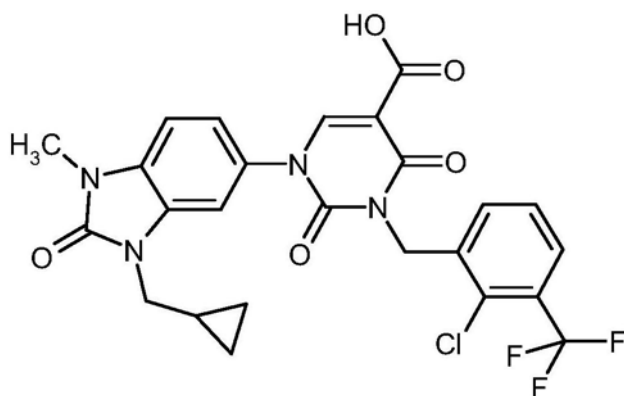
[2218] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.33\text{min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[2219]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.80 (q, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.31-7.43 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.76 (br. s, 1H)。

[2220] 实施例145

[2221] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2222]



[2223] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,从65mg (0.11mmol) 源自实施例29的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始。将所得粗产物用制备型HPLC (方法22) 进一步纯化。得到23mg (理论的62%) 标题化合物。

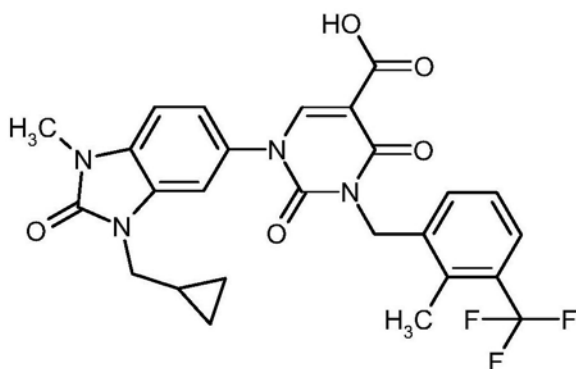
[2224] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 549 (M+H)^+$ 。

[2225]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35-0.49 (m, 4H), 1.14-1.26 (m, 1H), 2.5 (s, 被DMSO信号覆盖), 3.38 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2226] 实施例146

[2227] 1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2228]



[2229] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从69mg (0.12mmol) 源自实施例30的1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,用制备型HPLC(方法10)进一步纯化后,得到29mg (90%,理论的40%) 标题化合物。

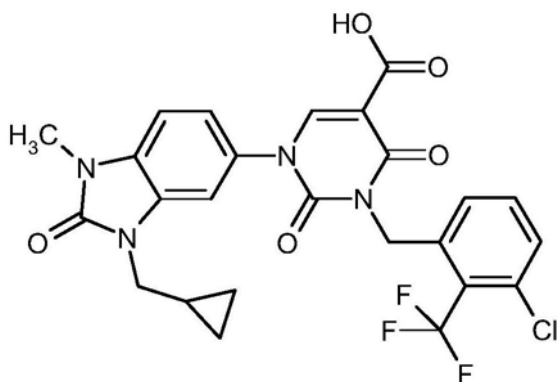
[2230] LC-MS(方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

[2231]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35-0.41 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, 被DMSO信号覆盖), 3.72 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2232] 实施例147

[2233] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2234]



[2235] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从115mg (0.23mmol) 源自实施例31的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[3-(环丙基甲基)-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到92mg (理论的84%) 标题化合物。

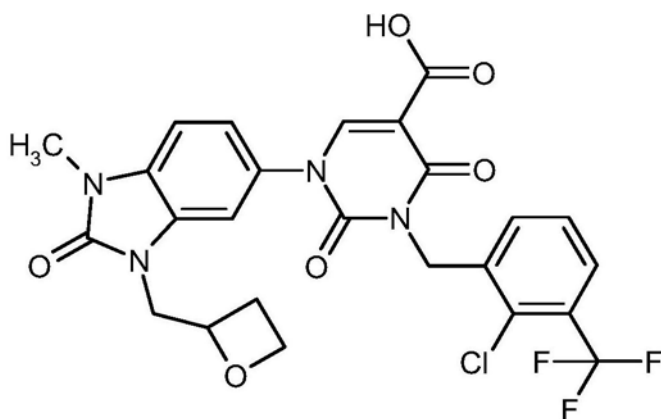
[2236] LC-MS(方法1):  $R_t = 1.13\text{min}$ ;  $m/z = 549 (M+H)^+$ 。

[2237]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.35-0.41 (m, 2H), 0.41-0.49 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H), 3.4 (s, 被水信号覆盖), 3.72 (d, 2H), 5.25 (br. s, 2H), 7.22-7.31 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2238] 实施例148

[2239] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2240]



[2241] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从56mg (0.09mmol) 源自实施例32的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[1-甲基-3-(氧杂环丁烷-2-基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到10mg (理论的18%) 标题化合物。

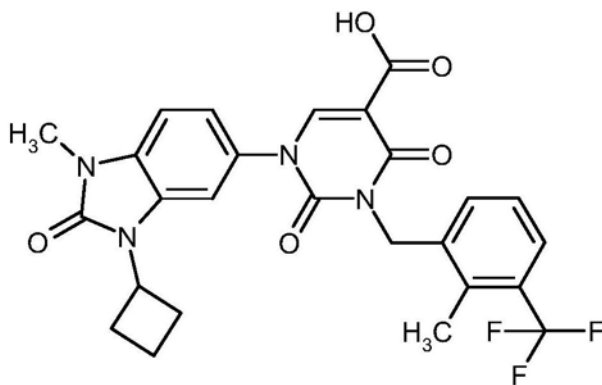
[2242] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.24\text{min}$ ;  $m/z = 565 (M+H)^+$ 。

[2243]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.11-2.21 (m, 1H), 2.26-2.36 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.72 (q, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 5.09-5.20 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2244] 实施例149

[2245] 1-(3-环丁基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2246]



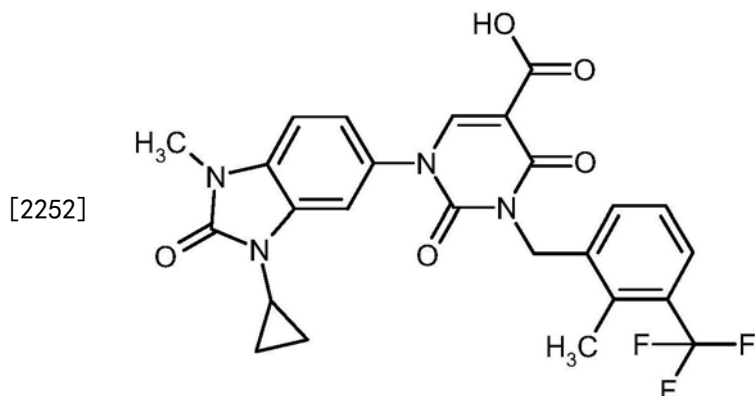
[2247] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,在60℃下反应时间为5.5小时。从33mg (0.06mmol) 源自实施例33的1-(3-环丁基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到18mg (理论的57%) 标题化合物。

[2248] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

[2249]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.73-1.90 (m, 2H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 2.75-2.87 (m, 2H), 3.34 (s, 部分被水信号覆盖), 4.78-4.89 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2250] 实施例150

[2251] 1-(3-环丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



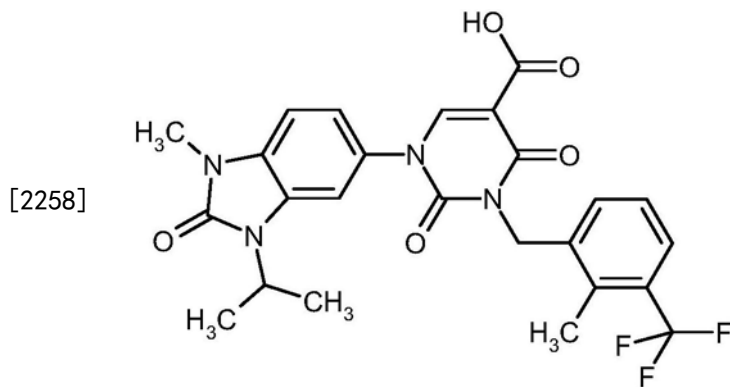
[2253] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,在60℃下反应时间为2小时。从141mg (0.26mmol) 源自实施例35的1-(3-环丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到107mg (理论的80%) 标题化合物。

[2254] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.07\text{min}$ ;  $m/z = 515 (M+H)^+$ 。

[2255]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.86-0.92 (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H), 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.31 (s, 部分被水信号覆盖), 5.11 (s, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2256] 实施例151

[2257] 1-(3-异丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



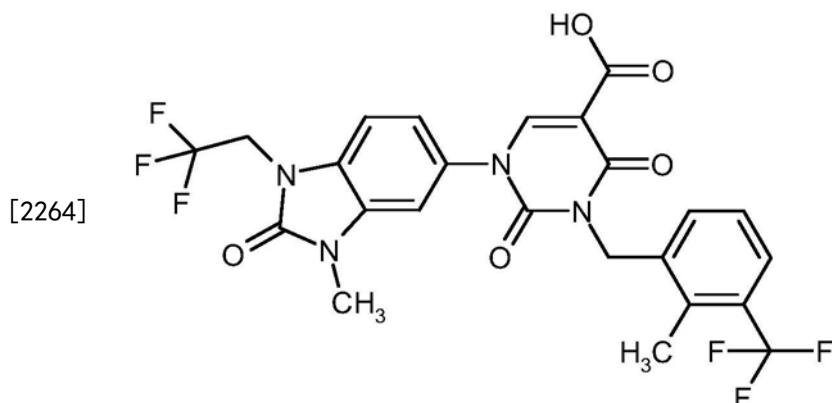
[2259] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,在60℃下反应时间为5.5小时。从33mg (0.06mmol) 源自实施例34的1-(3-异丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到25mg (理论的76%) 标题化合物。

[2260] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 517 (M+H)^+$ 。

[2261]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.44 (d, 6H), 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 3.35 (s, 部分被水信号覆盖), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

## [2262] 实施例152

[2263] 1-[3-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



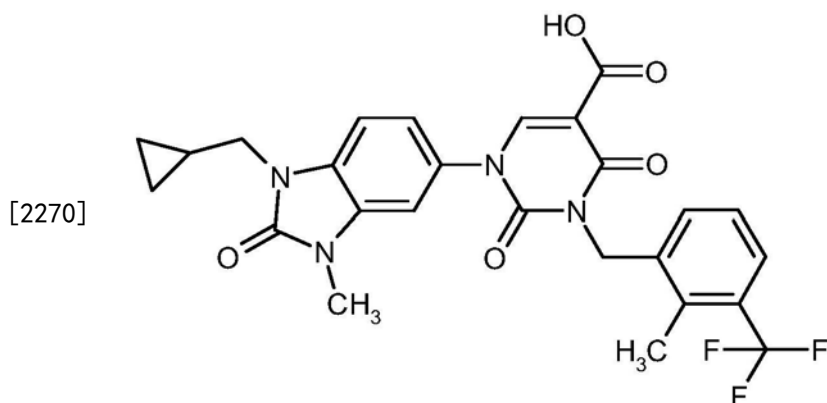
[2265] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从57mg (0.09mmol) 源自实施例38的1-[3-甲基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到48mg (理论的83%) 标题化合物。

[2266] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08 \text{ min}$ ;  $m/z = 557 (M+H)^+$ 。

[2267]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 2.47 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.37 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.85 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $5.11 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.30 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.33\text{--}7.45 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.47\text{--}7.50 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.59\text{--}7.63 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.49 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.73 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

## [2268] 实施例153

[2269] 1-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2271] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从52mg (0.09mmol) 源自实施例39的1-[1-(环丙基甲基)-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,用HPLC (方法8) 纯化并用HPLC (方法23) 将所得化合物进一步精细纯化后,得到19mg (理论的37%) 标题化合物。

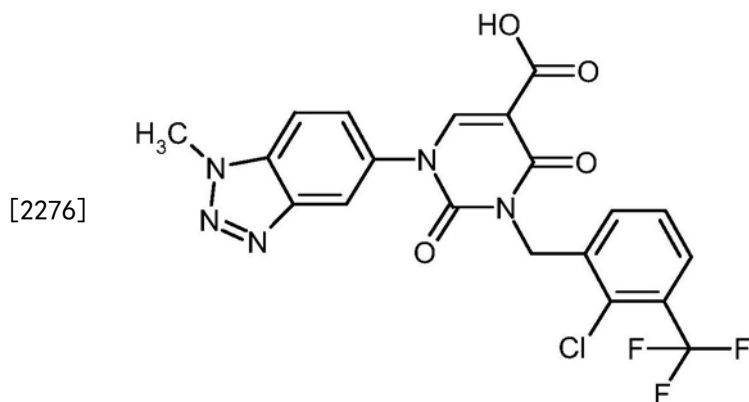
[2272] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09 \text{ min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$ 。

[2273]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 0.36\text{--}0.42 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $0.44\text{--}0.50 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $1.15\text{--}1.25 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.47 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.35 (\text{br. s}, 3\text{H})$ , 部分被水信号覆盖,  $3.77 (\text{d}, 2\text{H})$ ,  $5.11 (\text{s}, 2\text{H})$ ,

7.24 (dd, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 7.61 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.72 (s, 1H)。

[2274] 实施例154

[2275] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



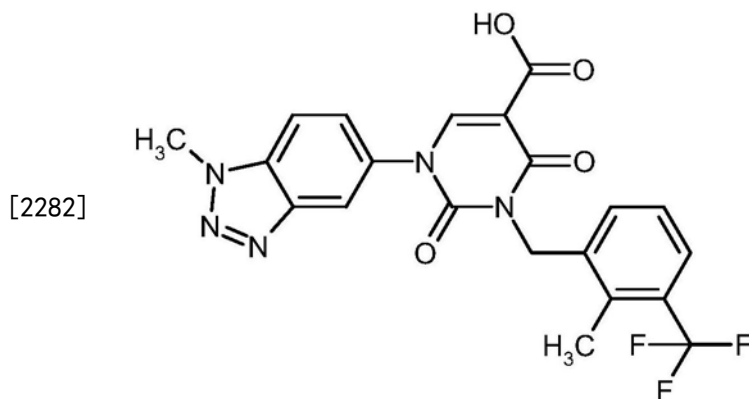
[2277] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从149mg (0.29mmol) 源自实施例71的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到115mg (理论的80%) 标题化合物。

[2278] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.03\text{min}$ ;  $m/z = 480 (M+H)^+$ 。

[2279]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 12.76 (br. s, 1H)。

[2280] 实施例155

[2281] 1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



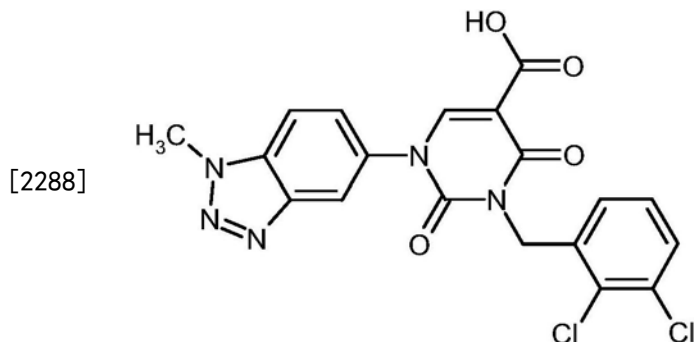
[2283] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从151mg (0.31mmol) 源自实施例72的1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到124mg (理论的86%) 标题化合物。

[2284] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 460 (M+H)^+$ 。

[2285]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

## [2286] 实施例156

[2287] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



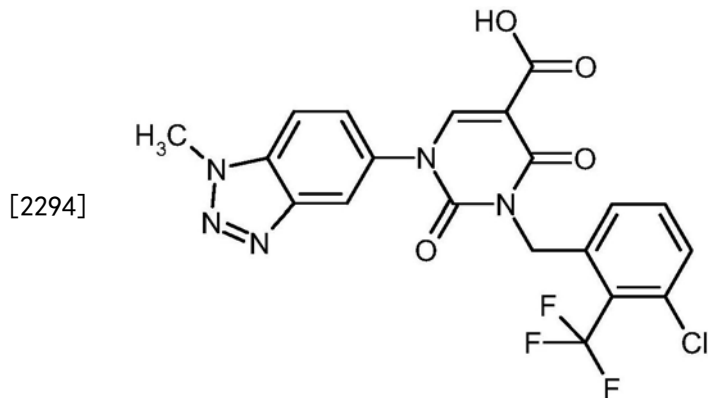
[2289] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从188mg (0.40mmol) 源自实施例73的3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到143mg (理论的80%) 标题化合物。

[2290] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.00\text{min}$ ;  $m/z = 446 (M+H)^+$ 。

[2291]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

## [2292] 实施例157

[2293] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2295] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从115mg (0.31mmol) 源自实施例74的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并三唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到92mg (理论的84%) 标题化合物。

[2296] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.03\text{min}$ ;  $m/z = 480 (M+H)^+$ 。

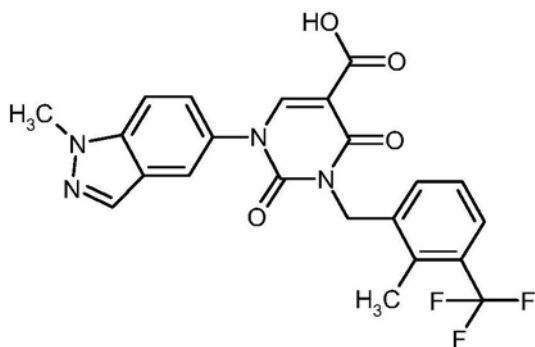
[2297]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.37 (s, 3H), 5.22-5.28 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.29-8.33 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

## [2298] 实施例158

[2299] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2300]



[2301] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从254mg (0.52mmol) 源自实施例75的1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到212mg (理论的88%) 标题化合物。

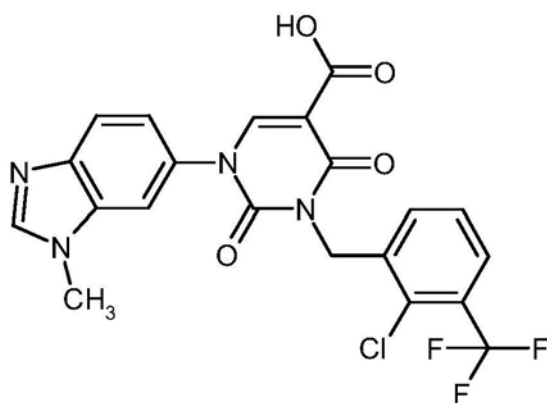
[2302] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04\text{min}$ ;  $m/z = 459 (M+H)^+$ 。

[2303]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2304] 实施例159

[2305] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2306]



[2307] 将94mg (0.18mmol) 源自实施例82的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯于1.5ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中的溶液在120℃下加热30min。将冷却的反应混合物与水混合并用二氯甲烷萃取两次,有机相用硫酸镁干燥并浓缩。残留物与乙酸乙酯搅拌,抽滤出沉淀的固体,在50℃下减压干燥。得到88mg (理论的98%) 标题化合物。

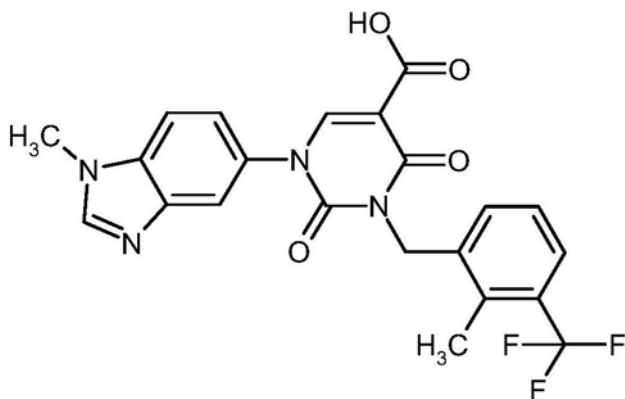
[2308] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 479 (M+H)^+$ 。

[2309]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.00 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 7.54 (t, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.13 (s, 1H)。

[2310] 实施例160

[2311] 1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2312]



[2313] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从170mg (0.35mmol) 源自实施例77的1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到124mg (理论的77%) 标题化合物。

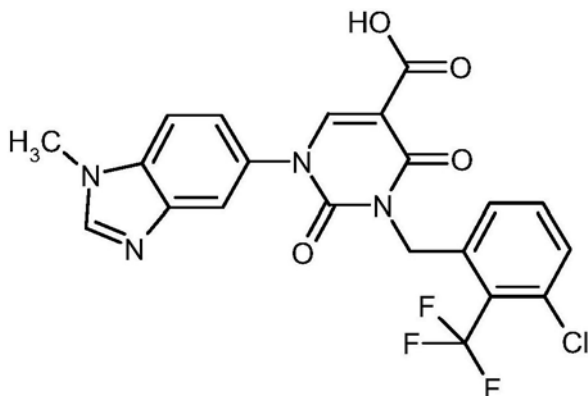
[2314] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.90\text{min}$ ;  $m/z = 459 (M+H)^+$ 。

[2315]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2316] 实施例161

[2317] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2318]



[2319] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从82mg (0.16mmol) 源自实施例78的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到52mg (理论的66%) 标题化合物。

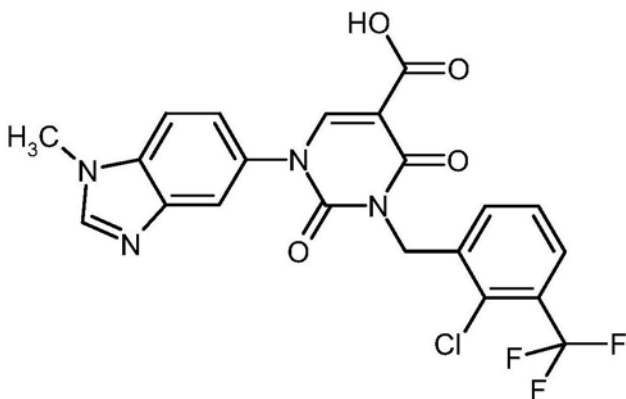
[2320] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.93\text{min}$ ;  $m/z = 479 (M+H)^+$ 。

[2321]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.25 (br. s, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[2322] 实施例162

[2323] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2324]



[2325] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从120mg (0.16mmol) 源自实施例79的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到83mg (理论的74%) 标题化合物。

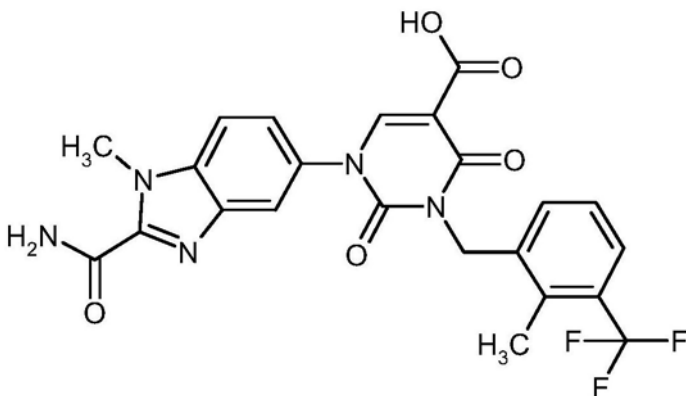
[2326] LC-MS (方法1):  $R_t=0.89\text{min}$ ;  $m/z=479\text{ (M+H)}^+$ 。

[2327]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.89 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[2328] 实施例163

[2329] 1-(2-氨基甲酰基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2330]



[2331] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,在60℃下反应时间为3.5。从116mg (0.21mmol) 源自实施例81的1-(2-氨基甲酰基-1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经制备型HPLC (方法9) 进一步纯化后,得到40mg (理论的36%) 标题化合物。

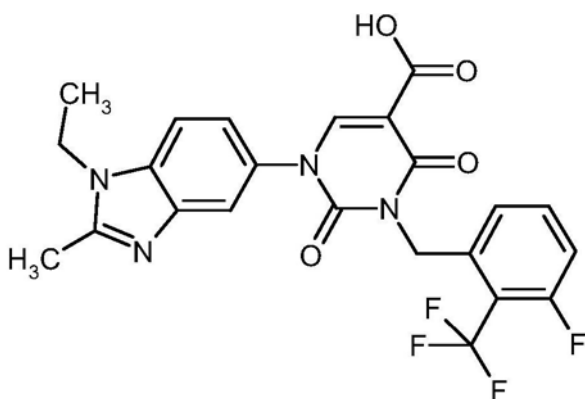
[2332] LC-MS (方法1):  $R_t=0.96\text{min}$ ;  $m/z=502\text{ (M+H)}^+$ 。

[2333]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 4.16 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2334] 实施例164

[2335] 1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2336]



[2337] 首先将153mg (0.30mmol) 源自实施例83的1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至2.1ml冰醋酸和1.1ml浓盐酸中并在120℃下搅拌1小时。随后,将冷却至室温的混合物与水混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。为了除去乙酸的残留物,将残留物在甲醇/二氯甲烷中搅拌,再次浓缩并减压干燥。得到120mg (理论的81%) 标题化合物。

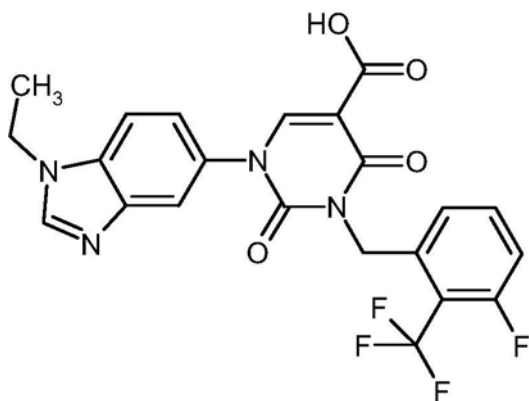
[2338] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 491 (M+H)^+$ 。

[2339]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 4.38 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2340] 实施例165

[2341] 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2342]



[2343] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从73mg (0.15mmol) 源自实施例90的1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到16mg (理论的23%) 标题化合物。

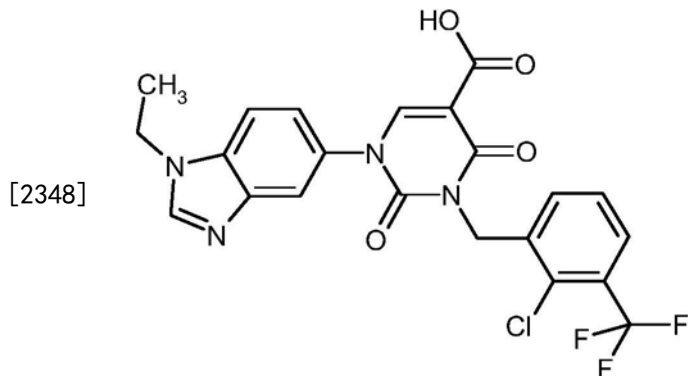
[2344] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.89\text{min}$ ;  $m/z = 477 (M+H)^+$ 。

[2345]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.63-7.71 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84-7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[2346] 实施例166

[2347] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,

## 3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



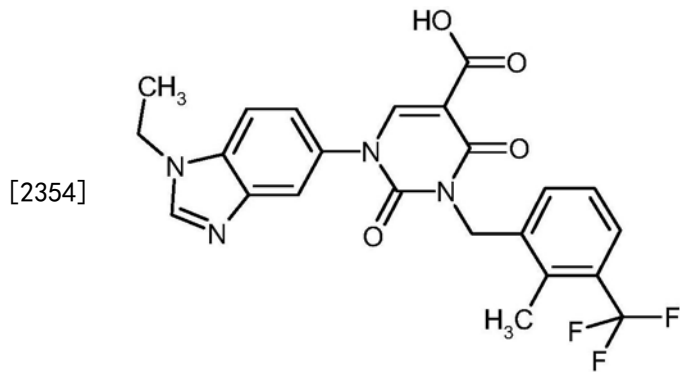
[2349] 首先将53mg (0.10mmol) 源自实施例91的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至0.7ml冰醋酸和0.4ml浓盐酸中并在120℃下搅拌1小时。然后,将冷却至室温的混合物与水混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物用制备型HPLC(方法8)纯化。得到37mg(理论的75%)标题化合物。

[2350] LC-MS(方法1): $R_t=0.94\text{min}$ ;  $m/z=493\text{ (M+H)}^+$ 。

[2351]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm]=1.43 (t, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

## [2352] 实施例167

[2353] 1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2355] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例166。从38mg (0.08mmol) 源自实施例80的1-(1-乙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到9mg(理论的25%)标题化合物。

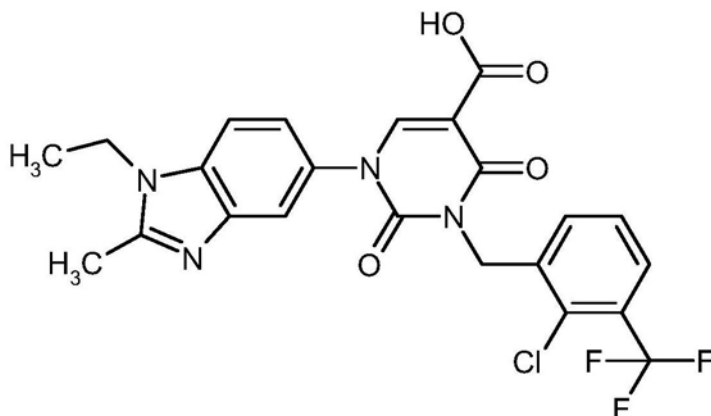
[2356] LC-MS(方法1): $R_t=0.94\text{min}$ ;  $m/z=473\text{ (M+H)}^+$ 。

[2357]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm]=1.43 (t, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

## [2358] 实施例168

[2359] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2360]



[2361] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例166。从114mg (0.21mmol) 源自实施例84的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到93mg (理论的83%) 标题化合物。

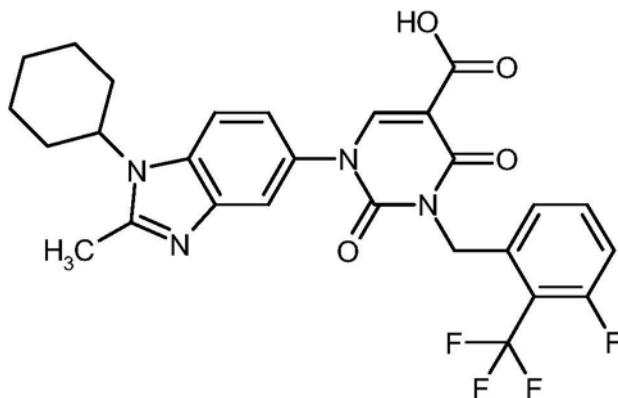
[2362] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 507 (M+H)^+$ 。

[2363]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.34 (\text{t}, 3\text{H}), 2.66 (\text{s}, 3\text{H}), 4.33 (\text{q}, 2\text{H}), 5.18 (\text{s}, 2\text{H}), 7.43-7.49 (\text{m}, 1\text{H}), 7.51-7.57 (\text{m}, 1\text{H}), 7.61-7.65 (\text{m}, 1\text{H}), 7.76-7.85 (\text{m}, 3\text{H}), 8.51 (\text{s}, 1\text{H}), 12.70 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2364] 实施例169

[2365] 1-(1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2366]



[2367] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例166。从90mg (0.15mmol) 源自实施例85的1-(1-环己基-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到74mg (理论的81%) 标题化合物。

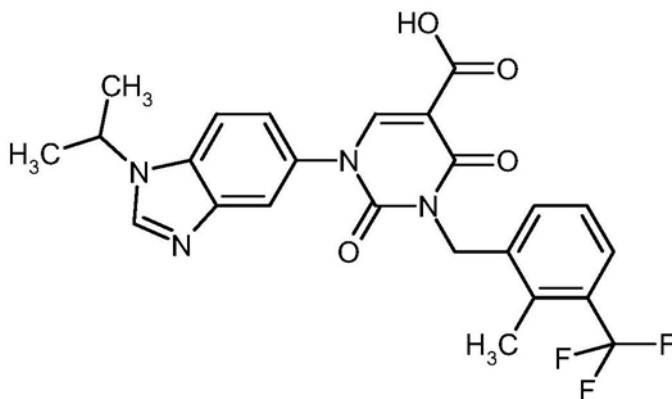
[2368] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01\text{min}$ ;  $m/z = 545 (M+H)^+$ 。

[2369]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.38-1.57 (\text{m}, 3\text{H}), 1.67-1.74 (\text{m}, 1\text{H}), 1.84-1.94 (\text{m}, 4\text{H}), 2.12-2.25 (\text{m}, 2\text{H}), 2.68 (\text{s}, 3\text{H}), 4.33-4.43 (\text{m}, 1\text{H}), 5.23 (\text{s}, 2\text{H}), 7.25 (\text{d}, 1\text{H}), 7.36-7.46 (\text{m}, 2\text{H}), 7.64-7.71 (\text{m}, 1\text{H}), 7.77-7.82 (\text{m}, 1\text{H}), 7.92-8.01 (\text{m}, 1\text{H}), 8.51 (\text{s}, 1\text{H}), 12.70 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2370] 实施例170

[2371] 1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2372]



[2373] 首先将91mg (0.18mmol) 源自实施例93的1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至1.3ml冰醋酸和0.6ml浓盐酸中并在120℃下搅拌1小时。然后,将冷却至室温的混合物与水混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物在甲醇中搅拌,滤出固体并减压干燥。将滤液再次浓缩并将残留物减压干燥。共得到61mg (理论的70%) 标题化合物。

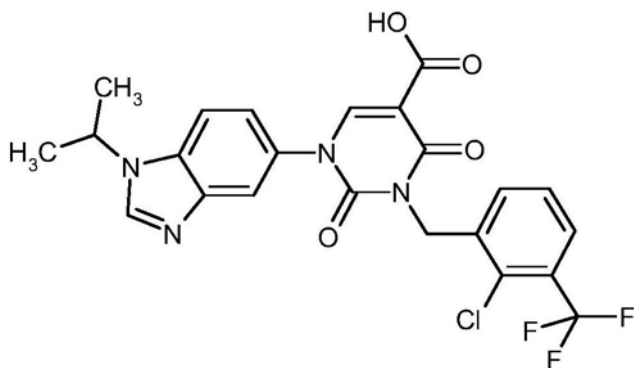
[2374] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01\text{min}$ ;  $m/z = 487 (M+H)^+$ 。

[2375]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (d, 6H), 2.47 (s, 3H), 4.78-4.87 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.48-8.52 (m, 2H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2376] 实施例171

[2377] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2378]



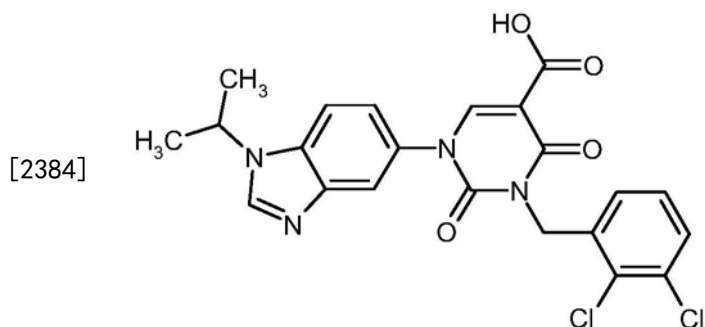
[2379] 首先将65mg (0.12mmol) 源自实施例86的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入至0.9ml冰醋酸和0.4ml浓盐酸并在120℃下搅拌1小时。然后,将冷却至室温的混合物与水混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残留物在甲醇中搅拌,将固体滤出、用甲醇洗涤并减压干燥。将滤液浓缩并将残留物减压干燥。共得到44mg (理论的71%) 标题化合物。

[2380] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01\text{min}$ ;  $m/z = 507 (M+H)^+$ 。

[2381]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 4.78-4.87 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

## [2382] 实施例172

[2383] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



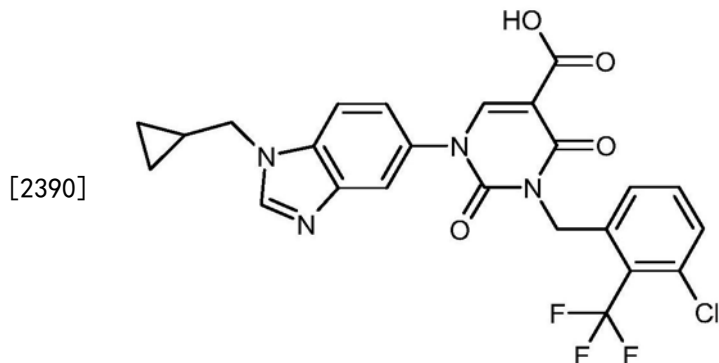
[2385] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例171。从83mg (0.17mmol) 源自实施例87的3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-异丙基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到59mg (理论的72%) 标题化合物。

[2386] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.99\text{min}$ ;  $m/z = 473 (M+H)^+$ 。

[2387]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (d, 6H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H), 8.48-8.52 (m, 2H), 12.70 (br. s, 1H)。

## [2388] 实施例173

[2389] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2391] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例171。从135mg (0.24mmol) 源自实施例92的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[1-(环丙基甲基)-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到59mg (理论的45%) 标题化合物。

[2392] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.00\text{min}$ ;  $m/z = 519 (M+H)^+$ 。

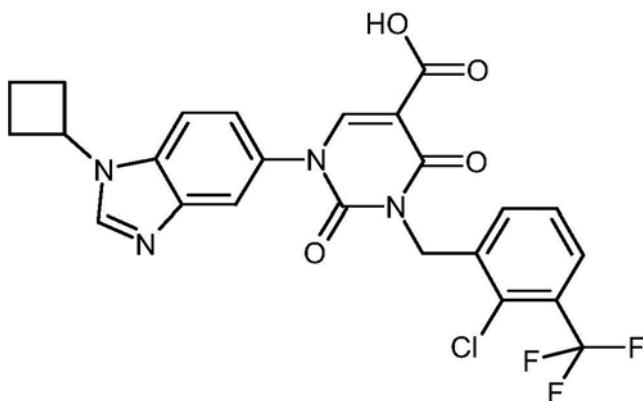
[2393]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.41-0.48 (m, 2H), 0.52-0.58 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 1H), 4.17 (d, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

## [2394] 实施例174

[2395] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2396]



[2397] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例171。从153mg (0.25mmol) 源自实施例88的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-环丁基-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到90mg (理论的68%) 标题化合物。

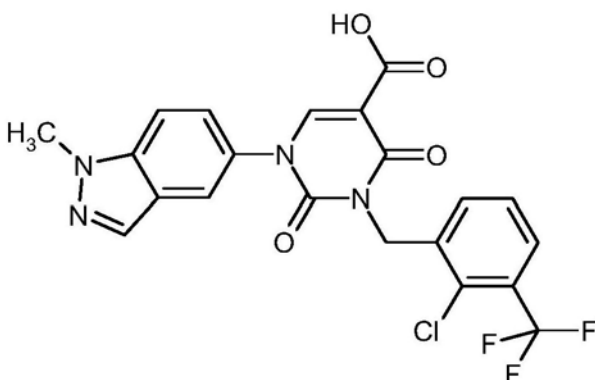
[2398] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 519 (M+H)^+$ 。

[2399]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.86-1.96 (m, 2H), 2.5-2.6 (m, 部分被DMSO信号覆盖), 4.99-5.09 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.87-7.90 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2400] 实施例175

[2401] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2402]



[2403] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从228mg (0.45mmol) 源自实施例89的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到170mg (理论的77%) 标题化合物。

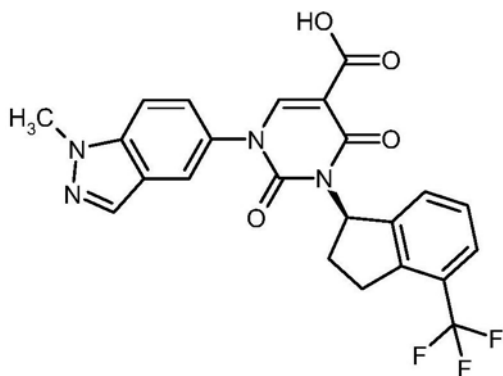
[2404] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04\text{min}$ ;  $m/z = 479 (M+H)^+$ 。

[2405]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.10 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2406] 实施例176

[2407] 1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2408]



[2409] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从119mg (0.24mmol) 源自实施例76的1-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到81mg (理论的71%) 标题化合物。

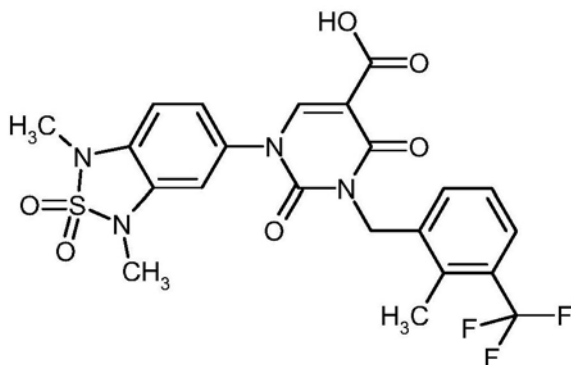
[2410] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 471 (M+H)^+$ 。

[2411]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.45-2.54 (m, 1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 6.62-6.71 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 12.53 (s, 1H)。

[2412] 实施例177

[2413] 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2414]



[2415] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从195mg (0.35mmol) 源自实施例94的1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到153mg (理论的79%) 标题化合物。

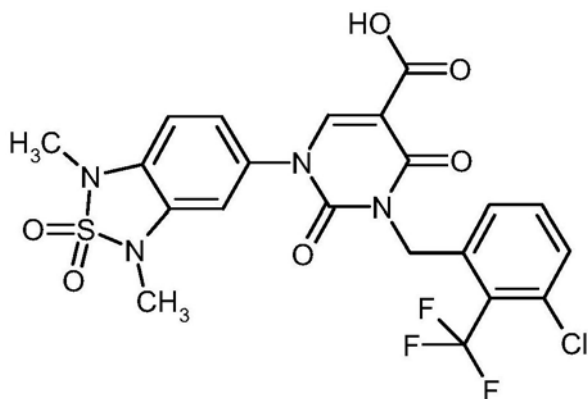
[2416] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 525 (M+H)^+$ 。

[2417]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖), 5.10 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2418] 实施例178

[2419] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2420]



[2421] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从120mg (0.21mmol) 源自实施例95的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到98mg (理论的85%) 标题化合物。

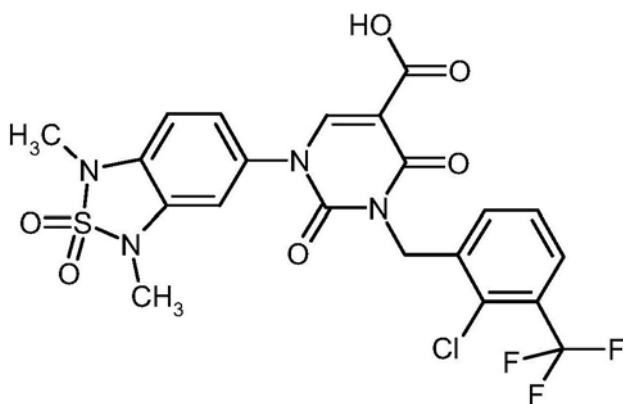
[2422] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.11 \text{ min}$ ;  $m/z = 545 (M+H)^+$ 。

[2423]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.27 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 3.30 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2424] 实施例179

[2425] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2426]



[2427] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从167mg (0.29mmol) 源自实施例96的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到129mg (理论的80%) 标题化合物。

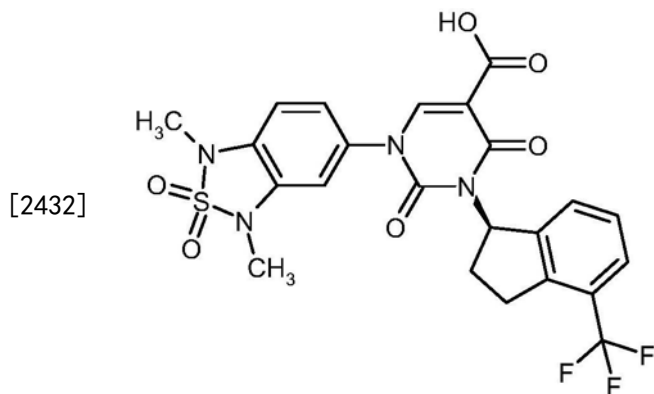
[2428] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12 \text{ min}$ ;  $m/z = 545 (M+H)^+$ 。

[2429]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.27 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2430] 实施例180

[2431] 1-(1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噁二唑-5-基)-2,4-二氧代-3-

[ (1R) -4- (三氟甲基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] -1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)



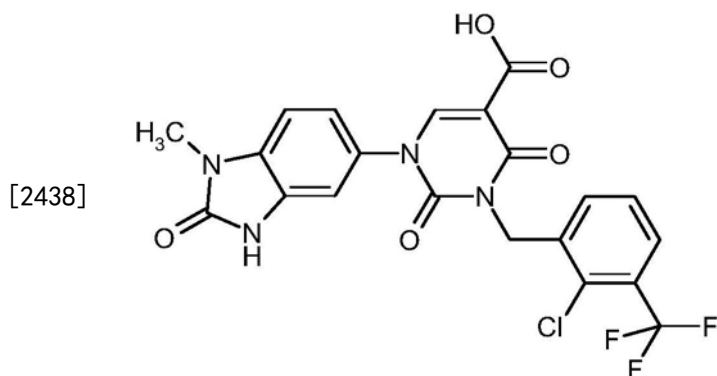
[2433] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从130mg (0.23mmol) 源自实施例97的1- (1,3-二甲基-2,2-二氧-1,3-二氢-2,1,3-苯并噻二唑-5-基) -2,4-二氧代-3- [4- (三氟甲基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] -1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经制备型HPLC (方法8) 进一步纯化后,得到50mg (理论的40%) 标题化合物。

[2434] LC-MS (方法4) :  $R_t = 2.44 \text{ min}$ ;  $m/z = 537 (M+H)^+$ 。

[2435]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 2.32-2.44 (\text{m}, 1\text{H}) , 2.51-2.63 (\text{m}, 1\text{H}) , 3.04-3.16 (\text{m}, 1\text{H}) , 3.20 (\text{s}, 3\text{H}) , 3.23 (\text{s}, 3\text{H}) , 3.36-3.47 (\text{m}, 1\text{H}) , 6.51-6.60 (\text{m}, 1\text{H}) , 6.65 (\text{s}, 1\text{H}) , 6.75 (\text{d}, 1\text{H}) , 6.89 (\text{d}, 1\text{H}) , 7.21-7.30 (\text{m}, 2\text{H}) , 7.42-7.49 (\text{m}, 1\text{H}) , 8.44 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2436] 实施例181

[2437] 3- [2-氯-3- (三氟甲基) 苄基] -1- (1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基) -2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2439] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从20mg (0.04mmol) 源自实施例16的3- [2-氯-3- (三氟甲基) 苄基] -1- (1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基) -2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到14mg (理论的71%) 标题化合物。

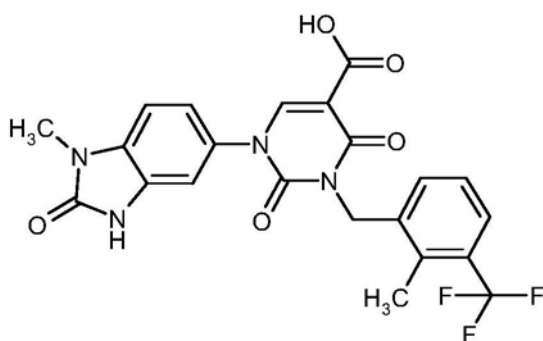
[2440] LC-MS (方法3) :  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 495 (M+H)^+$ 。

[2441]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 3.30 (\text{s}, 3\text{H}) , 5.16 (\text{s}, 2\text{H}) , 7.17-7.23 (\text{m}, 3\text{H}) , 7.49-7.55 (\text{m}, 1\text{H}) , 7.60-7.64 (\text{m}, 1\text{H}) , 7.78-7.83 (\text{m}, 1\text{H}) , 8.44 (\text{s}, 1\text{H}) , 11.14 (\text{s}, 1\text{H}) , 12.69 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2442] 实施例182

[2443] 1- (1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基) -3- [2-甲基-3- (三氟甲基) 苄基] -2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2444]



[2445] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从129mg (0.26mmol) 源自实施例14的 1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)-苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到113mg (理论的93%) 标题化合物。

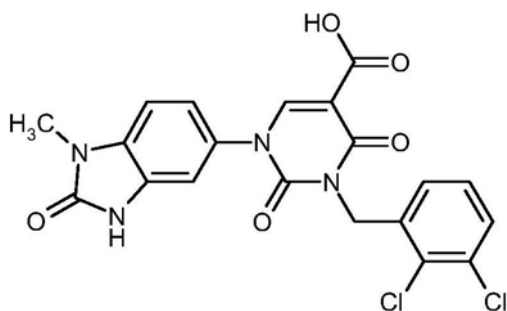
[2446] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.94\text{min}$ ;  $m/z = 475 (M+H)^+$ 。

[2447]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.70 (br. s, 1H)。

[2448] 实施例183

[2449] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2450]



[2451] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从30mg (0.06mmol) 源自实施例15的 3-(2,3-二氯苄基)-1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到22mg (理论的73%) 标题化合物。

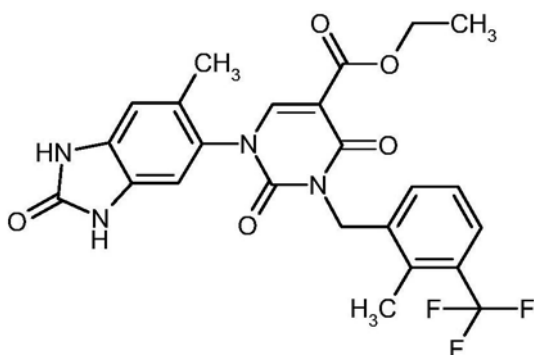
[2452] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.91\text{min}$ ;  $m/z = 461 (M+H)^+$ 。

[2453]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.30 (s, 部分被水信号覆盖), 5.12 (s, 2H), 7.20 (s, 3H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H)。

[2454] 实施例184

[2455] 1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[2456]



[2457] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例1。从200mg (0.60mmol) 源自实施例27A的1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和168mg (0.66mmol) 1-(溴甲基)-2-甲基-3-(三氟甲基)苯开始,在用乙醇进一步重结晶后,得到207mg (理论的62%) 标题化合物。

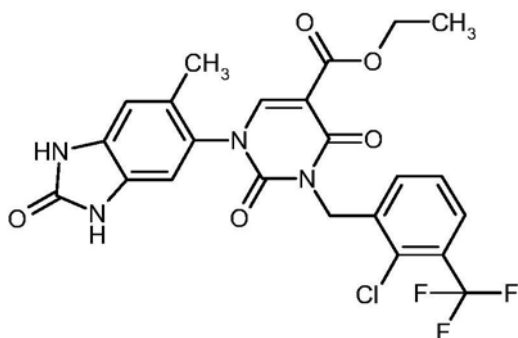
[2458] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.98\text{min}$ ;  $m/z = 503 (M+H)^+$ 。

[2459]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 3\text{H}), 2.09 (\text{s}, 3\text{H}), 2.45 (\text{s}, 3\text{H}), 4.18 (\text{q}, 2\text{H}), 5.08 (\text{d}, 2\text{H}), 6.89 (\text{s}, 1\text{H}), 7.12 (\text{s}, 1\text{H}), 7.30-7.36 (\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.62 (\text{m}, 1\text{H}), 8.37 (\text{s}, 1\text{H}), 10.80 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

#### [2460] 实施例185

[2461] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯

[2462]



[2463] 标题化合物的制备类似于实施例37。从200mg (0.60mmol) 源自实施例27A的1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和182mg (0.66mmol) 1-(溴甲基)-2-氯-3-(三氟甲基)苯开始,经制备型HPLC (方法8) 纯化后,得到178mg (理论的56%) 标题化合物。

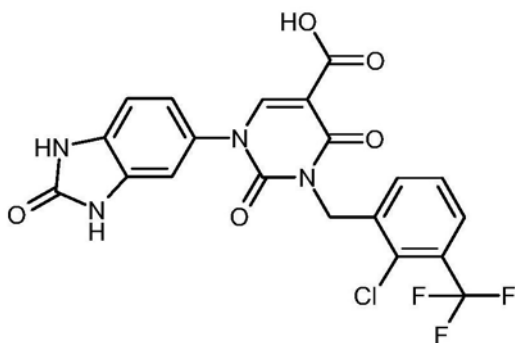
[2464] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.01\text{min}$ ;  $m/z = 523 (M+H)^+$ 。

[2465]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H}), 2.10 (\text{s}, 3\text{H}), 4.19 (\text{q}, 2\text{H}), 5.15 (\text{s}, 2\text{H}), 6.89 (\text{s}, 1\text{H}), 7.11 (\text{s}, 1\text{H}), 7.49-7.57 (\text{m}, 2\text{H}), 7.77-7.83 (\text{m}, 1\text{H}), 8.39 (\text{s}, 1\text{H}), 10.80 (\text{s}, 2\text{H})$ 。

#### [2466] 实施例186

[2467] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2468]



[2469] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为1小时,从99mg (0.19mmol)源自实施例37的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到79mg(理论的85%)标题化合物。

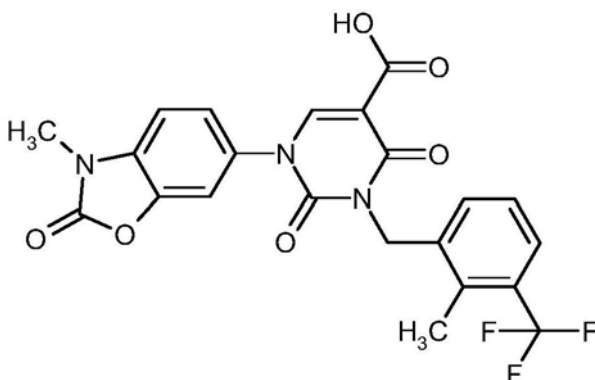
[2470] LC-MS(方法1): $R_t=0.89\text{min}$ ;  $m/z=481\text{ (M+H)}^+$ 。

[2471]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 5.16 (s, 2H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.87-10.92 (m, 2H), 12.68 (br. s, 1H)。

[2472] 实施例187

[2473] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2474]



[2475] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为1小时。从280mg (0.55mmol)源自实施例40的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到186mg(理论的69%)标题化合物。

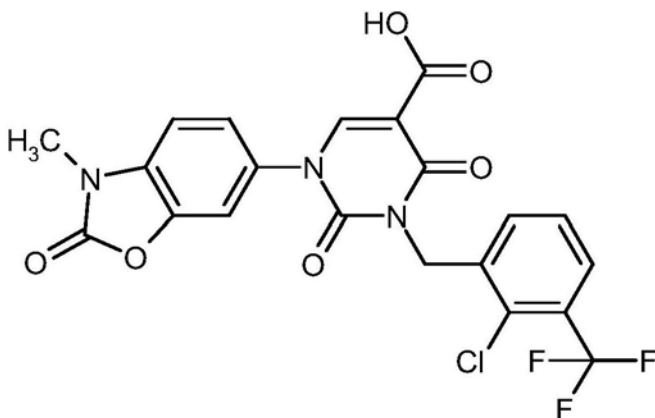
[2476] LC-MS(方法5): $R_t=1.06\text{min}$ ;  $m/z=476\text{ (M+H)}^+$ 。

[2477]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.58-7.66 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2478] 实施例188

[2479] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2480]



[2481] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为1小时。从250mg (0.47mmol) 源自实施例41的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到220mg (理论的91%) 标题化合物。

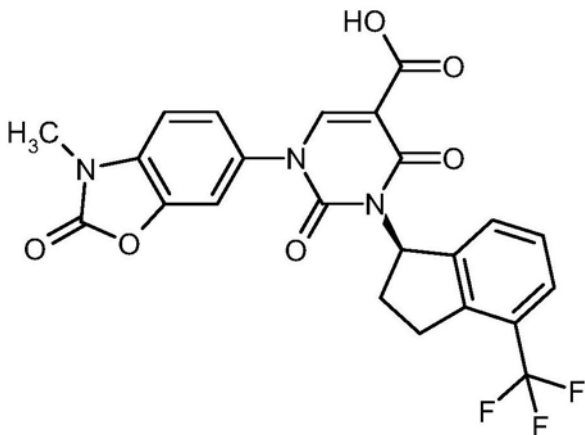
[2482] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.07\text{min}$ ;  $m/z = 496 (M+H)^+$ 。

[2483]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.38 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.38-7.47 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2484] 实施例189

[2485] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2486]



[2487] 将3.40g (6.60mmol) 源自实施例42的化合物在44ml冰醋酸和22ml浓盐酸中在回流温度下搅拌1小时。稍微冷却后(约60℃),混合物在减压条件下充分浓缩。无定型残留物与50ml异丙醇混合并加热回流15min,在此过程中有固体形成。悬浮液随后冷却至10℃并随后抽滤除去固体。所述固体每次用15ml异丙醇洗涤两次,抽滤并在高真空下干燥。得到2.53g (理论的79%) 标题化合物。

[2488] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 488 (M+H)^+$ 。

[2489] 手性分析型HPLC (方法14):  $R_t = 13.3\text{min}$ ; 约99% ee

[2490]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.40-2.52 (m, 1H), 2.59-2.72 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44-3.56 (m, 1H), 6.58-6.69 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s,



1H)。

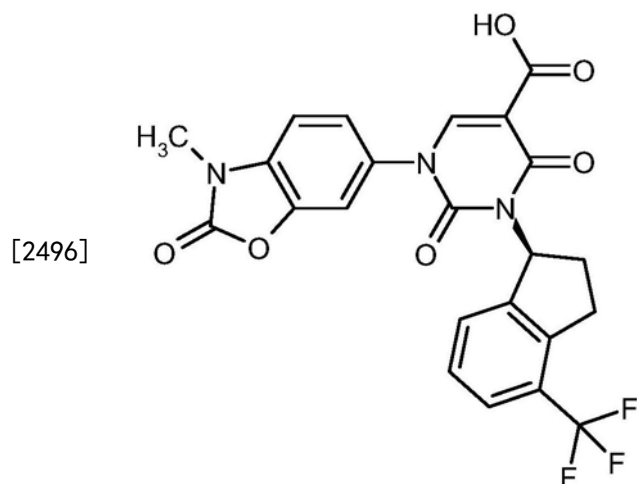
[2491] 比旋光度 $\alpha_D^{20}=+135.3^\circ$  (甲醇,  $c=0.43$ )。

[2492] 在一个类似的实验中, 产物的比旋光度在氯仿中测定:  $\alpha_D^{20}=+159.5^\circ$  (氯仿,  $c=0.395$ )。

[2493] 其与类糜蛋白酶的络合物的X-射线结构分析确定对映异构体为R构型。

[2494] 实施例190

[2495] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1S)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (S对映异构体)



[2497] 将420mg (0.80mmol) 源自实施例43的化合物在7.7ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中加热回流1小时。然后, 将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩并将残留物在高真空下干燥。得到390mg (理论的96%) 标题化合物。

[2498] LC-MS (方法1):  $R_t=1.09\text{min}$ ;  $m/z=488 (M+H)^+$ 。

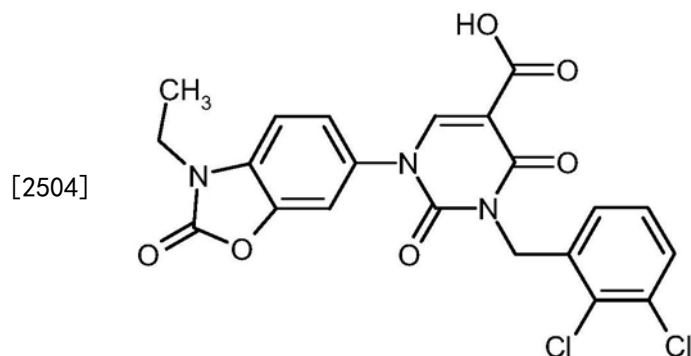
[2499]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.37-2.53 (m, 1H), 2.66 (dtd, 1H), 3.10-3.26 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (br. d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)。

[2500] 手性分析型HPLC (方法14):  $R_t=9.97\text{min}$ , 约95% ee。

[2501] 比旋光度:  $\alpha_D^{20}=-122.5^\circ$  ( $c=0.5$ , 甲醇)。

[2502] 实施例191

[2503] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2505] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从210mg (0.42mmol) 源自实施例45的

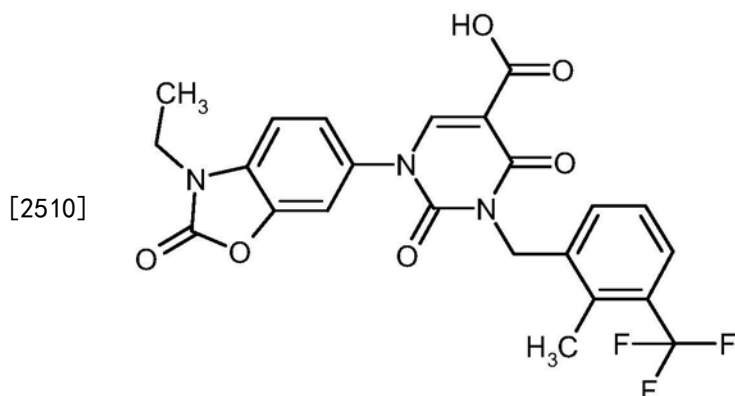
3-(2,3-二氯苄基)-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到180mg(理论的89%)标题化合物。

[2506] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=476\text{ (M+H)}^+$ 。

[2507]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.28(\text{t}, 3\text{H}), 3.90(\text{q}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.28(\text{m}, 1\text{H}), 7.31-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.47(\text{s}, 2\text{H}), 7.57-7.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.62-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2508] 实施例192

[2509] 1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



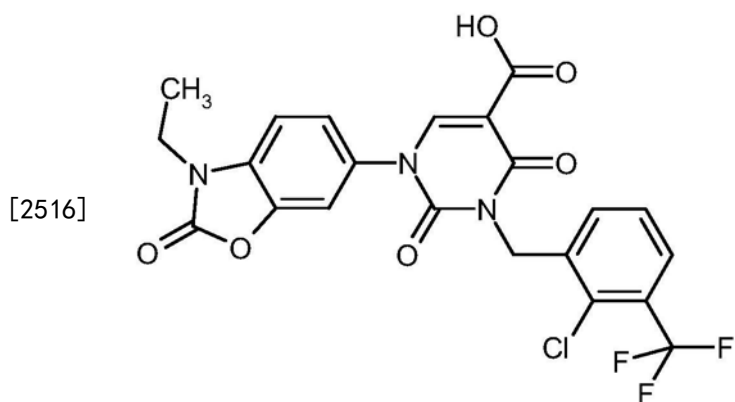
[2511] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从185mg (0.36mmol) 源自实施例44的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到159mg(理论的90%)标题化合物。

[2512] LC-MS(方法1): $R_t=1.10\text{min}$ ;  $m/z=490\text{ (M+H)}^+$ 。

[2513]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.28(\text{t}, 3\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.90(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.32-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.50(\text{m}, 3\text{H}), 7.59-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.64-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2514] 实施例193

[2515] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



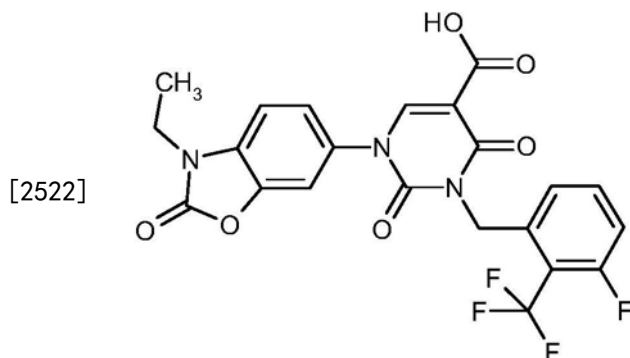
[2517] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.37mmol) 源自实施例46的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到165mg(理论的85%)标题化合物。

[2518] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 510 (M+H)^+$ 。

[2519]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.28 (d, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.42–7.56 (m, 3H), 7.58–7.65 (m, 2H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2520] 实施例194

[2521] 1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



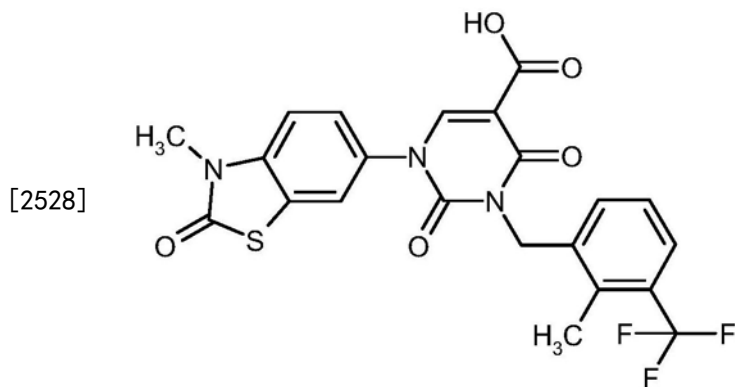
[2523] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从150mg (0.29mmol) 源自实施例47的1-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到105mg (理论的73%) 标题化合物。

[2524] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.05\text{min}$ ;  $m/z = 494 (M+H)^+$ 。

[2525]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.28 (t, 3H), 3.90 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.19–7.25 (m, 1H), 7.38–7.51 (m, 3H), 7.61–7.70 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2526] 实施例195

[2527] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



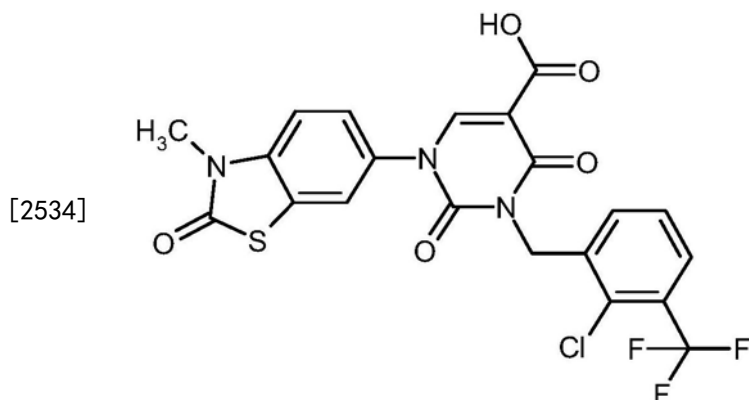
[2529] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从390mg (0.75mmol) 源自实施例48的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到314mg (理论的81%) 标题化合物。

[2530] LC-MS (方法3) :  $R_t = 1.33\text{min}$ ;  $m/z = 492 (M+H)^+$ 。

[2531]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.32–7.38 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2532] 实施例196

[2533] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



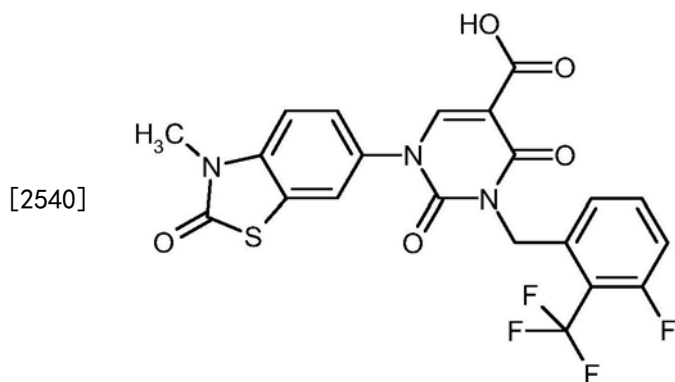
[2535] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从216mg (0.40mmol) 源自实施例49的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到155mg (理论的72%) 标题化合物。

[2536] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.33\text{min}$ ;  $m/z = 512 (M+H)^+$ 。

[2537]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.49-7.64 (m, 3H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2538] 实施例197

[2539] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



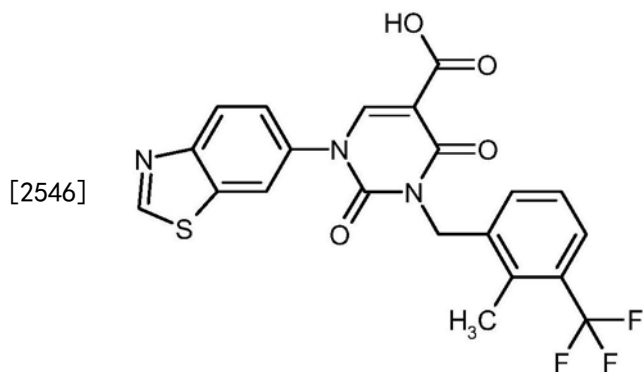
[2541] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从241mg (0.46mmol) 源自实施例50的3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到180mg (理论的73%) 标题化合物。

[2542] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.27\text{min}$ ;  $m/z = 496 (M+H)^+$ 。

[2543]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.45 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.37-7.49 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.62-7.70 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2544] 实施例198

[2545] 1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



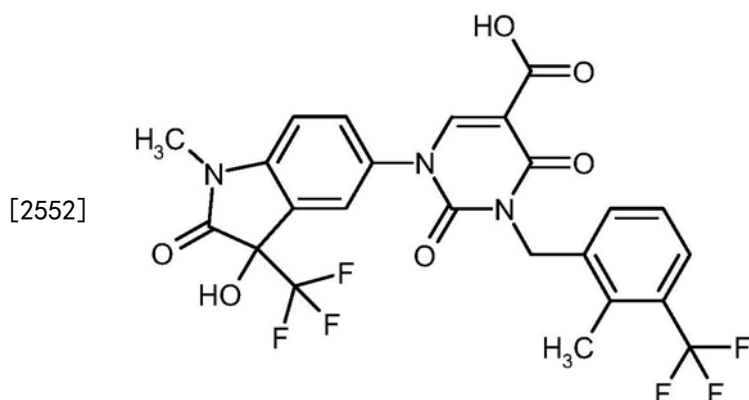
[2547] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从204mg (0.41mmol) 源自实施例98的1-(1,3-苯并噻唑-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到160mg (理论的82%) 标题化合物。

[2548] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.07\text{min}$ ;  $m/z = 462 (M+H)^+$ 。

[2549]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (部分被DMSO信号覆盖), 5.12 (s, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.39-8.43 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

#### [2550] 实施例199

[2551] 1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)



[2553] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为20min。从74mg (0.12mmol) 源自实施例63的1-[3-羟基-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到37mg (理论的53%) 标题化合物。

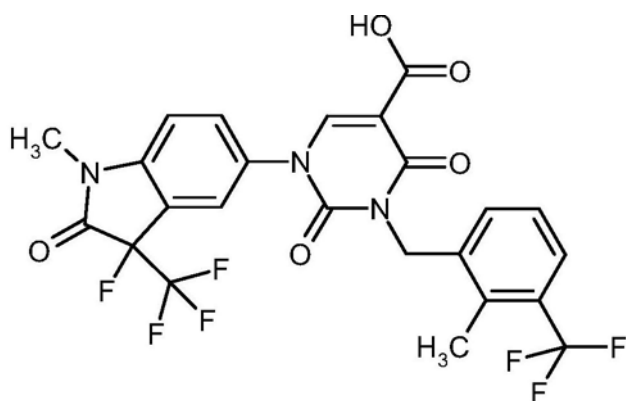
[2554] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 558 (M+H)^+$ 。

[2555]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

#### [2556] 实施例200

[2557] 1-[3-氟-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[2558]



[2559] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从85mg (0.14mmol) 源自实施例64的1-[3-氟-1-甲基-2-氧代-3-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到66mg (理论的82%) 标题化合物。

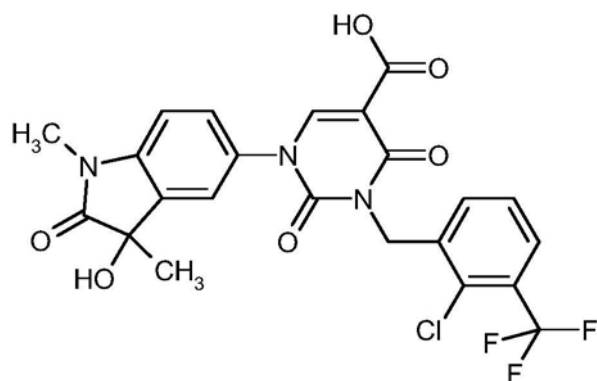
[2560] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.18\text{min}$ ;  $m/z = 560 (M+H)^+$ 。

[2561]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.46 (s, 部分被DMSO信号覆盖), 3.26 (s, 部分被水信号覆盖), 5.10 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

[2562] 实施例201

[2563] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-羟基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[2564]



[2565] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从124mg (0.22mmol) 源自实施例62的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3-羟基-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到54mg (理论的50%) 标题化合物,并得到24mg (理论的22%) 实施例202化合物。标题化合物的分析数据:

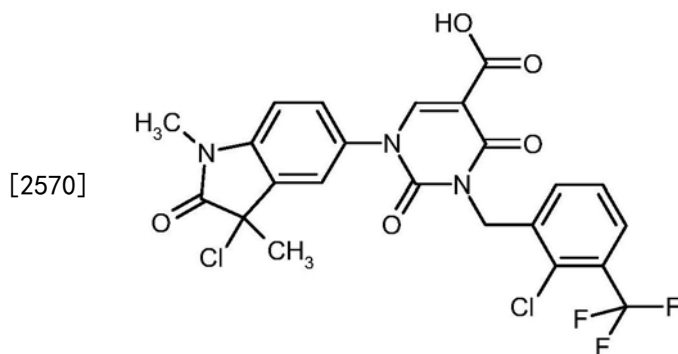
[2566] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.95\text{min}$ ;  $m/z = 524 (M+H)^+$ 。

[2567]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.78-7.83 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2568] 实施例202

[2569] 1-(3-氯-1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)

苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



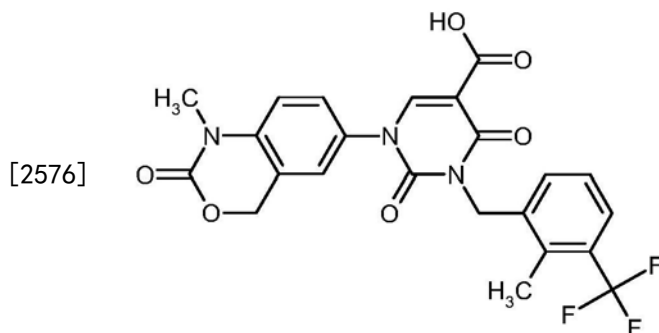
[2571] 在实施例201的合成中分离得到标题化合物 (24mg)。

[2572] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.09 \text{ min}$ ;  $m/z = 542 (M+H)^+$ 。

[2573]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.87 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.77-7.84 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

[2574] 实施例203

[2575] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2577] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为15min。从265mg (0.51mmol) 源自实施例100的1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经制备型 HPLC (方法8) 纯化后,得到121mg (理论的46%) 标题化合物。

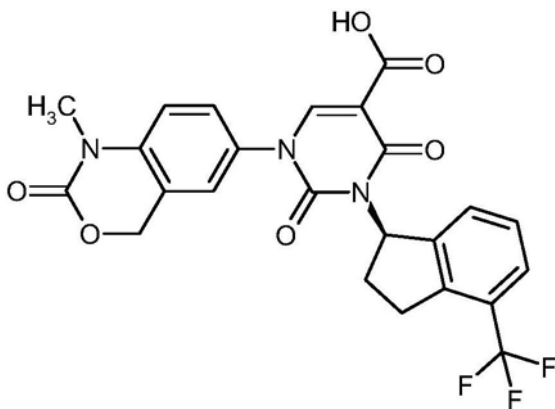
[2578] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ;  $m/z = 490 (M+H)^+$ 。

[2579]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.3 (被水信号覆盖), 5.10 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.31-7.43 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2580] 实施例204

[2581] 1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2582]



[2583] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从135mg (0.25mmol) 源自实施例101的1-(1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-3,1-苯并噁嗪-6-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到81mg (理论的59%) 标题化合物。

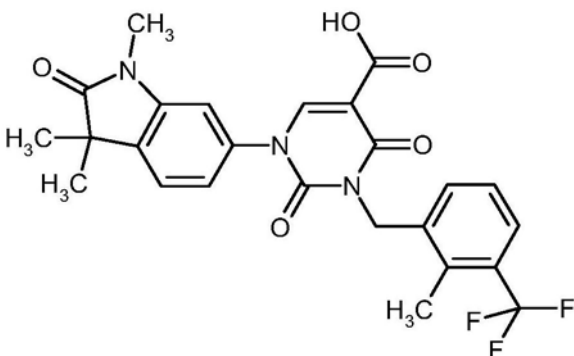
[2584] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04\text{min}$ ;  $m/z = 502 (M+H)^+$ 。

[2585]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.39-2.52 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.12-3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.47-3.61 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 6.60-6.70 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 12.18-12.70 (m, 2H)。

#### [2586] 实施例205

[2587] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2588]



[2589] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从127mg (0.24mmol) 源自实施例59的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经制备型HPLC (方法8) 进一步纯化后,得到76mg (理论的63%) 标题化合物。

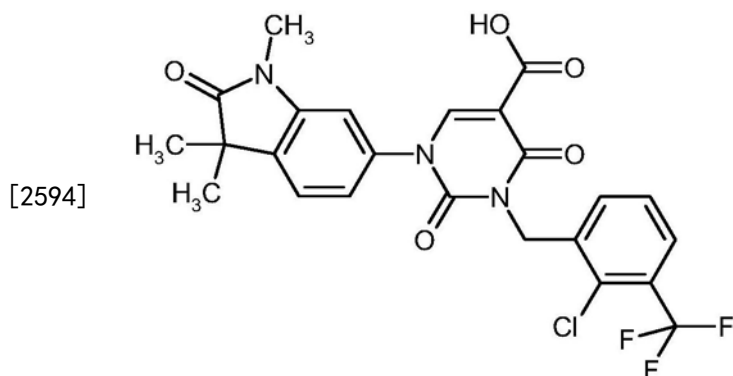
[2590] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 502 (M+H)^+$ 。

[2591]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

#### [2592] 实施例206

[2593] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸





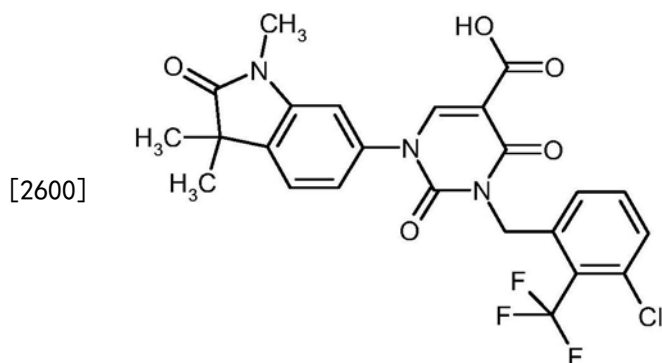
[2595] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为2小时,除了对于后处理用环己烷代替MTBE之外。从125mg (0.35mmol) 源自实施例60的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到134mg (理论的65%) 标题化合物。

[2596] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 522 (M+H)^+$ 。

[2597]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.17 (s, 2H), 7.19–7.24 (m, 1H), 7.24–7.27 (m, 1H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2598] 实施例207

[2599] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



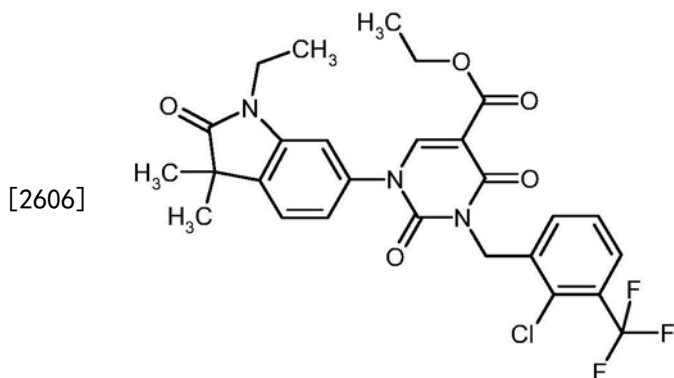
[2601] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从122mg (0.22mmol) 源自实施例61的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到87mg (理论的71%) 标题化合物。

[2602] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 522 (M+H)^+$ 。

[2603]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 5.24 (br. s, 2H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.23–7.26 (m, 1H), 7.33–7.37 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.57–7.67 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2604] 实施例208

[2605] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



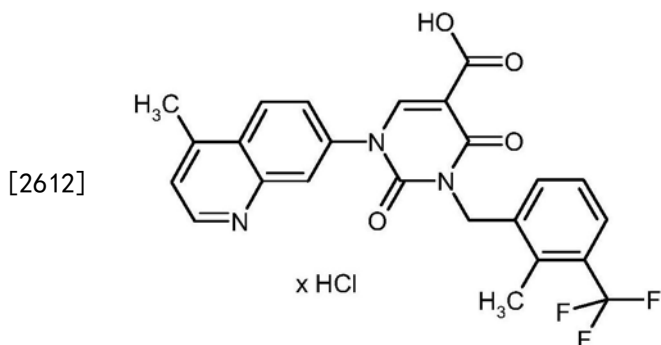
[2607] 首先在氩气环境和0℃下,首先将371mg (0.69mmol) 源自实施例68的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯加入到THF (5ml) 中,并加入29mg (含量60%, 0.72mmol) 氢化钠。混合物在室温下搅拌30min,并随后再次冷却至0℃。逐滴加入113mg (0.72mmol) 碘乙烷于1ml THF中的溶液。反应混合物在室温下搅拌2天。对于后处理,将混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取两次。有机相用硫酸镁干燥并浓缩。残留物经制备型HPLC (方法7) 纯化,得到50mg (理论的12%) 标题化合物。

[2608] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.37\text{min}$ ;  $m/z = 564 (M+H)^+$ 。

[2609]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.16 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 3.70 (q, 2H), 4.20 (q, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49–7.60 (m, 3H), 7.78–7.82 (m, 1H), 8.52 (s, 1H)。

#### [2610] 实施例209

[2611] 1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸盐



[2613] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.40mmol) 源自实施例99的1-(4-甲基喹啉-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到173mg (理论的91%) 标题化合物。

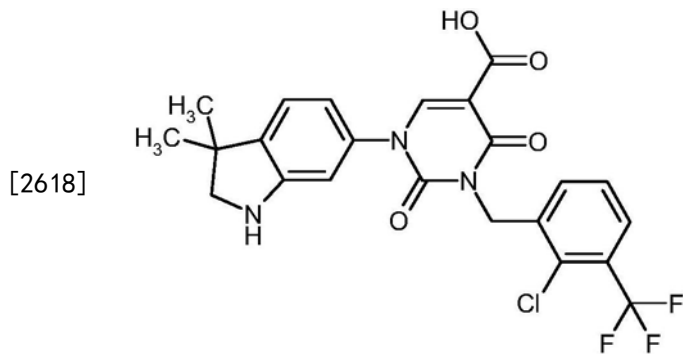
[2614] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.25\text{min}$ ;  $m/z = 470 (M+H)^+$ 。

[2615]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.80 (br. s, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.34–7.40 (m, 1H), 7.46–7.51 (m, 1H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.84–7.90 (m, 1H), 8.28–8.36 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.93–8.98 (m, 1H), 12.75 (br. s, 1H)。

#### [2616] 实施例210

[2617] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二

氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



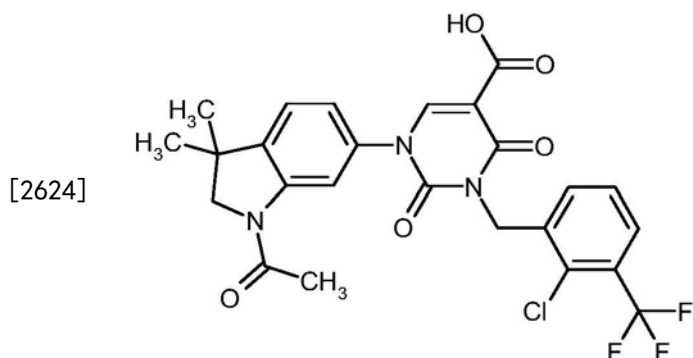
[2619] 将228mg (0.40mmol) 源自实施例69的化合物在4.4ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中在120℃ (浴温度) 下搅拌1小时。冷却至室温后,将混合物与水混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。残留物在MTBE中搅拌,将形成的固体过滤,用少量MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到160mg (理论的80%) 标题化合物。

[2620] LC-MS (方法5) : $R_t=1.23\text{min}$ ;  $m/z=494\text{ (M+H)}^+$ 。

[2621]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.25 (s, 6H) , 3.25 (s, 2H) , 5.15 (s, 2H) , 5.88 (br. s, 1H) , 6.59 (s, 1H) , 6.65 (d, 1H) , 7.09 (d, 1H) , 7.47-7.55 (m, 1H) , 7.56-7.61 (m, 1H) , 7.80 (d, 1H) , 8.36 (s, 1H) , 12.67 (br. s, 1H) 。

[2622] 实施例211

[2623] 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2625] 首先将160mg (0.32mmol) 源自实施例210的化合物加入至THF (1.4ml) 中,然后加入90 $\mu\text{l}$  (0.65mmol) 三乙胺和34 $\mu\text{l}$  (0.36mmol) 乙酸酐并将混合物在室温下搅拌过夜。然后,将反应混合物与1M盐酸混合并用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残留物在甲醇中搅拌,将固体滤出并减压干燥。得到85mg (理论的47%) 标题化合物。

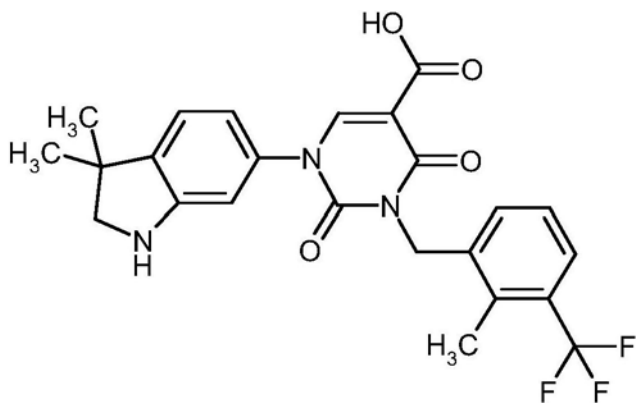
[2626] LC-MS (方法1) : $R_t=1.13\text{min}$ ;  $m/z=536\text{ (M+H)}^+$ 。

[2627]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.34 (s, 6H) , 2.18 (s, 3H) , 3.94 (s, 2H) , 5.15 (s, 2H) , 7.16-7.21 (m, 1H) , 7.38-7.43 (m, 1H) , 7.48-7.54 (m, 1H) , 7.61-7.65 (m, 1H) , 7.77-7.82 (m, 1H) , 8.13-8.16 (m, 1H) , 8.42 (s, 1H) , 12.69 (br. s, 1H) 。

[2628] 实施例212

[2629] 1-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2630]



[2631] 类似于实施例210,将253mg (0.47mmol) 源自实施例70的化合物水解并将产物纯化。得到174mg (理论的77%) 标题化合物。

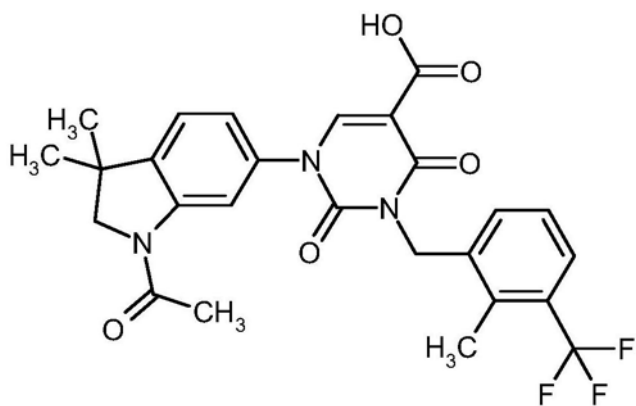
[2632] LC-MS (方法5) :  $R_t = 1.23\text{min}$ ;  $m/z = 474 (M+H)^+$ 。

[2633]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.24 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.24 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $5.09 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $5.86 (\text{br. s}, 1\text{H})$ ,  $6.58 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $6.64 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.08 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.26\text{--}7.45 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.60 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.35 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.68 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2634] 实施例213

[2635] 1-(1-乙酰基-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2636]



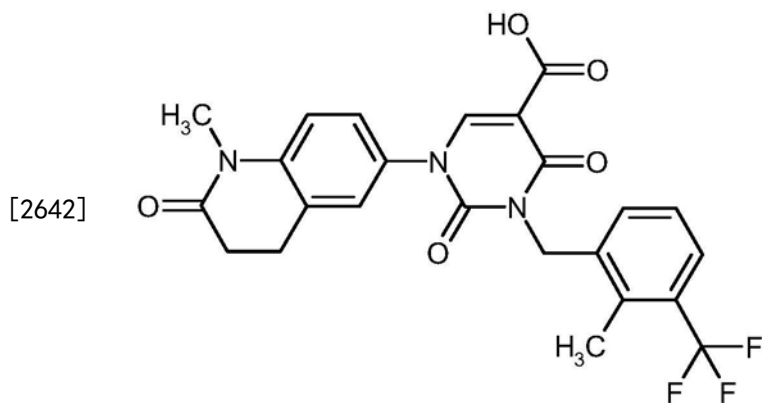
[2637] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例211。从174mg (0.36mmol) 源自实施例212的1-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡咯-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸开始,得到135mg (理论的70%) 标题化合物。

[2638] LC-MS (方法5) :  $R_t = 1.18\text{min}$ ;  $m/z = 516 (M+H)^+$ 。

[2639]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.34 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $2.18 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $2.46 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.93 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $5.09 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.16\text{--}7.21 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.31\text{--}7.37 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.38\text{--}7.44 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.57\text{--}7.62 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.12\text{--}8.15 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.40 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.69 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2640] 实施例214

[2641] 1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



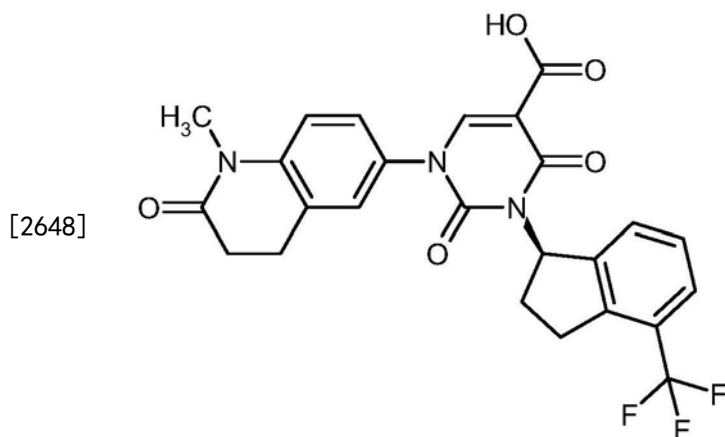
[2643] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从267mg (0.51mmol) 源自实施例102的1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到218mg (理论的83%) 标题化合物。

[2644] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.28\text{min}$ ;  $m/z = 488 (M+H)^+$ 。

[2645]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.47 (s, 3H), 2.56-2.61 (m, 2H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.58-7.62 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2646] 实施例215

[2647] 1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)



[2649] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为45min。从83mg (0.15mmol) 源自实施例103的1-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到39mg (理论的46%) 标题化合物。

[2650] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 500 (M+H)^+$ 。

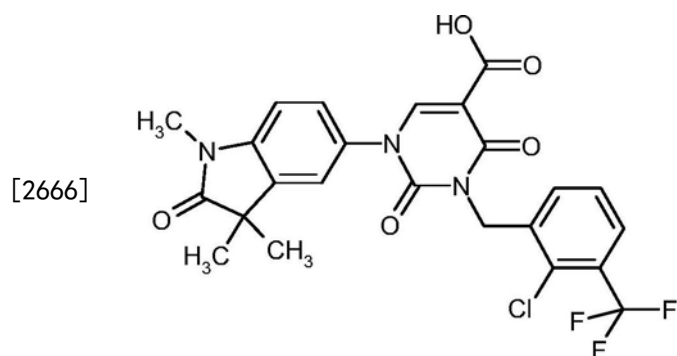
[2651]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.42-2.52 (m, 1H), 2.63-2.66 (m, 1H, 部分被DMSO信号覆盖), 2.69 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.48-3.60 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

[2652] 实施例216

[2653] 3-(2-甲基-3-硝基苄基)-1-(4-甲基-3-氧基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-



[2665] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



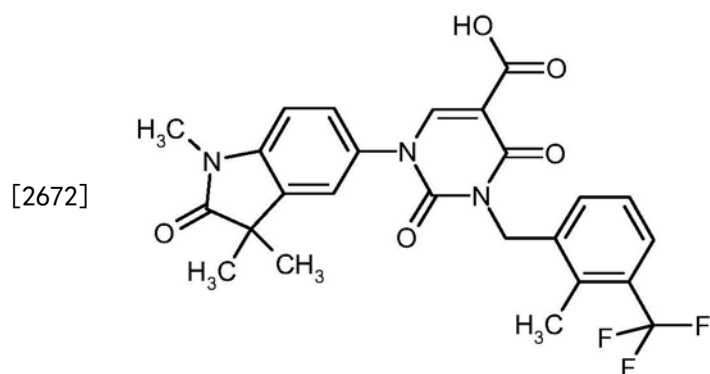
[2667] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.36mmol) 源自实施例52的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到161mg (理论的83%) 标题化合物。

[2668] LC-MS (方法3) : $R_t=1.29\text{min}$ ;  $m/z=522\text{ (M+H)}^+$ 。

[2669]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 6H) , 3.18 (s, 3H) , 5.17 (s, 2H) , 7.15 (d, 1H) , 7.43-7.48 (m, 1H) , 7.50-7.56 (m, 2H) , 7.57-7.62 (m, 1H) , 7.78-7.83 (m, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 12.73 (br. s, 1H) 。

[2670] 实施例219

[2671] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2673] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.38mmol) 源自实施例53的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到153mg (理论的80%) 标题化合物。

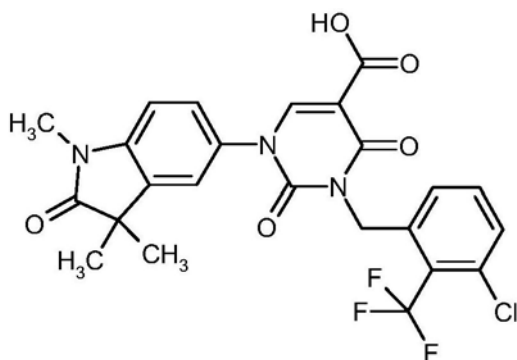
[2674] LC-MS (方法1) : $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=502\text{ (M+H)}^+$ 。

[2675]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H) , 2.47 (s, 3H) , 3.17 (s, 3H) , 5.11 (s, 2H) , 7.15 (d, 1H) , 7.32-7.42 (m, 2H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.54 (d, 1H) , 7.58-7.64 (m, 1H) , 8.45 (s, 1H) , 12.73 (br. s, 1H) 。

[2676] 实施例220

[2677] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2678]



[2679] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从109mg (0.20mmol) 源自实施例54的 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到83mg (理论的79%) 标题化合物。

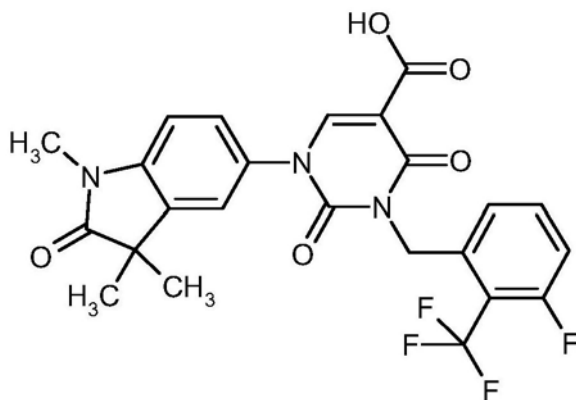
[2680] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 522 (M+H)^+$ 。

[2681]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.24 (br. s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2682] 实施例221

[2683] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2684]



[2685] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从230mg (0.43mmol) 源自实施例55的 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到193mg (理论的85%) 标题化合物。

[2686] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.02\text{min}$ ;  $m/z = 506 (M+H)^+$ 。

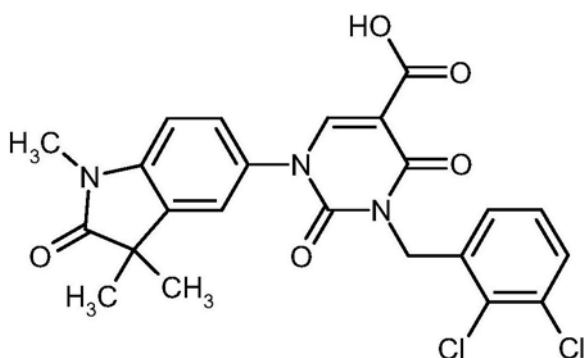
[2687]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.22 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.63-7.70 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2688] 实施例222

[2689] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2690]



[2691] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121。从200mg (0.39mmol) 源自实施例56的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到173mg (理论的90%) 标题化合物。

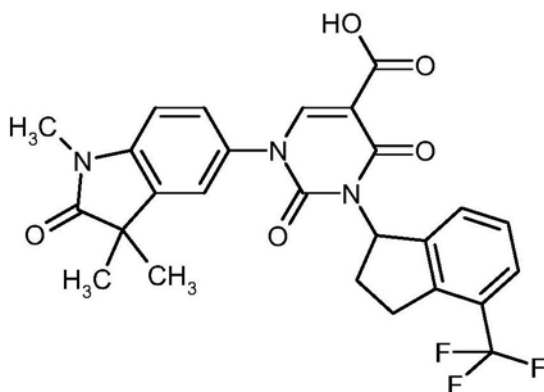
[2692] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.05\text{min}$ ;  $m/z = 488 (M+H)^+$ 。

[2693]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.72 (br. s, 1H)。

[2694] 实施例223

[2695] 2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[2696]



[2697] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例131。从507mg (0.93mmol) 源自实施例57的2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经HPLC (方法8) 纯化后,得到131mg (理论的26%) 标题化合物。

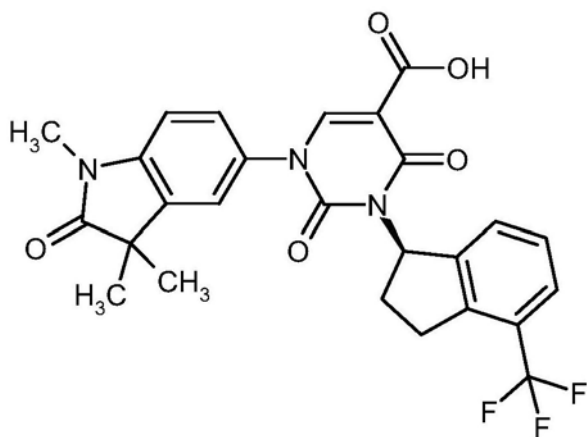
[2698] LC-MS (方法5):  $R_t = 1.15\text{min}$ ;  $m/z = 514 (M+H)^+$ 。

[2699]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (br. s, 6H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.46-2.48 (m, 1H, 被DMSO信号覆盖), 3.03-3.14 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 1H, 部分被水信号覆盖), 6.34-6.60 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H)。

[2700] 实施例224

[2701] 2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯-5-基)-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2702]



[2703] 类似于实施例217,将147mg (0.27mmol) 源自实施例58的化合物水解并将产物分离。得到120mg (理论的84%) 标题化合物。

[2704] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.14\text{min}$ ;  $m/z = 514 (M+H)^+$ 。

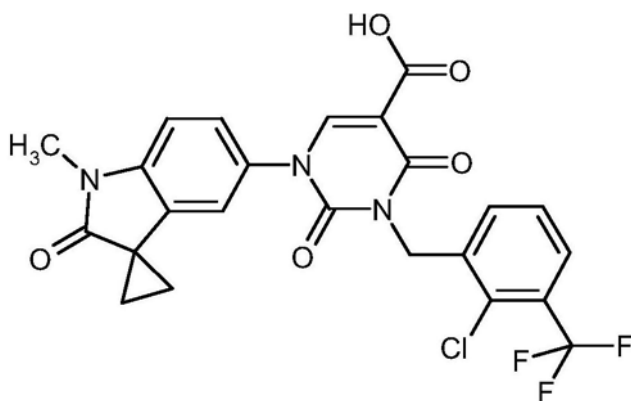
[2705]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.29 (br. s, 6H), 2.39–2.46 (m, 1H), 2.46–2.60 (m, 1H, 被DMSO信号覆盖), 3.04–3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.22–3.36 (m, 1H 部分被水信号覆盖), 6.34–6.61 (br. m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.33–7.46 (m, 2H), 7.47–7.57 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 12.69 (br. s, 1H)。

[2706]  $\alpha_D^{20}$  [氯仿,  $c = 0.385$ ] = +130.1°。

[2707] 实施例225

[2708] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2709]



[2710] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例131。从147mg (0.26mmol) 源自实施例65的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经HPLC (方法7) 纯化后,得到30mg (理论的21%) 标题化合物。

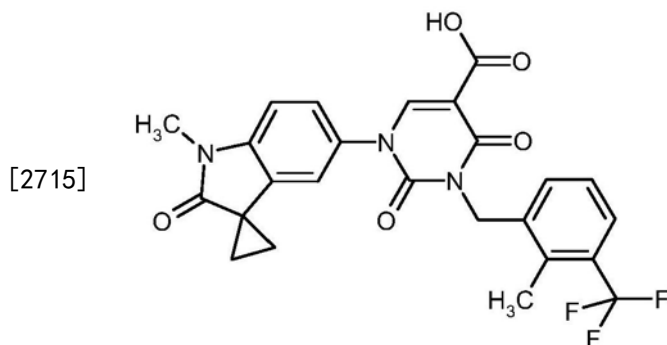
[2711] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 520 (M+H)^+$ 。

[2712]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.55–1.60 (m, 2H), 1.65–1.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.20–7.23 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 1H), 7.50–7.55 (m, 1H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2713] 实施例226

[2714] 1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-3-[2-甲基-3-

(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



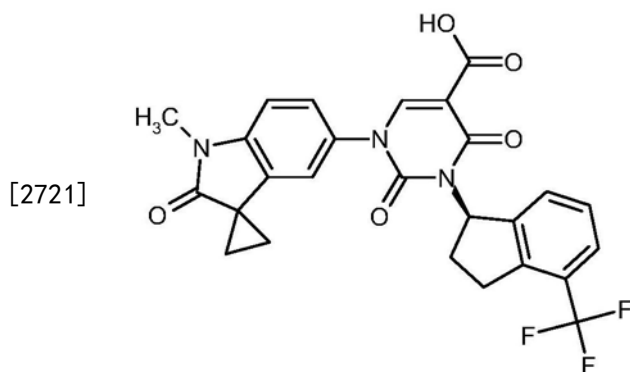
[2716] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例131。从130mg (0.24mmol) 源自实施例66的1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,经HPLC(方法7)纯化,得到27mg(理论的22%)标题化合物。

[2717] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=500\text{ (M+H)}^+$ 。

[2718]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.55-1.60 (m, 2H), 1.65-1.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2719] 实施例227

[2720] 1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-3-[ (1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)



[2722] 将7.81g(纯度92%, 13.31mmol)源自实施例67的1-(1'-甲基-2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶]-5'-基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在117ml乙酸/水/浓硫酸(12:8:1)的混合物中在120℃下搅拌2.5小时。将冷却的反应混合物与水混合,将沉淀的固体抽滤出、用水洗涤并在高真空下干燥。母液用二氯甲烷萃取两次。有机相用硫酸钠干燥并浓缩。残留物和之前分离的固体经HPLC(方法7)纯化。将分离的产物(纯度95%)溶于沸腾的2-丙醇中并将溶液冷却过夜。将形成的固体抽滤出,用2-丙醇洗并在高真空下干燥。得到5.22g(理论的74%)标题化合物。

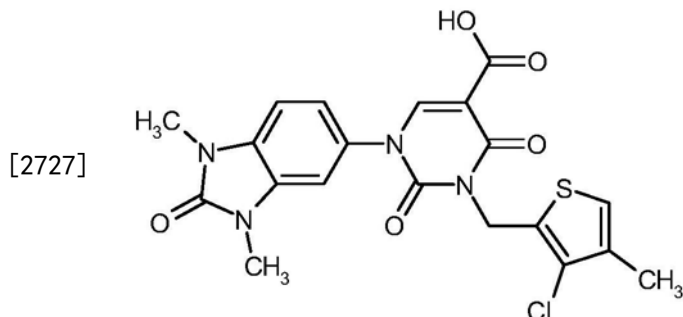
[2723] LC-MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=512\text{ (M+H)}^+$ 。

[2724]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.46-1.53 (m, 2H), 1.62-1.69 (m, 2H), 2.31-

2.44 (m, 1H) , 2.50-2.63 (m, 1H) , 3.04-3.14 (m, 1H) , 3.20 (s, 3H) , 3.35-3.48 (m, 1H) , 6.50-6.60 (m, 1H) , 6.71 (br. s, 1H) , 6.90 (d, 1H) , 7.08-7.16 (m, 1H) , 7.20-7.29 (m, 2H) , 7.42-7.49 (m, 1H) , 8.44 (s, 1H) 。

[2725] 实施例228

[2726] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



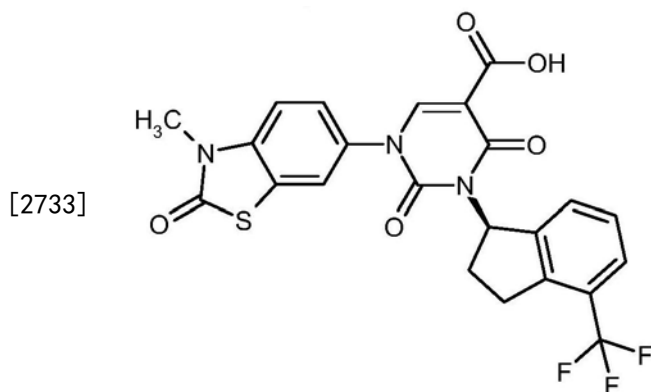
[2728] 将22mg (43 $\mu$ mol) 源自实施例的105化合物在1ml冰醋酸/浓盐酸2:1中加热至120 $^{\circ}$ C (浴温度), 持续4小时。冷却至室温后, 加入10ml水并将沉淀的产物抽滤出。将所述固体与乙醚搅拌, 再次抽滤出固体并在高真空下干燥。得到15mg (理论的74%) 标题化合物。

[2729] LC-MS (方法1) :  $R_t$  = 0.97min;  $m/z$  = 461 (M+H) $^{+}$ 。

[2730]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.12 (s, 3H) , 3.33 (s, 3H) , 3.37 (s, 3H) , 5.21 (s, 2H) , 7.20 (dd, 1H) , 7.27 (d, 1H) , 7.30 (s, 1H) , 7.37 (d, 1H) , 8.37 (s, 1H) , 12.74 (br. s, 1H) 。

[2731] 实施例229

[2732] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)



[2734] 将6.20g (11.3mmol) 源自实施例51的化合物在150ml冰醋酸/浓盐酸2:1中加热至120 $^{\circ}$ C (浴温度), 持续1小时。冷却至室温后, 将反应混合物倒入1l冰水中。将沉淀的产物抽滤出。将所述固体与乙醚搅拌, 再次抽滤出并在高真空下干燥。得到5.04g (理论的88%) 标题化合物。

[2735] LC-MS (方法5) :  $R_t$  = 1.14min;  $m/z$  = 504 (M+H) $^{+}$ 。

[2736]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.39-2.53 (m, 1H) , 2.60-2.72 (m, 1H) , 3.12-3.24 (m, 1H) , 3.42-3.56 (m, 4H) , 6.58-6.71 (m, 1H) , 7.15 (d, 1H) , 7.26-7.38 (m, 3H) , 7.45 (s,

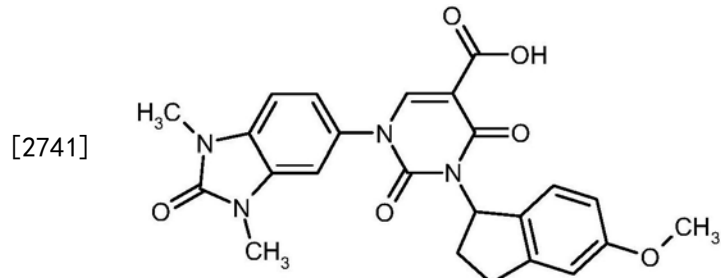
1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 8.55 (s, 1H)。

[2737] 对于其他批次的标题化合物,其通过类似方法制备,收集了如下的其他数据:

[2738]  $\alpha_D^{20}$ [氯仿,  $c=0.365$ ] = +148.6°。

[2739] 实施例230

[2740] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(5-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



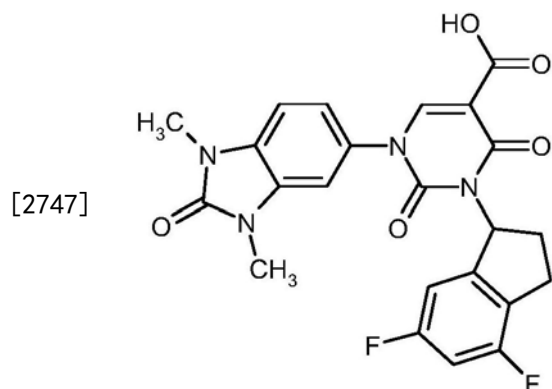
[2742] 将86mg (0.18mmol) 源自实施例120的化合物和49mg (0.58mmol) 碳酸氢钠在2ml 乙醇和2ml 水中加热回流6小时。冷却至室温后,向混合物加入1N盐酸酸化并经制备型HPLC(方法7)直接分离。得到24mg(理论的29%)标题化合物。

[2743] LC-MS(方法1):  $R_t=0.90\text{min}$ ;  $m/z=463 (M+H)^+$ 。

[2744]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.31-2.47 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 1H), 3.09-3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.72 (s, 3H), 6.29-6.47 (m, 1H), 6.67-6.74 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.74 (br. s, 1H)。

[2745] 实施例231

[2746] 3-(4,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



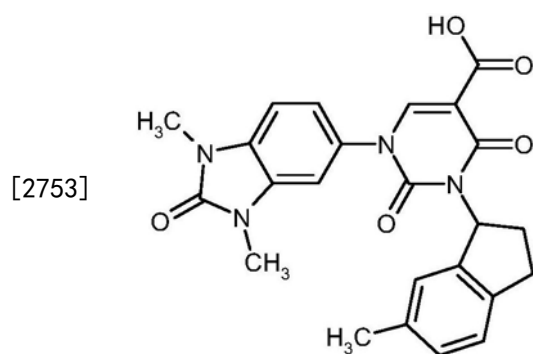
[2748] 类似于实施例217,将173mg (0.35mmol) 源自实施例106的化合物水解。得到130mg(理论的80%)标题化合物。

[2749] LC-MS(方法5):  $R_t=0.99\text{min}$ ;  $m/z=469 (M+H)^+$ 。

[2750]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.38-2.48 (m, 2H, 部分被DMSO信号覆盖), 2.84-2.98 (m, 1H), 3.02-3.18 (m, 1H), 3.34 (br. s, 3H), 6.22-6.60 (m, 1H), 7.03 (t, 2H), 7.12-7.29 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.67 (br. s, 1H)。

[2751] 实施例232

[2752] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-(6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



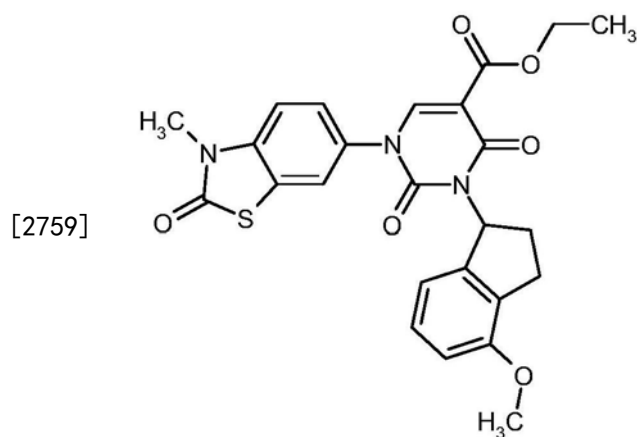
[2754] 首先将127mg (0.27mmol) 源自实施例107的化合物加入至2.5ml乙腈中。加入74mg (0.88mmol) 碳酸氢钠和2.5ml水并将混合物加热回流6小时。冷却至室温后,将混合物用1N盐酸酸化并经制备型HPLC(方法7)完全分离。得到78mg(理论的65%)标题化合物。

[2755] LC-MS(方法1): $R_t=0.98\text{min}$ ;  $m/z=447\text{ (M+H)}^+$ 。

[2756]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.25 (s, 3H), 2.35-2.45 (m, 2H), 2.82-2.93 (m, 1H), 3.04-3.18 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 6.23-6.54 (m, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.16-7.30 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。

[2757] 实施例233

[2758] 3-(4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



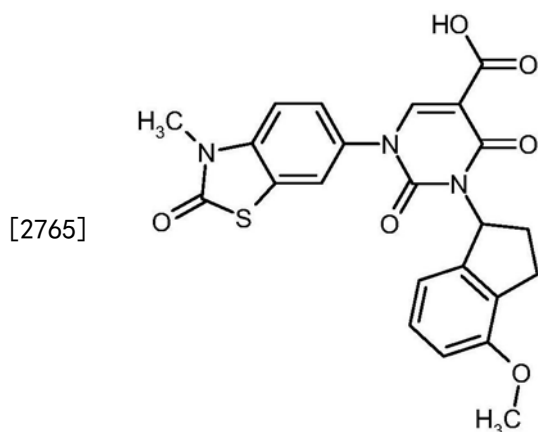
[2760] 在氩气环境下,将200mg (0.58mmol) 源自实施例31A的化合物和453mg (1.73mmol) 三苯基膦于15.8ml THF/DMF 1:1 (v/v) 中的溶液逐滴与227 $\mu$ l (1.15mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯混合。然后加入123mg (0.75mmol) 源自实施例103A的化合物并将混合物在室温下搅拌1小时。用冰冷却时,加入2ml 1N盐酸,并将混合物继续搅拌15min,然后用制备型HPLC(方法7)分离。得到118mg(理论的41%)标题化合物。

[2761] LC-MS(方法1): $R_t=1.05\text{min}$ ;  $m/z=494\text{ (M+H)}^+$ 。

[2762]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.26-2.46 (m, 2H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.95-3.10 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09-4.27 (m, 2H), 6.25-6.57 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.35-7.64 (m, 2H), 7.83 (br. s, 1H), 8.38 (s, 1H)。

[2763] 实施例234

[2764] 3-(4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



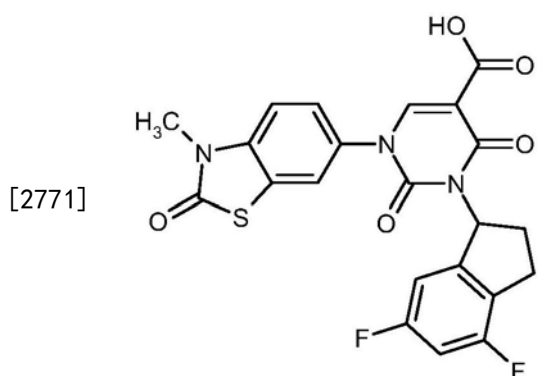
[2766] 将115mg (0.23mmol) 源自实施例233的化合物在7.2ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中加热回流1小时。冷却至室温后,将全部反应混合物用制备型HPLC(方法7) 分离。得到42mg (理论的39%) 标题化合物。

[2767] LC-MS(方法1): $R_t=1.03\text{min}$ ;  $m/z=466\text{ (M+H)}^+$ 。

[2768]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.26-2.38 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.46-6.58 (m, 1H), 6.62-6.73 (m, 2H), 7.02-7.14 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 1H), 7.37 (br. s, 1H), 8.44 (s, 1H)。

[2769] 实施例235

[2770] 3-(4,6-二氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



[2772] 将170mg (0.34mmol) 源自实施例108的化合物在7ml冰醋酸和3.5ml浓盐酸中加热回流1小时。冷却至室温后,将反应混合物用制备型HPLC(方法7) 纯化。得到133mg (理论的83%) 标题化合物。

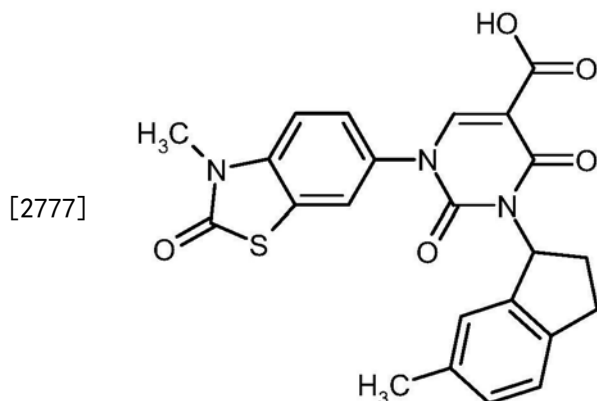
[2773] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=472\text{ (M+H)}^+$ 。

[2774]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.32-2.45 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.84-2.97 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44-6.56 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.37 (br. s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

[2775] 实施例236

[2776] 3-(6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻

唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



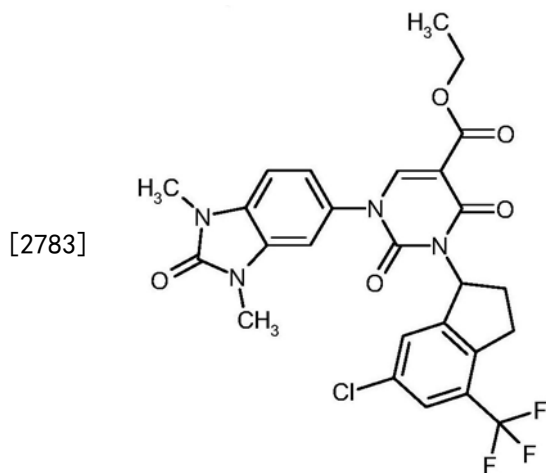
[2778] 在类似于实施例232的碱性条件下,将127mg (0.27mmol) 源自实施例109的化合物水解并将产物纯化。得到56mg (理论的47%) 标题化合物。

[2779] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.10\text{min}$ ;  $m/z = 450 (M+H)^+$ 。

[2780]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.22 (s, 3H), 2.28–2.39 (m, 1H), 2.43–2.55 (m, 1H), 2.82–2.94 (m, 1H), 3.12–3.24 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 6.44–6.55 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.02–7.12 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.38 (br. s, 1H), 8.45 (s, 1H)。

[2781] 实施例237

[2782] 3-[6-氯-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)



[2784] 类似于实施例233,将200mg (0.58mmol) 源自实施例2A的化合物与179mg (0.76mmol) 源自实施例108A的6-氯-4-(三氟甲基)茚-1-醇反应并将产物分离。得到260mg (理论的69%)、纯度为87%的标题化合物。

[2785] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.14\text{min}$ ;  $m/z = 563 (M+H)^+$ 。

[2786]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (br. t, 3H), 2.36–2.55 (m, 2H, 部分被DMSO信号覆盖), 3.00–3.14 (m, 1H), 3.14–3.29 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.13–4.25 (m, 2H), 6.29–6.54 (m, 1H), 7.18–7.31 (m, 2H), 7.39 (br. s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

[2787] 实施例238

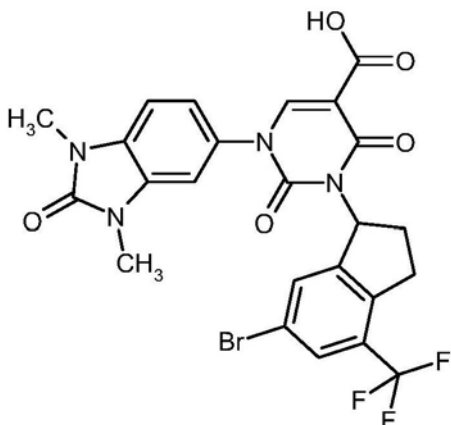
[2788] 3-[6-氯-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二



氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2801]



[2802] 类似于实施例217,将52mg (86 $\mu$ mol) 源自实施例238的化合物水解并将产物分离。得到23mg (理论的46%) 标题化合物。

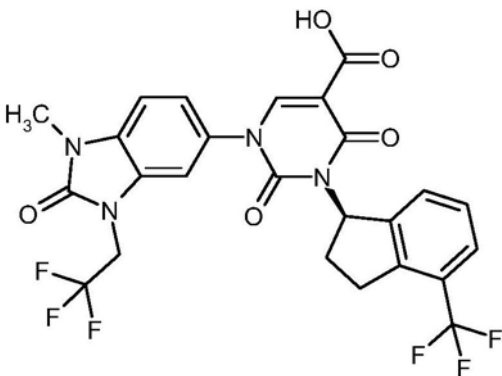
[2803] LC-MS (方法5):  $R_t=1.15\text{min}$ ;  $m/z=579$  (M+H)<sup>+</sup>。

[2804] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.41-2.54 (m, 1H), 2.61-2.74 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.43-3.51 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H),

[2805] 实施例241

[2806] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(2,2,2-三氟乙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(R对映异构体)

[2807]



[2808] 类似于实施例217,将370mg (0.62mmol) 源自实施例28的化合物水解并将产物分离。得到314mg (理论的89%) 标题化合物。

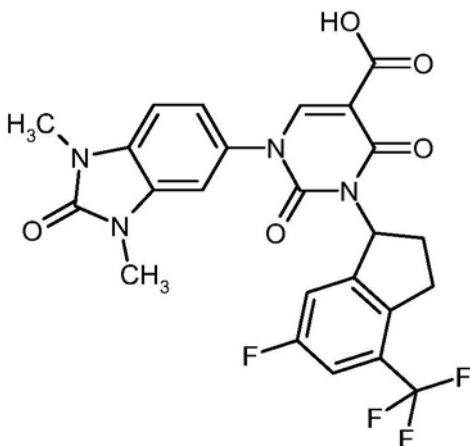
[2809] LC-MS (方法1):  $R_t=1.15\text{min}$ ;  $m/z=569$  (M+H)<sup>+</sup>。

[2810] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.32-2.46 (m, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 3.03-3.17 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.41 (q, 2H), 6.51-6.63 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.48 (s, 1H)。

[2811] 实施例242

[2812] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[6-氟-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2813]



[2814] 类似于实施例217,将63mg (115 $\mu$ mol) 源自实施例110的化合物水解并将产物分离。得到47mg (理论的78%) 标题化合物。

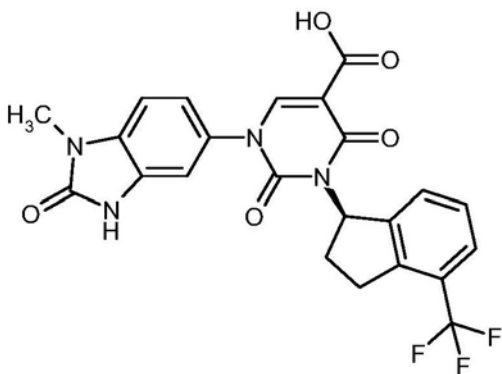
[2815] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 519 (M+H)^+$ 。

[2816]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 2.44\text{--}2.57 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.63\text{--}2.76 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.07\text{--}3.19 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.39 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.42 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.43\text{--}3.50 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.56\text{--}6.68 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.94 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.01\text{--}7.10 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.23\text{--}7.30 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.58 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.36 (\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[2817] 实施例243

[2818] 1-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2819]



[2820] 类似于实施例217,将600mg (1.17mmol) 源自实施例110的化合物水解 (反应时间为4h) 并将产物分离。得到540mg (理论的89%) 标题化合物。

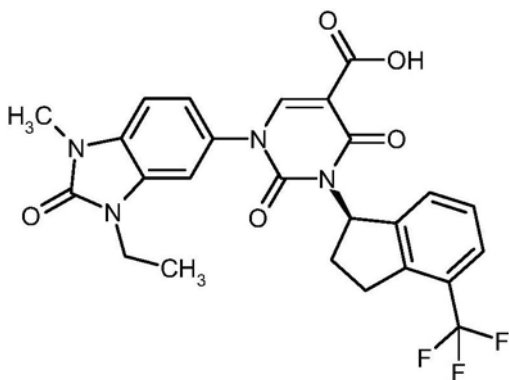
[2821] LC-MS (方法3) :  $R_t = 2.20\text{min}$ ;  $m/z = 487 (M+H)^+$ 。

[2822]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 2.32\text{--}2.45 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.51\text{--}2.64 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.02\text{--}3.17 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.31 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.36\text{--}3.47 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.52\text{--}6.61 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.96 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $7.21\text{--}7.31 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.42\text{--}7.50 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.14 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.47 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.36 (\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[2823] 实施例244

[2824] 1-(3-乙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2825]



[2826] 类似于实施例217,将73mg (0.14mmol) 源自实施例113的化合物水解并将产物分离。得到58mg (理论的82%) 标题化合物。

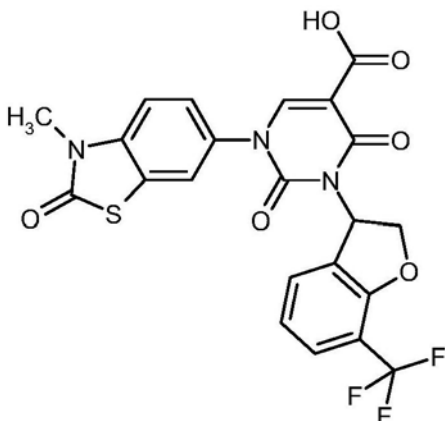
[2827] LC-MS (方法3) :  $R_t = 2.36 \text{ min}$ ;  $m/z = 515 (M+H)^+$ 。

[2828]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.22 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $2.33\text{--}2.45 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.52\text{--}2.64 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.04\text{--}3.17 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.33 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.37\text{--}3.48 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.83 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $6.51\text{--}6.61 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.87 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $6.92\text{--}7.01 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.21\text{--}7.31 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.46 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.49 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.35 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2829] 实施例245

[2830] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[7-(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-3-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[2831]



[2832] 类似于实施例234,将32mg (60 $\mu\text{mol}$ ) 源自实施例119的化合物水解并将产物分离。得到19mg (理论的63%) 标题化合物。

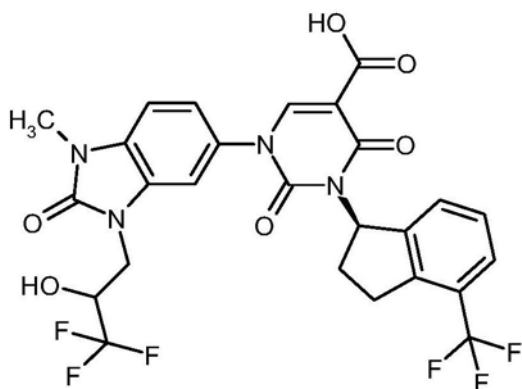
[2833] LC-MS (方法5) :  $R_t = 1.04 \text{ min}$ ;  $m/z = 506 (M+H)^+$ 。

[2834]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 3.38 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.74\text{--}4.88 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $6.79 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $6.91 (\text{t}, 1\text{H})$ ,  $7.07 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.21 (\text{dd}, 1\text{H})$ ,  $7.33 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.37 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.41 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.47 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $11.67\text{--}12.36 (\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2835] 实施例246

[2836] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (非对映异构体混合物)

[2837]



[2838] 类似于实施例217,将180mg (0.29mmol) 源自实施例115的化合物水解并将产物分离。得到152mg (理论的83%) 标题化合物。

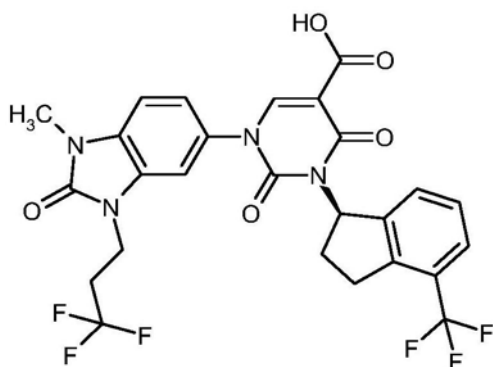
[2839] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.11\text{min}$ ;  $m/z = 599 (M+H)^+$ 。

[2840]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.32-2.46 (m, 1H) , 2.52-2.65 (m, 1H) , 3.03-3.16 (m, 1H) , 3.37 (s, 3H) , 3.42-3.51 (m, 1H) , 3.99-4.08 (m, 1H) , 4.16 (d, 1H) , 4.22-4.37 (m, 2H) , 6.50-6.64 (m, 1H) , 7.03 (d, 3H) , 7.20-7.32 (m, 2H) , 7.46 (d, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 12.29 (br. s, 1H) 。

[2841] 实施例247

[2842] 1-[1-甲基-2-氧代-3-(3,3,3-三氟丙基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2843]



[2844] 类似于实施例217,将160mg (0.26mmol) 源自实施例116的化合物水解并将产物分离。得到140mg (理论的91%) 标题化合物。

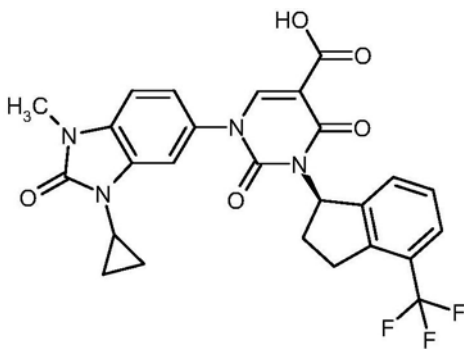
[2845] LC-MS (方法5) :  $R_t = 1.16\text{min}$ ;  $m/z = 583 (M+H)^+$ 。

[2846]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 2.47-2.58 (m, 1H) , 2.60-2.77 (m, 3H) , 3.17-3.29 (m, 1H) , 3.47 (s, 3H) , 3.49-3.61 (m, 1H) , 4.16 (t, 2H) , 6.63-6.76 (m, 1H) , 7.00 (s, 1H) , 7.08-7.16 (m, 2H) , 7.35-7.44 (m, 2H) , 7.59 (d, 1H) , 8.61 (s, 1H) , 12.46 (br. s, 1H) 。

[2847] 实施例248

[2848] 1-(3-环丙基-1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (R对映异构体)

[2849]



[2850] 类似于实施例234,将160mg (0.26mmol) 源自实施例117的化合物水解。将反应混合物用5ml乙腈稀释并用制备型HPLC(方法7)纯化。得到140mg(理论的91%)标题化合物。

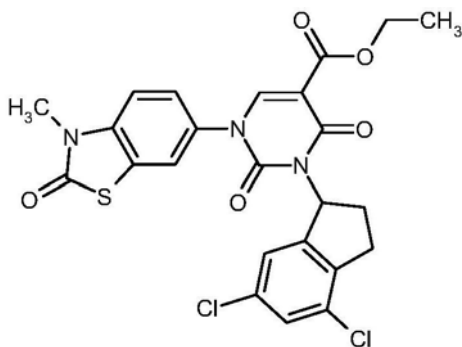
[2851] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=527\text{ (M+H)}^+$ 。

[2852]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.84-0.93 (m, 2H), 0.95-1.03 (m, 2H), 2.34-2.48 (m, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.36-3.49 (m, 1H), 6.51-6.63 (m, 1H), 6.89-6.99 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 8.49 (s, 1H)。

[2853] 实施例249

[2854] 3-(4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[2855]



[2856] 在氩气环境下,首先将101mg (0.29mmol) 源自实施例31A的化合物、71mg (0.35mmol) 源自实施例114A的4,6-二氯茚-1-醇和137mg (0.52mmol) 三苯基膦加入至8ml THF/DMF 1:1 (v/v) 中,并逐滴加入97 $\mu$ l (0.49mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。将混合物在室温下搅拌1小时。当用冰冷却时,加入2ml 1N盐酸,将混合物继续搅拌15min并然后经制备型HPLC(方法7)完全纯化。得到101mg(理论的65%)标题化合物。

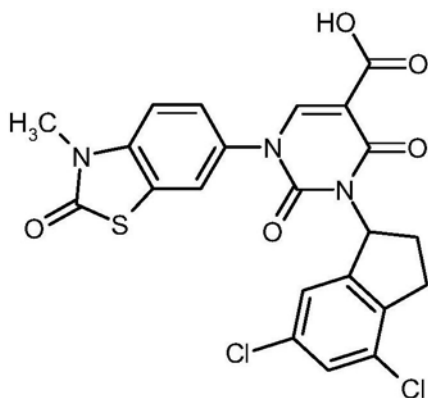
[2857] LC-MS(方法1): $R_t=1.20\text{min}$ ;  $m/z=532\text{ (M+H)}^+$ 。

[2858]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.36 (t, 3H), 2.37-2.52 (m, 1H), 2.63 (dtd, 1H), 2.93-3.08 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 4.34 (q, 2H), 6.65 (br. s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.50 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H)。

[2859] 实施例250

[2860] 3-(4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2861]



[2862] 类似于实施例217,将106mg (0.20mmol) 源自实施例249的化合物水解并将产物分离。得到74mg (理论的73%) 标题化合物。

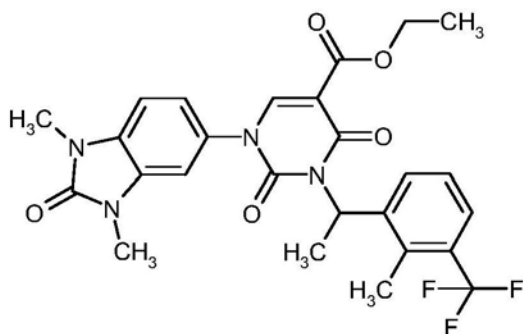
[2863] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.17\text{min}$ ;  $m/z = 505 (M+H)^+$ 。

[2864]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 2.37\text{--}2.51 (\text{m}, 1\text{H}), 2.60\text{--}2.70 (\text{m}, 1\text{H}), 2.95\text{--}3.06 (\text{m}, 1\text{H}), 3.24\text{--}3.36 (\text{m}, 1\text{H}), 3.47 (\text{s}, 3\text{H}), 6.54\text{--}6.71 (\text{m}, 1\text{H}), 7.07 (\text{s}, 1\text{H}), 7.12\text{--}7.20 (\text{m}, 1\text{H}), 7.29 (\text{s}, 1\text{H}), 7.31\text{--}7.38 (\text{m}, 1\text{H}), 7.41\text{--}7.54 (\text{m}, 1\text{H}), 8.56 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2865] 实施例251

[2866] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)

[2867]



[2868] 在氩气环境下,首先将250mg (0.73mmol) 源自实施例2A的化合物、198mg (纯度90%, 0.87mmol) 源自实施例115A的1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇和324mg (1.23mmol) 三苯基膦加入至6.5ml THF/DMF 1:2 (v/v) 中,并逐滴加入229 $\mu\text{l}$  (1.16mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。将混合物在室温下搅拌1小时。当用冰冷却时,加入1ml 1N盐酸,将混合物继续搅拌10min,然后用制备型HPLC (方法7) 纯化。得到153mg (理论的40%) 标题化合物。

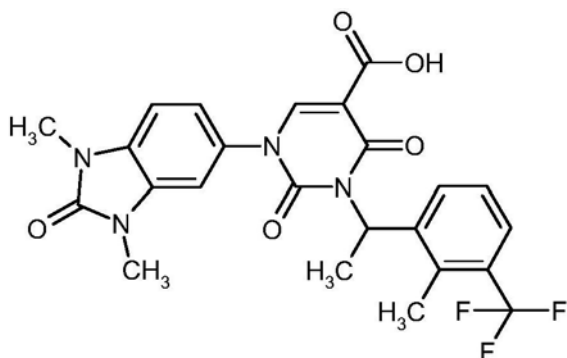
[2869] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.05\text{min}$ ;  $m/z = 531 (M+H)^+$ 。

[2870]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.30 (\text{t}, 3\text{H}), 1.87 (\text{d}, 3\text{H}), 2.34 (\text{s}, 3\text{H}), 3.38 (\text{s}, 3\text{H}), 3.40 (\text{s}, 3\text{H}), 4.27 (\text{q}, 2\text{H}), 6.30 (\text{q}, 1\text{H}), 6.90 (\text{d}, 1\text{H}), 6.95\text{--}7.07 (\text{m}, 2\text{H}), 7.31 (\text{t}, 1\text{H}), 7.58 (\text{d}, 1\text{H}), 7.92 (\text{d}, 1\text{H}), 8.28 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2871] 实施例252

[2872] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[2873]



[2874] 类似于实施例217,将140mg (0.26mmol) 源自实施例251的化合物水解并将产物分离。得到79mg (理论的58%) 标题化合物。

[2875] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.08\text{min}$ ;  $m/z = 503 (M+H)^+$ 。

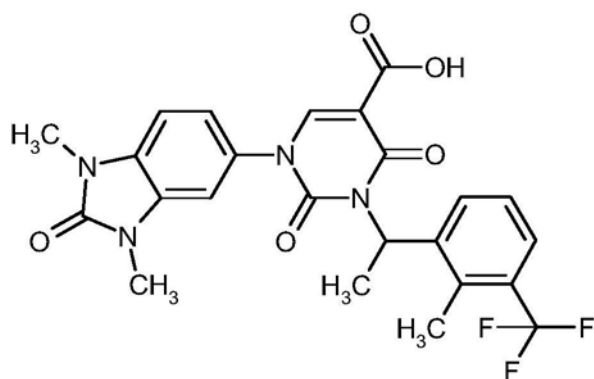
[2876]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.92 (\text{d}, 3\text{H})$ ,  $2.35 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.38 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.41 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $6.35 (\text{q}, 1\text{H})$ ,  $6.90 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $6.97\text{--}7.05 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.34 (\text{t}, 1\text{H})$ ,  $7.62 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $7.93 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.53 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.5 (\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[2877] 用手性相制备型HPLC (方法16), 将产物分离成其对映异构体: 见实施例253和254。

[2878] 实施例253

[2879] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体1)

[2880]



[2881] 用方法16,从65mg源自实施例252的化合物的制备分离中最先洗脱的对映异构体。在高真空下干燥后,得到25mg标题化合物。

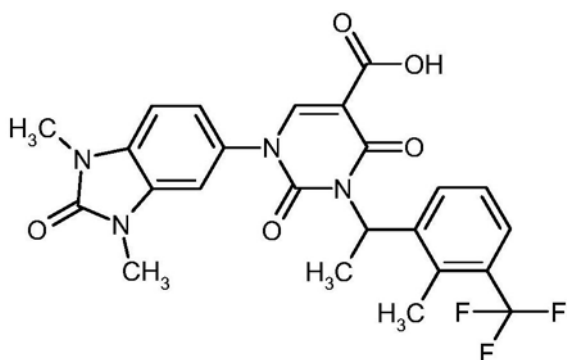
[2882] 手性分析型HPLC (方法17) :  $R_t = 10.6\text{min}$

[2883] 实施例254

[2884] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体2)



[2885]



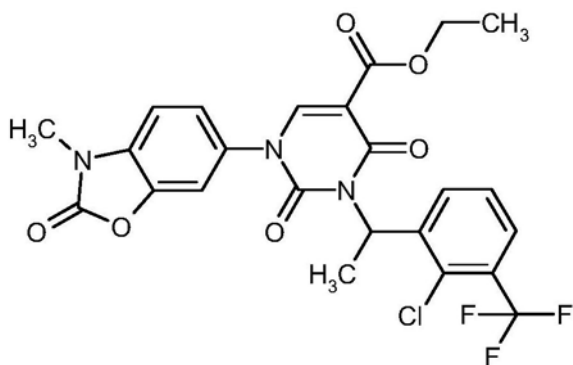
[2886] 用方法16,从65mg源自实施例252的化合物的制备分离中最后洗脱的对映异构体,在高真空下干燥后,得到28mg标题化合物。

[2887] 手性分析型HPLC(方法17): $R_t=11.5\text{min}$

[2888] 实施例255

[2889] 3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[2890]



[2891] 类似于实施例251,将500mg (1.51mmol) 源自实施例28A的化合物与508mg (纯度80%, 1.81mmol) 源自实施例116A的1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙醇反应并将产物纯化。得到435mg (理论的54%) 标题化合物。

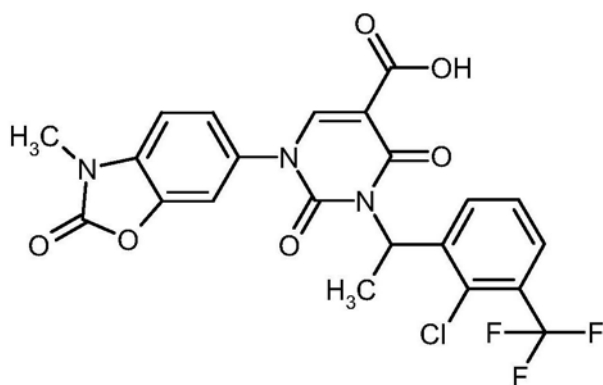
[2892] LC-MS(方法4): $R_t=2.38\text{min}$ ;  $m/z=538\text{ (M+H)}^+$ 。

[2893]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22-1.35 (m, 3H), 1.87 (d, 3H), 3.40 (s, 3H), 4.26 (q, 2H), 6.30 (q, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.23 (s, 1H)。

[2894] 实施例256

[2895] 3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2896]



[2897] 类似于实施例217,将400mg (0.74mmol) 源自实施例255的化合物水解并将产物分离。得到320mg (理论的84%) 标题化合物。

[2898] LC-MS (方法1):  $R_t = 1.04 \text{ min}$ ;  $m/z = 510 (M+H)^+$ 。

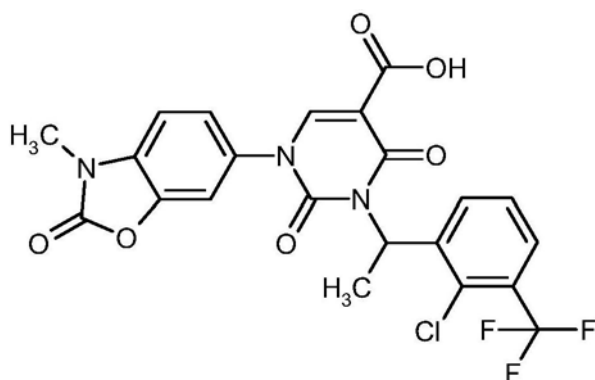
[2899]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.91 (d, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.37 (q, 1H), 7.05–7.09 (m, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.37 (br. s, 1H)。

[2900] 用手性相制备型HPLC (方法18), 将产物分离成其对映异构体: 见实施例257和258。

[2901] 实施例257

[2902] 3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体1)

[2903]



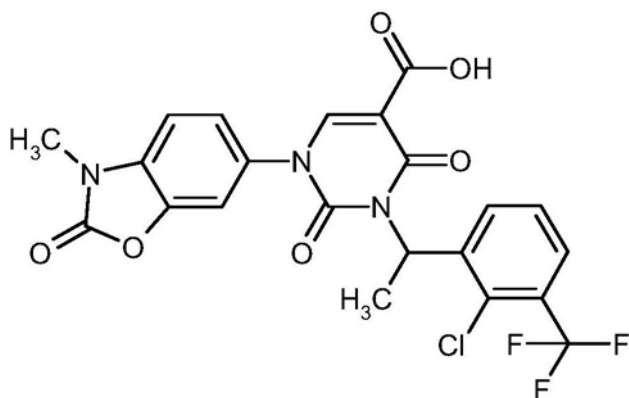
[2904] 用方法18,从300mg源自实施例256的化合物的制备分离中最先洗脱的对映异构体。在高真空下干燥后,得到129mg标题化合物。

[2905] 手性分析型HPLC (方法19):  $R_t = 74 \text{ min}$

[2906] 实施例258

[2907] 3-{1-[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体2)

[2908]



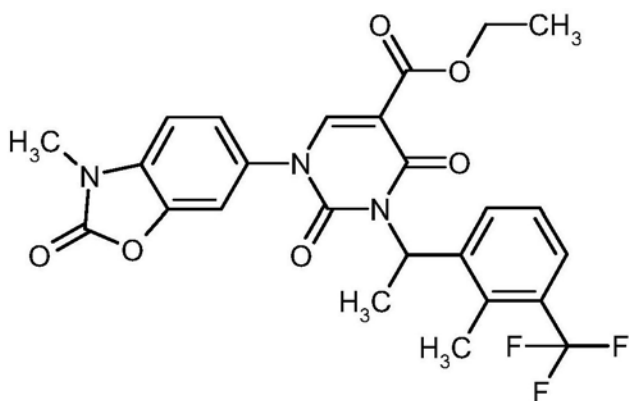
[2909] 用方法18,从300mg源自实施例256的化合物的制备分离中最后洗脱的对映异构体。在HV下干燥后,得到128mg标题化合物。

[2910] 手性分析型HPLC(方法19):16.6min

[2911] 实施例259

[2912] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[2913]



[2914] 类似于实施例251,将500mg (1.51mmol) 源自实施例28A的化合物与411mg (纯度90%, 1.81mmol) 源自实施例115A的1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙醇反应并将产物纯化。得到285mg(理论的36%)标题化合物。

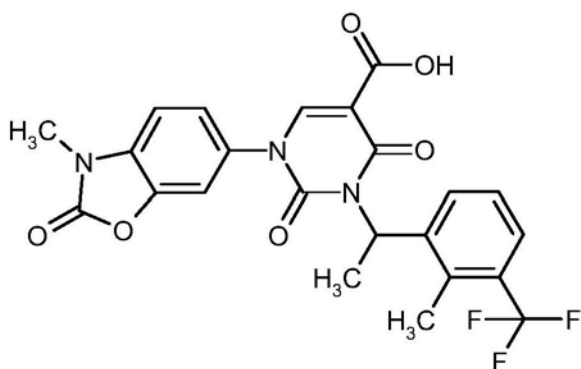
[2915] LC-MS(方法1): $R_t=1.09\text{min}$ ;  $m/z=518\text{ (M+H)}^+$ 。

[2916]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.30\text{ (t, 3H)}, 1.86\text{ (d, 3H)}, 2.33\text{ (s, 3H)}, 3.40\text{ (s, 3H)}, 4.27\text{ (q, 2H)}, 6.29\text{ (q, 1H)}, 7.04\text{ (d, 1H)}, 7.10-7.15\text{ (m, 1H)}, 7.18\text{ (d, 1H)}, 7.31\text{ (t, 1H)}, 7.58\text{ (d, 1H)}, 7.91\text{ (d, 1H)}, 8.24\text{ (s, 1H)}$ 。

[2917] 实施例260

[2918] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[2919]



[2920] 类似于实施例217,将260mg (0.50mmol) 源自实施例259的化合物水解并将产物分离。得到200mg (理论的81%) 标题化合物。

[2921] LC-MS (方法1) : $R_t=1.07\text{min}$ ;  $m/z=490\text{ (M+H)}^+$ 。

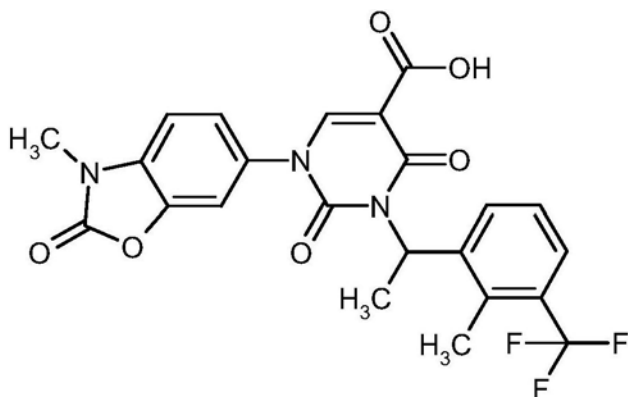
[2922]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta[\text{ppm}]=1.91\text{ (d, 3H)}$  ,  $2.34\text{ (s, 3H)}$  ,  $3.41\text{ (s, 3H)}$  ,  $6.35\text{ (q, 1H)}$  ,  $7.07\text{ (d, 1H)}$  ,  $7.14\text{ (dd, 1H)}$  ,  $7.20\text{ (d, 1H)}$  ,  $7.34\text{ (t, 1H)}$  ,  $7.62\text{ (d, 1H)}$  ,  $7.92\text{ (d, 1H)}$  ,  $8.51\text{ (s, 1H)}$  ,  $12.43\text{ (br. s, 1H)}$  。

[2923] 用手性相制备型HPLC (方法20) ,可将产物分离成其对映异构体:见实施例261和262。

[2924] 实施例261

[2925] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体1)

[2926]



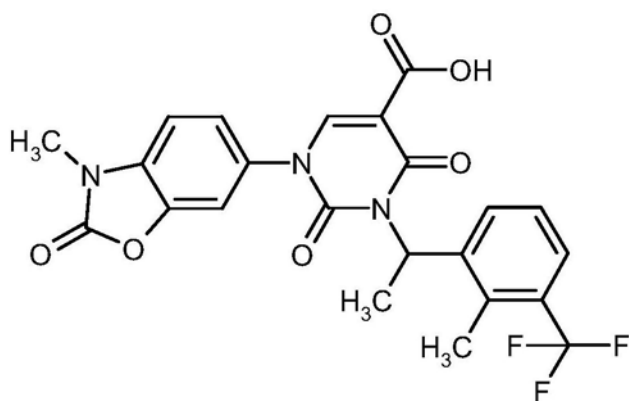
[2927] 用方法20,从190mg源自实施例256的化合物的制备分离中最先洗脱的对映异构体。在高真空下干燥后,得到80mg标题化合物。

[2928] 手性分析型HPLC (方法21) : $R_t=6.61\text{min}$

[2929] 实施例262

[2930] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-3-{1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (对映异构体2)

[2931]



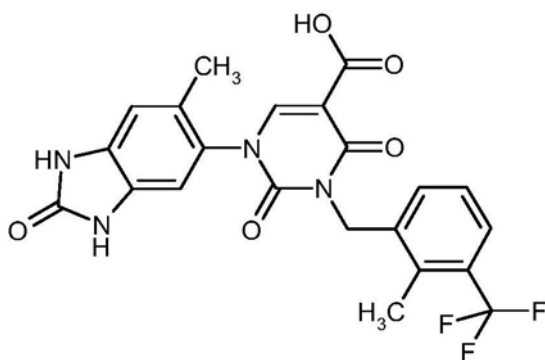
[2932] 用方法20,从190mg源自实施例256的化合物的制备分离中最后洗脱的对映异构体。在高真空下干燥后,得到82mg标题化合物。

[2933] 手性分析型HPLC(方法21): $R_t=10.6\text{min}$

[2934] 实施例263

[2935] 1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2936]



[2937] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,从130mg (0.26mmol) 源自实施例184的1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始。将所得粗产物经制备型HPLC(方法8)纯化。将浓缩的产物级分在二氯甲烷中搅拌,将固体滤出并减压干燥。因此,得到67mg(理论的51%)标题化合物。

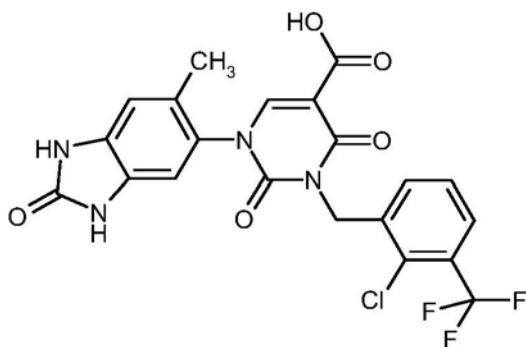
[2938] LC-MS(方法1): $R_t=0.95\text{min}$ ;  $m/z=475\text{ (M+H)}^+$ 。

[2939]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta[\text{ppm}]=2.09\text{ (s, 3H)}$ ,  $2.46\text{ (s, 3H)}$ ,  $5.04\text{--}5.17\text{ (m, 2H)}$ ,  $6.88\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.10\text{ (s, 1H)}$ ,  $7.36\text{ (s, 2H)}$ ,  $7.58\text{--}7.62\text{ (m, 1H)}$ ,  $8.37\text{ (s, 1H)}$ ,  $10.77\text{--}10.83\text{ (m, 2H)}$ ,  $12.72\text{ (br. s, 1H)}$ 。

[2940] 实施例264

[2941] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2942]



[2943] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为1.5小时。从150mg (0.29mmol) 源自实施例185的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(6-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到126mg (理论的84%) 标题化合物。

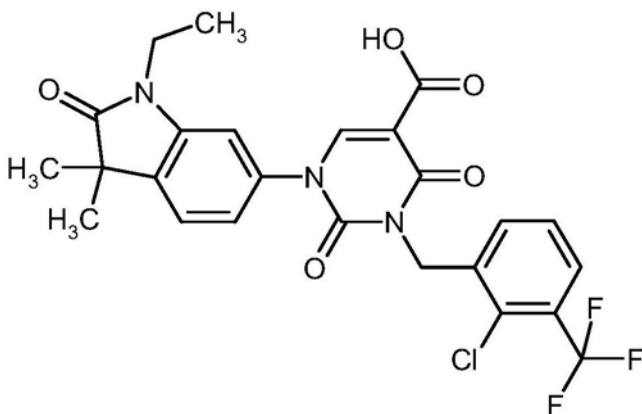
[2944] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ;  $m/z = 495 (M+H)^+$ 。

[2945]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 2.10 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $5.17 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $6.88 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.10 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.50-7.60 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.78-7.83 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.39 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $10.80 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $12.69 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2946] 实施例265

[2947] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2948]



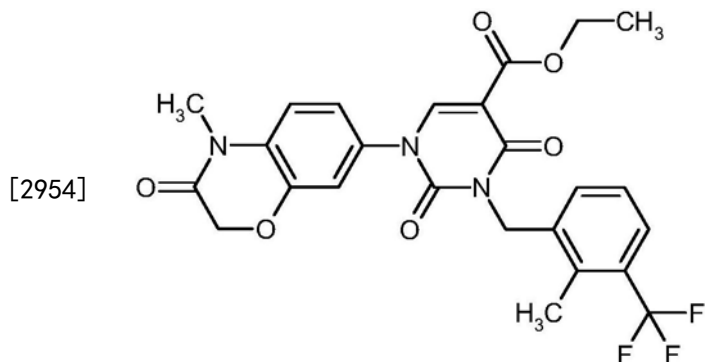
[2949] 标题化合物的制备和纯化类似于实施例121,反应时间为30min。从50mg (0.09mmol) 源自实施例208的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(1-乙基-3,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯开始,得到26mg (理论的54%) 标题化合物。

[2950] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.37 \text{ min}$ ;  $m/z = 536 (M+H)^+$ 。

[2951]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta [\text{ppm}] = 1.11-1.19 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $1.30 (\text{s}, 6\text{H})$ ,  $3.65-3.75 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $5.18 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.17-7.23 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.31 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.48-7.57 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.57-7.63 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.77-7.85 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $8.52 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.73 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2952] 实施例266

[2953] 1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯



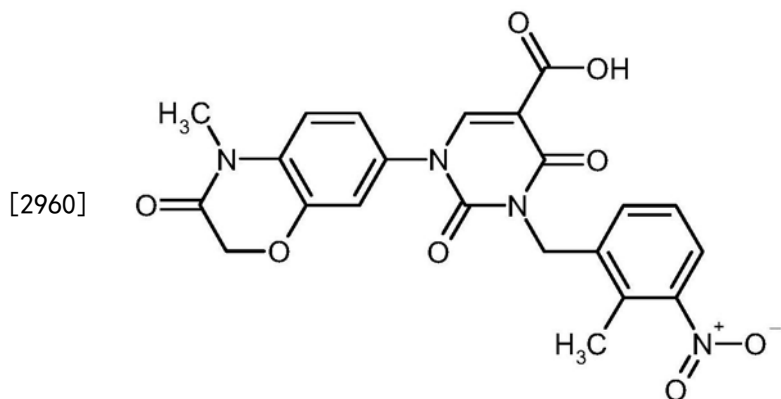
[2955] 其制备和纯化类似于实施例216,从200mg (0.58mmol) 源自实施例119A的1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯和147mg (0.58mmol) 2-甲基-3-(三氟甲基) 溴化苄开始。得到168mg (理论的53%) 标题化合物。

[2956] LC-MS (方法3):  $R_t = 1.26 \text{ min}$ ;  $m/z = 518 (M+H)^+$ 。

[2957]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖, 3H), 4.20 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 8.39 (s, 1H)。

[2958] 实施例267

[2959] 3-(2-甲基-3-硝基苄基)-1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸



[2961] 将185mg (0.58mmol) 源自实施例216的化合物溶于5ml冰醋酸和2.5ml浓盐酸中并在60℃下搅拌6小时。冷却至室温后,加入75ml水。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,在高真空下干燥。得到129mg (理论的70%) 标题化合物。

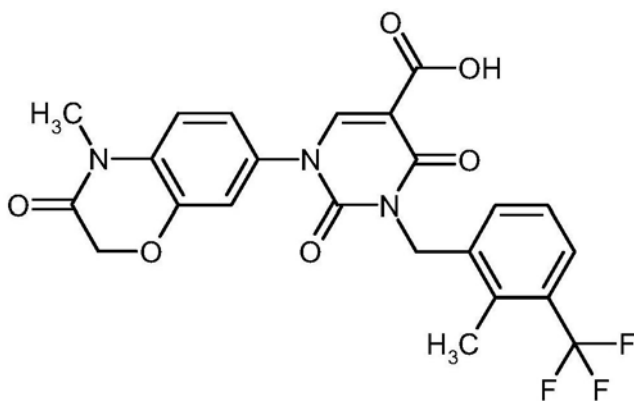
[2962] LC-MS (方法1):  $R_t = 0.96 \text{ min}$ ;  $m/z = 467 (M+H)^+$ 。

[2963]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.41 (s, 3H), 3.30 (s, 部分被水信号覆盖, 3H), 4.72 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.37 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

[2964] 实施例268

[2965] 1-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基) 苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸

[2966]



[2967] 将130mg (0.25mmol) 源自实施例267的化合物溶于5ml冰醋酸和2.5ml浓盐酸中并在60℃下搅拌6小时。冷却至室温后,加入75ml水。将沉淀的固体滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。得到109mg (理论的89%) 标题化合物。

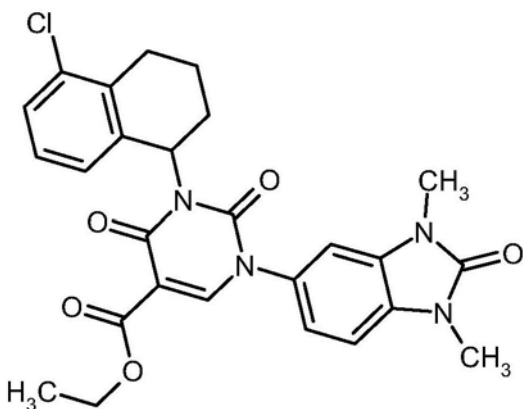
[2968] LC-MS (方法1) :  $R_t = 1.09\text{min}$ ;  $m/z = 490 (M+H)^+$ 。

[2969]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 2.48 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.30 (\text{s}, \text{部分被水信号覆盖}, 3\text{H})$ ,  $4.72 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $5.10 (\text{s}, 2\text{H})$ ,  $7.22-7.42 (\text{m}, 5\text{H})$ ,  $7.60 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.42 (\text{s}, 1\text{H})$ ,  $12.70 (\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2970] 实施例269

[2971] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)

[2972]



[2973] 将400mg (1.16mmol) 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (实施例2A)、255mg (1.39mmol) 5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-醇和518mg (1.98mmol) 三苯基膦溶于5ml THF和10ml DMF中。加入376mg (1.86mmol) DIAD并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物与少量1M盐酸水溶液混合并经制备型HPLC (方法15) 完全分离。得到510mg (理论的86%) 标题化合物。

[2974] LC/MS (方法1) :  $R_t = 1.09$ ;  $m/z = 509 (M+H)^+$

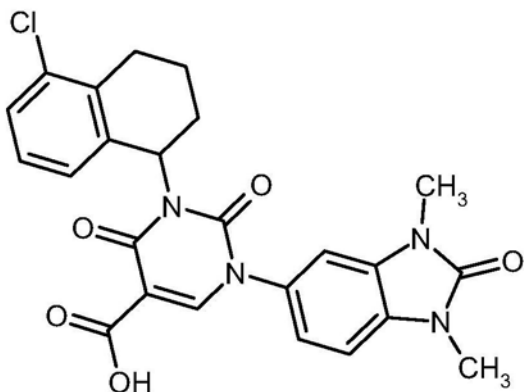
[2975]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.23 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.61-1.80 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $1.92-2.12 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $2.24-2.44 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.53-2.72 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.94 (\text{br. d}, 1\text{H})$ ,  $3.30 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.32 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.21 (\text{br. q}, 2\text{H})$ ,  $6.16 (\text{br. s.}, 1\text{H})$ ,  $6.85 (\text{d}, 2\text{H})$ ,  $6.89-7.02 (\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.13 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $8.25 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2976] 实施例270

[2977] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)



[2978]



[2979] 将490mg (0.96mmol) 源自实施例269的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在3ml浓盐酸和7ml冰醋酸中在回流温度下搅拌。转化完成后,将反应混合物冷却并经制备型HPLC(方法15)直接分离。得到369mg(理论的80%)标题化合物。

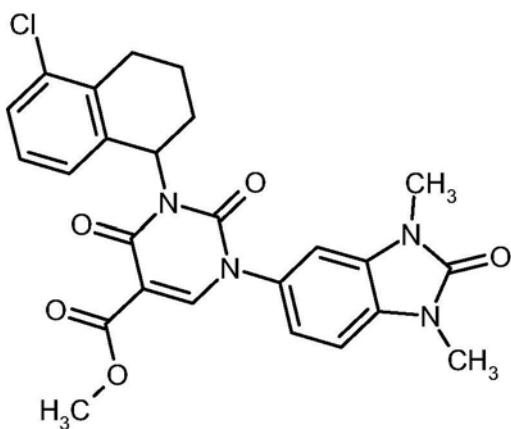
[2980] LC/MS(方法1): $R_t=1.10\text{min}$ ;  $m/z=481\text{ (M+H)}^+$

[2981]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.74\text{--}1.91\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.07\text{--}2.24\text{ (m, 2H)}$ ,  $2.44\text{ (q, 1H)}$ ,  $2.63\text{--}2.84\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.05\text{ (d, 1H)}$ ,  $3.39\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.41\text{ (s, 3H)}$ ,  $6.27\text{ (br.s., 1H)}$ ,  $6.84\text{--}6.98\text{ (m, 2H)}$ ,  $6.98\text{--}7.15\text{ (m, 3H)}$ ,  $7.25\text{ (d, 1H)}$ ,  $8.59\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.5\text{ (br.s., 1H)}$ 。

[2982] 实施例271

[2983] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(外消旋体)

[2984]



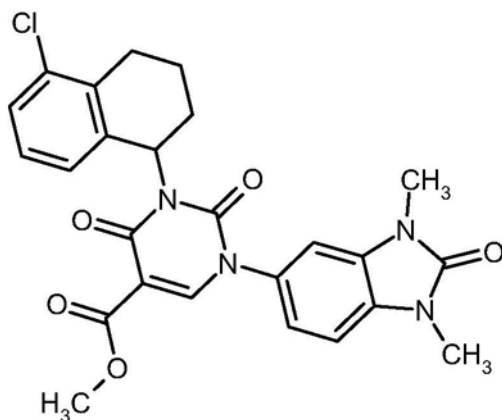
[2985] 向300mg (0.62mmol) 源自实施例270的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸于5ml甲醇中的溶液中加入680 $\mu\text{l}$  (9.36mmol) 氯化亚砷(thionyl chloride)。将混合物在回流温度下搅拌7小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩。将残留物在高真空下干燥。得到302mg(理论的94%)标题化合物。

[2986] LC/MS(方法28): $R_t=3.10\text{min}$ ;  $m/z=495\text{ (M+H)}^+$

[2987] 实施例272

[2988] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)

[2989]



[2990] 用手性相制备型HPLC(方法29),从300mg源自实施例271的外消旋物的分离中最先洗脱的对映异构体(56mg)。

[2991] 手性分析型HPLC(方法30): $R_t=6.14\text{min}$ , $>99\%$  ee。

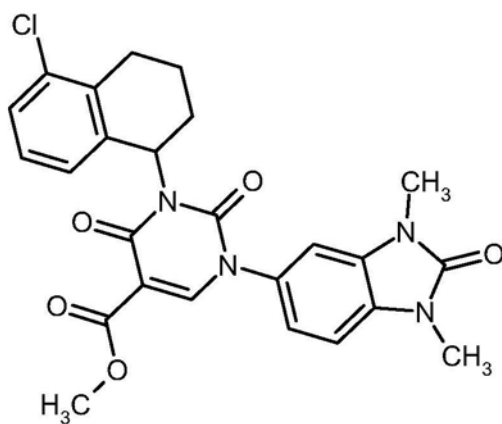
[2992] 为了除去溶剂杂质,将所得产物经制备型HPLC(方法15)纯化。得到49mg标题化合物。

[2993]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.72-1.87 (m, 1H), 2.01-2.20 (m, 2H), 2.33-2.50 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.82 (br. s., 3H), 6.23 (br. s., 1H), 6.85-7.13 (m, 5H), 7.21 (d, 1H), 8.36 (s, 1H)。

[2994] 实施例273

[2995] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体2)

[2996]



[2997] 用手性相制备型HPLC(方法29)的方法,从300mg源自实施例271的外消旋物的分离中最后洗脱的对映异构体(92mg)。

[2998] 手性分析型HPLC(方法30): $R_t=7.29\text{min}$ , 97% ee。

[2999] 为了除去溶剂杂质,将所得产物用制备型HPLC(方法15)纯化。得到68mg标题化合物。

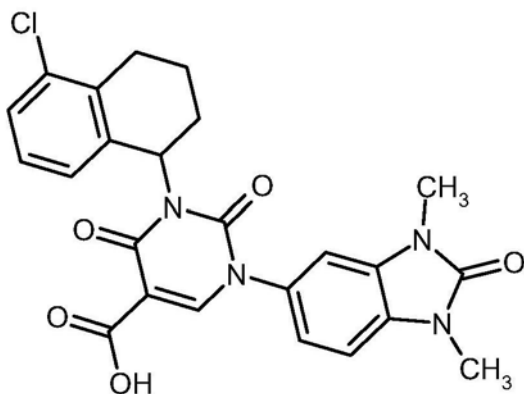
[3000]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm] = 1.73-1.88 ( $\mu$ , 1H), 2.01-2.21 ( $\mu$ , 2H), 2.33-2.51 ( $\mu$ , 1H), 2.62-2.80 ( $\mu$ , 1H), 3.03 ( $\delta$ , 1H), 3.38 ( $\sigma$ , 3H), 3.41 ( $\sigma$ , 3H), 3.82 ( $\beta\rho.\sigma.$ , 3H), 6.24 ( $\beta\rho.\sigma.$ , 1H), 6.84-7.11 ( $\mu$ , 5H), 7.21 ( $\delta$ , 1H), 8.36 ( $\sigma$ , 1H)。

[3001] 实施例274

[3002] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪

唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体1)

[3003]



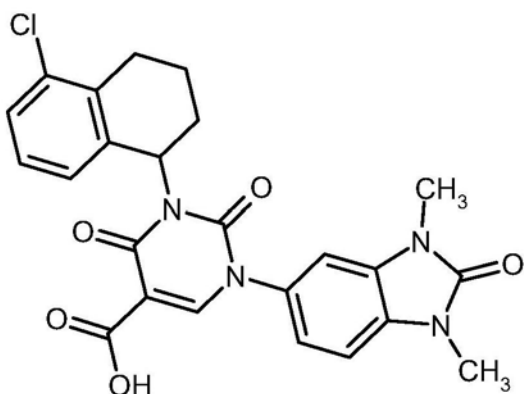
[3004] 将47mg (0.10mmol) 源自实施例272的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)在2ml冰醋酸/浓盐酸(2:1v/v)中在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩并将残留物溶于乙腈/水并冻干。得到38mg(理论的76%)标题化合物。

[3005] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=481\text{ (M+H)}^+$

[3006] 实施例275

[3007] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体2)

[3008]



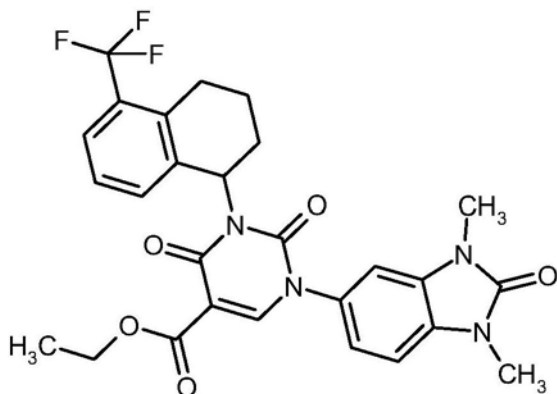
[3009] 将66mg (0.13mmol) 源自实施例273的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体2)在2ml冰醋酸/浓盐酸(2:1v/v)中在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物在旋转蒸发仪上浓缩,将残留物溶于乙腈/水后冻干。得到62mg(理论的87%)标题化合物。

[3010] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=481\text{ (M+H)}^+$

[3011] 实施例276

[3012] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[3013]



[3014] 在室温下,将225mg (0.66mmol) 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(实施例2A)、170mg (0.79mmol) 5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇和292mg (1.11mmol) 三苯基膦于3ml THF和6ml DMF中的溶液在室温下与212mg (1.05mmol) DIAD混合。将混合物在室温下搅拌2小时,随后与少量1M盐酸混合,用DMSO稀释并经制备型HPLC(方法15)纯化。得到136mg(理论的38%)标题化合物。

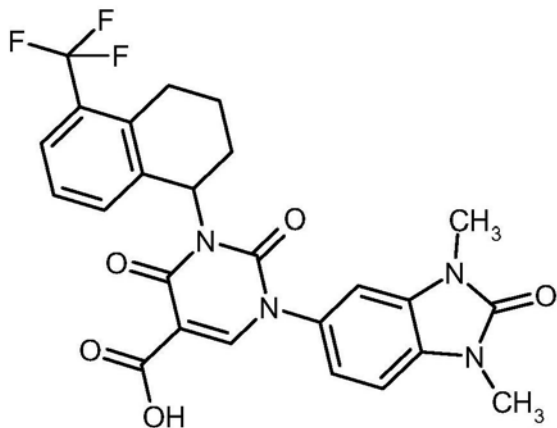
[3015] LC/MS(方法1): $R_t=1.14\text{min}$ ;  $m/z=543\text{ (M+H)}^+$

[3016]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.99-2.11 (m, 2H), 2.25-2.41 (m, 1H), 2.74-2.92 (m, 1H), 2.99 (d, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 6.78-7.00 (m, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 8.25 (s, 1H)。

[3017] 实施例277

[3018] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[3019]



[3020] 将120mg (0.22mmol) 源自实施例276的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯与2ml浓盐酸和4ml冰醋酸在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物用5ml乙腈稀释并经制备型HPLC(方法15)纯化。得到54mg(理论的47%)标题化合物。

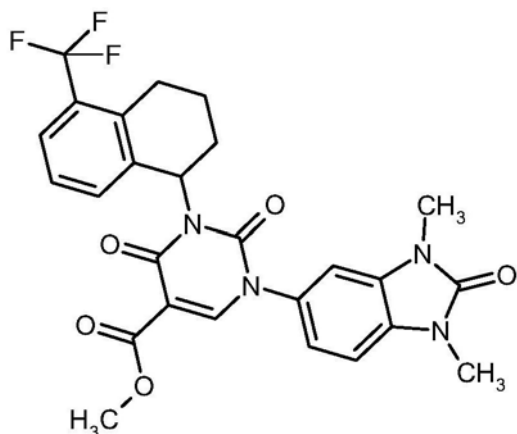
[3021] LC/MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$ ;  $m/z=515\text{ (M+H)}^+$

[3022]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.74-1.91 (m, 1H), 2.12-2.24 (m, 2H), 2.35-2.50 (m, 1H), 2.85-2.99 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 6.86-6.97 (m, 1H), 6.98-7.11 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 12.47 (br. s., 1H)。

## [3023] 实施例278

[3024] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(外消旋体)

[3025]



[3026] 将45mg (0.09mmol) 源自实施例277的1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸溶于5ml甲醇中,加入100 $\mu$ l (1.31mmol) 氯化亚砷并将混合物在回流温度下搅拌5小时。将反应溶液减压浓缩并将残留物在高真空下干燥。得到46mg (理论的92%) 标题化合物。

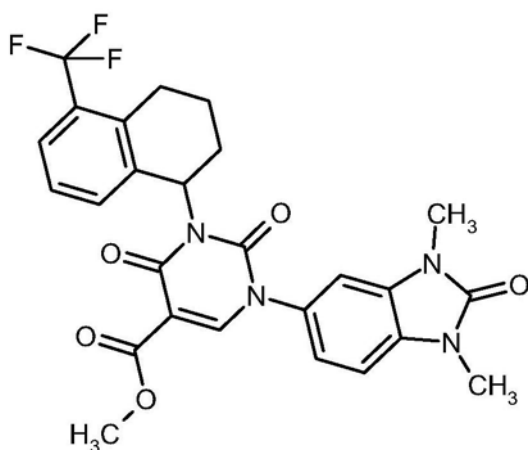
[3027] LC/MS (方法28) :  $R_t = 3.25\text{min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$

[3028]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$  [ppm] = 1.70-1.90 (m, 1H) , 2.07-2.19 (m, 2H) , 2.31-2.49 (m, 1H) , 2.83-3.00 (m, 1H) , 3.07 (d, 1H) , 3.40 (s, 3H) , 3.42 (s, 3H) , 3.82 (s, 3H) , 6.27 (br.s., 1H) , 6.91-6.99 (m, 1H) , 7.00-7.11 (m, 2H) , 7.21 (d, 2H) , 7.48 (t, 1H) , 8.37 (s, 1H) 。

## [3029] 实施例279

[3030] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)

[3031]



[3032] 用手性相制备型HPLC (方法31) , 从45mg源自实施例278的外消旋物的分离中最先洗脱的对映异构体 (17mg) 。

[3033] 手性分析型HPLC (方法32) :  $R_t = 4.14\text{min}$ , >99% ee。

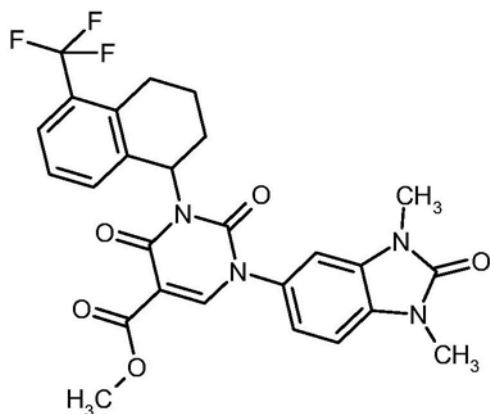
[3034] LC/MS (方法1) :  $R_t = 1.06\text{min}$ ;  $m/z = 529 (M+H)^+$

## [3035] 实施例280

[3036] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟

甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体2)

[3037]



[3038] 用手性相制备型HPLC(方法31),从45mg源自实施例278的外消旋物的分离中最后洗脱的对映异构体(19mg)。

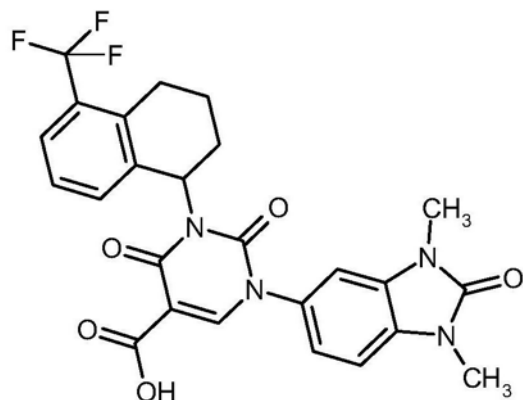
[3039] 手性分析型HPLC(方法32): $R_t=4.68\text{min}$ ,98%ee。

[3040] LC/MS(方法1): $R_t=1.06\text{min}$ ;  $m/z=529\text{ (M+H)}^+$

[3041] 实施例281

[3042] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体1)

[3043]



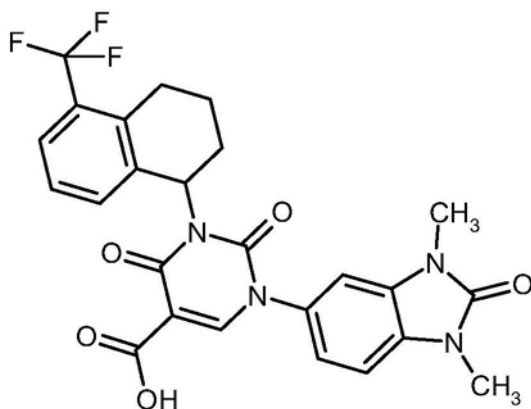
[3044] 将14mg(0.03mmol)源自实施例279化合物在1.75ml冰醋酸/浓盐酸2:1(v/v)中在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物溶于乙腈和水并冻干。得到7mg(理论的48%)标题化合物。

[3045] LC/MS(方法1): $R_t:1.10\text{min}$ ;  $m/z=515\text{ (M+H)}^+$

[3046] 实施例282

[3047] 1-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体2)

[3048]



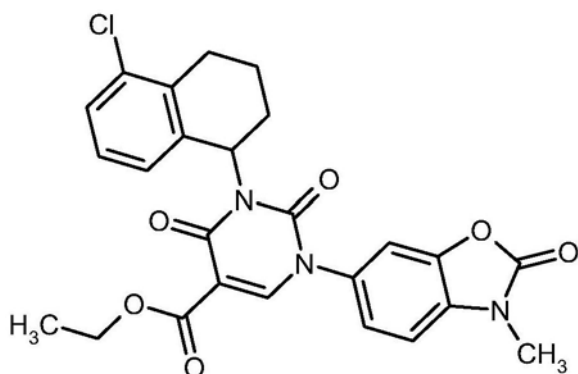
[3049] 将16mg (0.03mmol) 源自实施例280的化合物在2ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 的混合物中在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,将残留物溶于乙腈和水并冻干。得到13mg (理论的76%) 标题化合物。

[3050] LC/MS (方法1) : $R_t=1.10\text{min}$ ;  $m/z=515 (M+H)^+$

[3051] 实施例283

[3052] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯 (外消旋体)

[3053]



[3054] 在室温下,首先将400mg (1.21mmol) 源自实施例28A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、265mg (1.45mmol) 5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-醇和538mg (2.05mmol) 三苯基膦加入至5ml THF和10ml DMF中。加入391mg (1.93mmol) DIAD并将反应混合物在室温下搅拌2小时。加入少量1M盐酸后,将混合物溶于DMSO中并经制备型HPLC (方法11) 纯化。得到300mg (理论的47%) 标题化合物。

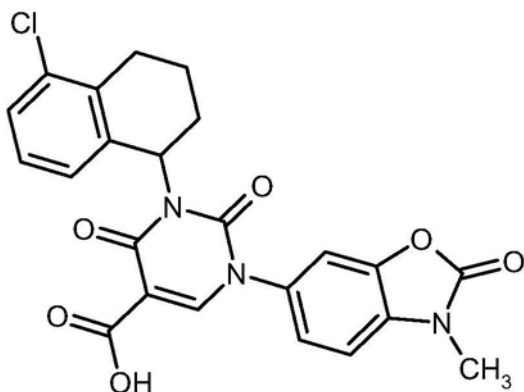
[3055] LC/MS (方法1) : $R_t=1.13\text{min}$ ;  $m/z=496 (M+H)^+$

[3056]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta [\text{ppm}] = 1.24 (\text{t}, 3\text{H})$ ,  $1.64-1.81 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $1.93-2.11 (\text{m}, 2\text{H})$ ,  $2.21-2.42 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.51-2.71 (\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.94 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $3.32 (\text{s}, 3\text{H})$ ,  $4.21 (\text{q}, 2\text{H})$ ,  $6.14 (\text{br.s.}, 1\text{H})$ ,  $6.83 (\text{d}, 1\text{H})$ ,  $6.97 (\text{t}, 2\text{H})$ ,  $7.13 (\text{d}, 3\text{H})$ ,  $8.22 (\text{s}, 1\text{H})$ 。

[3057] 实施例284

[3058] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸 (外消旋体)

[3059]



[3060] 将270mg (0.54mmol) 源自实施例283的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯在2ml浓盐酸和4ml冰醋酸中在回流温度下搅拌。冷却后,混合物经制备型HPLC(方法15)的方法纯化。得到200mg(理论的79%)标题化合物。

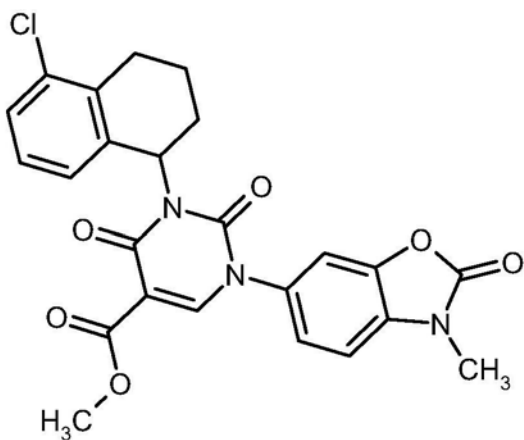
[3061] LC/MS(方法1): $R_t=1.14\text{min}$ ;  $m/z=468\text{ (M+H)}^+$

[3062]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.73\text{--}1.90\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.03\text{--}2.23\text{ (m, 2H)}$ ,  $2.31\text{--}2.51\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.63\text{--}2.80\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.05\text{ (d, 1H)}$ ,  $3.41\text{ (s, 3H)}$ ,  $6.27\text{ (br. s., 1H)}$ ,  $6.89\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.08\text{ (t, 2H)}$ ,  $7.14\text{--}7.29\text{ (m, 3H)}$ ,  $8.56\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.40\text{ (br. s., 1H)}$ 。

[3063] 实施例285

[3064] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(外消旋体)

[3065]



[3066] 将50mg (0.11mmol) 源自实施例284的化合物溶于5ml甲醇,加入117 $\mu\text{l}$  (1.60mmol) 氯化亚砷。将混合物在回流温度下搅拌5小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩,将残留物在高真空下干燥。得到51mg(理论的90%)标题化合物。

[3067] LC/MS(方法4): $R_t=2.42\text{min}$ ;  $m/z=482\text{ (M+H)}^+$

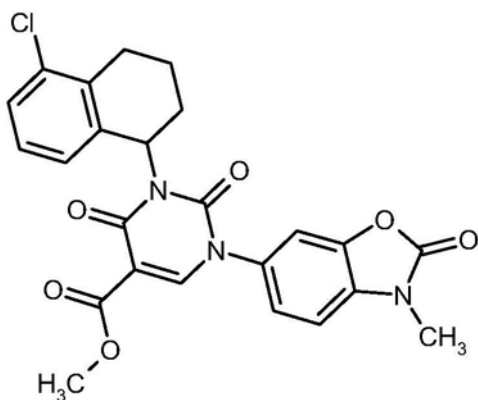
[3068]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta[\text{ppm}]=1.80\text{ (q, 1H)}$ ,  $2.01\text{--}2.21\text{ (m, 2H)}$ ,  $2.30\text{--}2.50\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.63\text{--}2.79\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.03\text{ (d, 1H)}$ ,  $3.41\text{ (s, 3H)}$ ,  $3.83\text{ (s, 3H)}$ ,  $6.06\text{--}6.41\text{ (m, 1H)}$ ,  $6.91\text{ (d, 1H)}$ ,  $7.03\text{--}7.11\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.14\text{--}7.26\text{ (m, 3H)}$ ,  $8.33\text{ (s, 1H)}$ 。

[3069] 实施例286

[3070] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)



[3071]



[3072] 用手性相制备型HPLC(方法29),从152mg外消旋的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(实施例285)的分离中最先洗脱的对映异构体。

[3073] 手性分析型HPLC(方法30): $R_t=4.44\text{min}$ , $>99\%\text{ee}$ 。

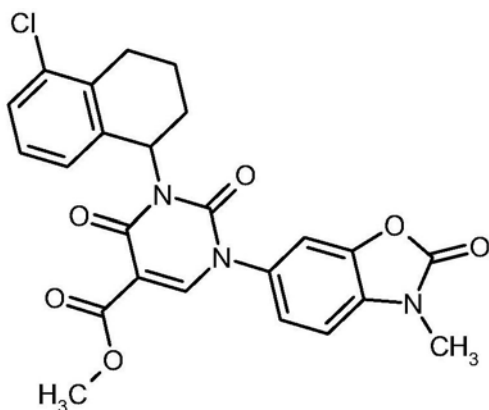
[3074] 为了除去溶剂杂质,所得产物经制备型HPLC(方法15)纯化。得到34mg标题化合物。

[3075] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=482\text{ (M+H)}^+$

[3076] 实施例287

[3077] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体2)

[3078]



[3079] 用手性相制备型HPLC(方法29),从152mg外消旋的3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(实施例285)的分离中最后得到的对映异构体。

[3080] 手性分析型HPLC(方法30): $R_t=5.87\text{min}$ , $99\%\text{ee}$ 。

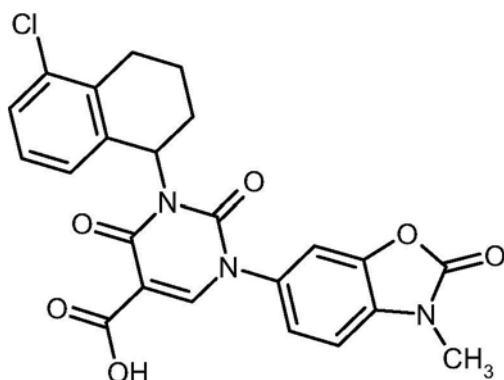
[3081] 为除去溶剂杂质,所得产物经制备型HPLC(方法15)纯化。得到27mg标题化合物。

[3082] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$ ;  $m/z=482\text{ (M+H)}^+$

[3083] 实施例288

[3084] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体1)

[3085]



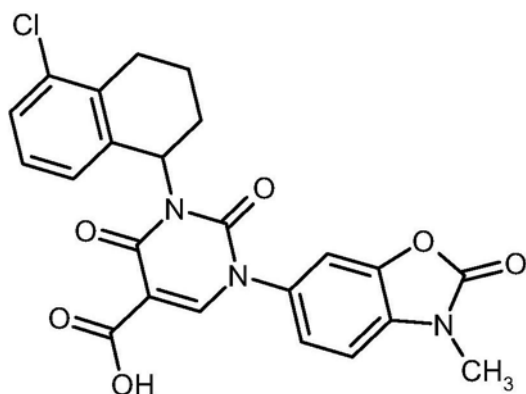
[3086] 将32mg (66 $\mu$ mol) 源自实施例286的化合物在2ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中在回流温度下搅拌2小时。将混合物用旋转蒸发浓缩,溶于乙腈和水并冻干。得到33mg (纯度92%, 理论的97%) 标题化合物。

[3087] LC/MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 468 (M+H)^+$

[3088] 实施例289

[3089] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体2)

[3090]



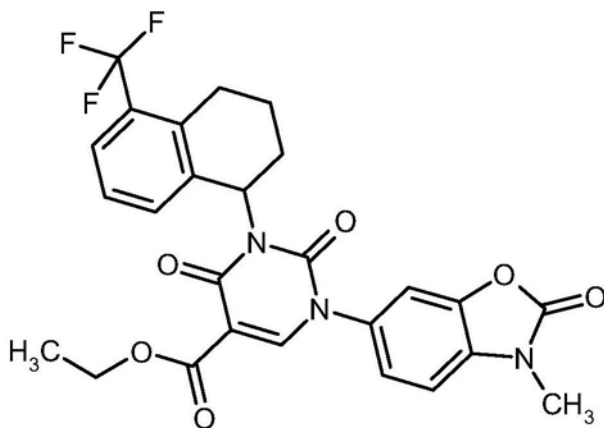
[3091] 将25mg (0.052mmol) 实施例287化合物在1.6ml冰醋酸/浓盐酸2:1 (v/v) 中在回流温度下搅拌2小时。将混合物减压浓缩,将残留物溶于乙腈和水并冻干。得到24mg (理论的93%) 标题化合物。

[3092] LC/MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 468 (M+H)^+$

[3093] 实施例290

[3094] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[3095]



[3096] 在室温下,首先将217mg (0.66mmol) 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(实施例28A)、170mg (0.79mmol) 5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇和292mg (1.11mmol) 三苯基膦加入至3ml THF和6ml DMF中。加入212mg (1.05mmol) DIAD并将混合物在室温下搅拌2小时。加入少量1M盐酸溶液后,将混合物溶于DMSO并经制备型HPLC(方法15)纯化。得到114mg(理论的33%)标题化合物。

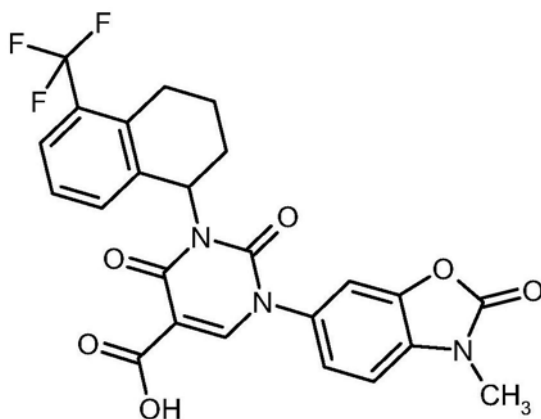
[3097] LC/MS(方法1):  $R_t = 1.18\text{min}$ ;  $m/z = 530 (M+H)^+$

[3098]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 2H), 2.21-2.39 (d, 1H), 2.73-2.91 (d, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.19 (br.s., 1H), 6.97 (d, 1H), 7.03-7.20 (m, 4H), 7.37-7.44 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

[3099] 实施例291

[3100] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[3101]



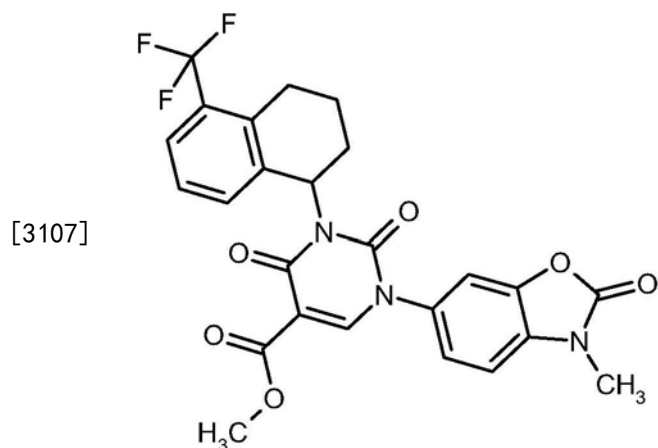
[3102] 将95mg (0.18mmol) 源自实施例290的化合物和2ml浓盐酸和4ml冰醋酸在回流温度下搅拌2小时。冷却后,混合物用5ml乙腈稀释并经制备型HPLC(方法15)纯化。得到83mg(理论的92%)标题化合物。

[3103] LC/MS(方法1):  $R_t = 1.15\text{min}$ ;  $m/z = 502 (M+H)^+$

[3104]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.65-1.81 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.25-2.39 (m, 1H), 2.76-2.92 (m, 1H), 2.96-3.10 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 6.23 (br.s., 1H), 6.99 (d, 1H), 7.04-7.22 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.30 (br.s., 1H)。

[3105] 实施例292

[3106] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(外消旋体)

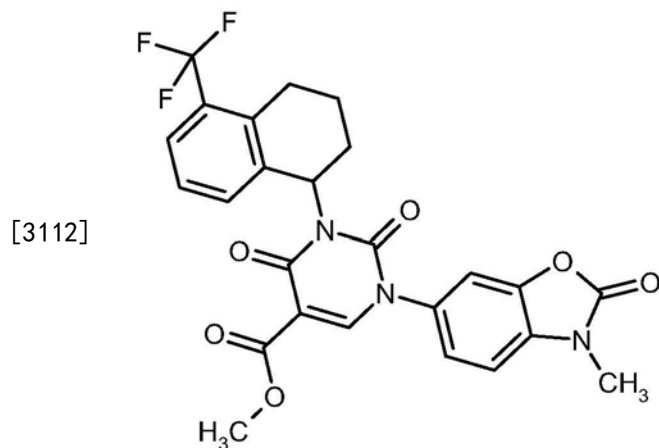


[3108] 将60mg (0.12mmol) 源自实施例291的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸溶于5ml甲醇,加入131 $\mu$ l (1.80mmol) 氯化亚砷。将混合物在回流温度下搅拌7小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。得到60mg纯度为79%的(理论的77%)标题化合物。

[3109] LC/MS (方法28) : $R_t$ =3.40min; $m/z$ =516 (M+H)<sup>+</sup>

[3110] 实施例293

[3111] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)



[3113] 将60mg (0.12mmol) 源自实施例292的外消旋的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯溶于3ml乙腈和1ml乙醇中并在Daicel Chiralpak IC柱上、用40%乙腈和60%MTBE分离。发生部分酯交换生成乙酯。作为最先洗脱的级分,得到14.5mg标题化合物。

[3114] 手性分析型HPLC (方法30) : $R_t$ =3.99min,99%ee。

[3115] LC/MS (方法1) : $R_t$ =1.11min; $m/z$ =516 (M+H)<sup>+</sup>

[3116] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : $\delta$ [ppm]=1.64-1.80 (m, 1H) , 1.99-2.10 (m, 2H) , 2.23-2.36 (m, 1H) , 2.75-2.90 (m, 1H) , 2.94-3.04 (m, 1H) , 3.32 (s, 3H) , 3.75 (s, 3H) , 6.18 (br.s. ,

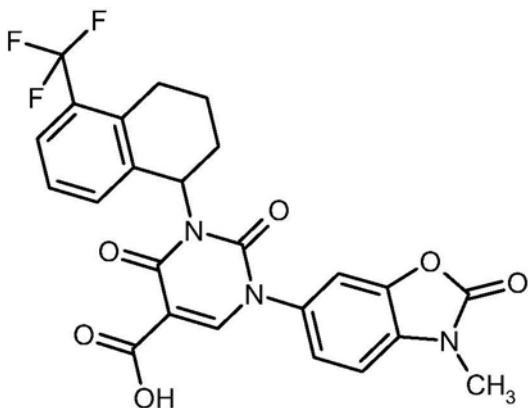
1H), 6.97 (d, 1H), 7.03–7.22 (m, 4H), 7.37–7.45 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)。

[3117] 作为第二洗脱的级分,得到标题化合物的差向异构体和相应乙酯的两个对映异构体的混合物(43mg)。该混合物未经进一步纯化。

[3118] 实施例294

[3119] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体1)

[3120]



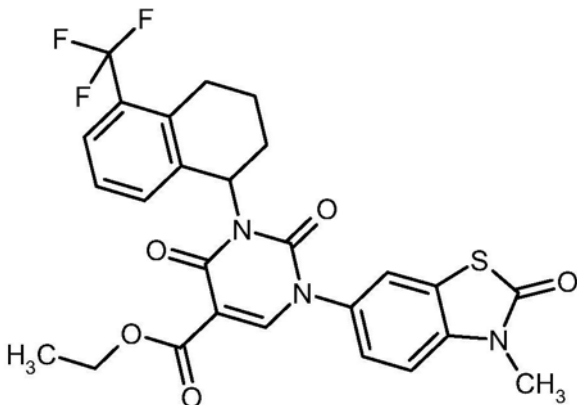
[3121] 在回流温度下,将12mg (0.02mmol) 源自实施例293的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯与0.4ml冰醋酸和浓盐酸以比例2:1的混合物搅拌2小时。将混合物浓缩,将残留物溶于乙腈/水并随后冻干。得到11mg (理论的91%) 标题化合物。

[3122] LC/MS (方法1):  $R_t = 1.12\text{min}$ ;  $m/z = 502 (M+H)^+$

[3123] 实施例295

[3124] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[3125]



[3126] 首先将227mg (0.66mmol) 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(实施例31A)、170mg (0.79mmol) 5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇和292.2mg (1.11mmol) 三苯基磷在室温下加入至3ml THF和6ml DMF中。加入206μl (1.05mmol) DIAD并将反应混合物在室温下搅拌2小时。加入少量1M盐酸后,将混合物溶于DMSO中并经制备型HPLC (方法15) 纯化。得到196mg (理论的52%) 标题化合物。

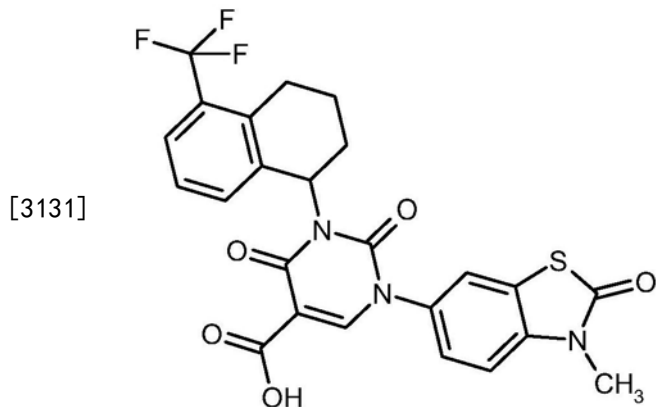
[3127] LC/MS (方法1):  $R_t = 1.23\text{min}$ ;  $m/z = 546 (M+H)^+$

[3128]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24 (t, 3H), 1.65–1.80 (m, 1H), 1.99–2.11 (m,

2H), 2.23-2.38 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 1H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.22 (q, 2H), 6.20 (br. s., 1H), 7.05 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.15-7.28 (m, 1H), 7.29-7.46 (m, 2H), 8.23 (s, 1H)。

[3129] 实施例296

[3130] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)



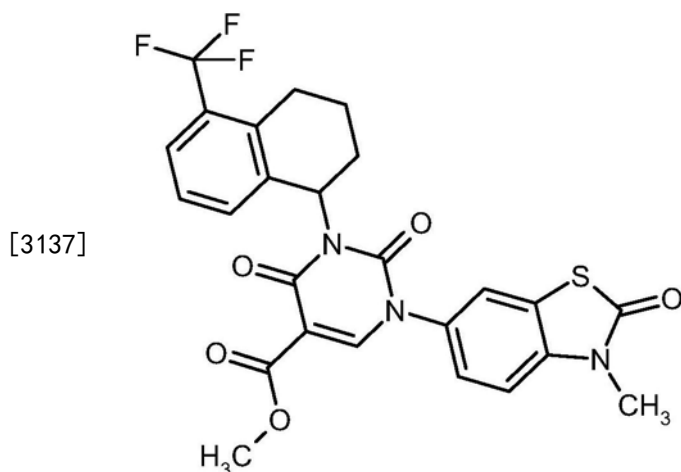
[3132] 将120mg (0.21mmol) 源自实施例295的化合物在2ml冰醋酸和4ml浓盐酸中在回流温度下搅拌2小时。将反应混合物冷却,用5ml乙腈稀释并经制备型HPLC(方法15)纯化。得到85mg(理论的78%)标题化合物。

[3133] LC/MS(方法1): $R_t=1.18\text{min}$ ;  $m/z=518\text{ (M+H)}^+$

[3134]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.74-1.90 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.40 (q, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 6.32 (br. s., 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.21-7.35 (m, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 7.52 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.38 (br. s., 1H)。

[3135] 实施例297

[3136] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧代-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(外消旋体)

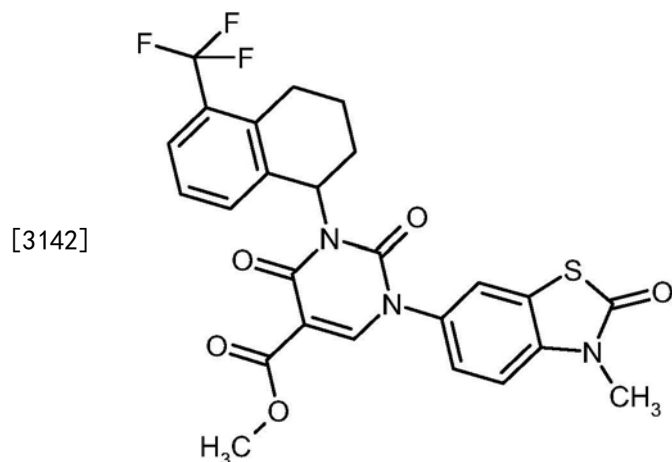


[3138] 将70mg (0.14mmol) 源自实施例296的化合物溶于5ml甲醇中,加入148 $\mu\text{l}$  (2.03mmol)氯化亚砷。将混合物在回流温度下搅拌7小时,然后在旋转蒸发仪上浓缩,并将残留物在高真空下干燥。得到70mg纯度为75%的标题化合物(理论的72%)。

[3139] LC/MS(方法28): $R_t=3.59\text{min}$ ;  $m/z=532\text{ (M+H)}^+$

## [3140] 实施例298

[3141] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体1)



[3143] 用手性相制备型HPLC(方法33),从70mg源自实施例297的外消旋物的分离中最先洗脱的对映异构体(24mg)。

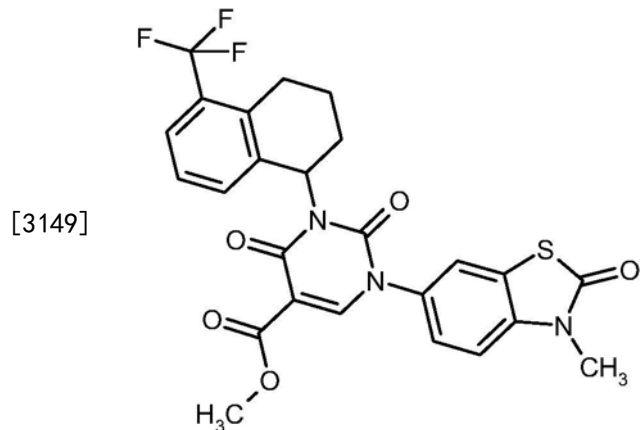
[3144] 手性分析型HPLC(方法34): $R_t=6.03\text{min}$ ,99%ee。

[3145] LC/MS(方法1): $R_t=1.16\text{min}$ ;  $m/z=532\text{ (M+H)}^+$

[3146]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.72-1.88 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.83-2.98 (m, 1H), 3.01-3.14 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.18-6.37 (m, 1H), 7.05-7.37 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 8.34 (s, 1H)。

## [3147] 实施例299

[3148] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸甲酯(对映异构体2)



[3150] 用手性相制备型HPLC(方法33),从70mg源自实施例297的外消旋物的分离中最后洗脱的对映异构体(29mg)。

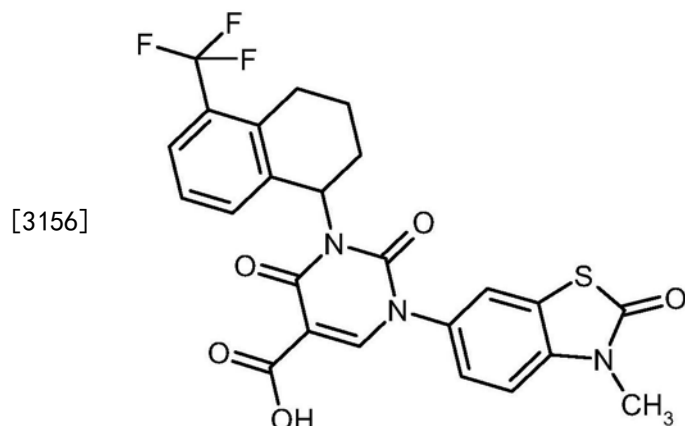
[3151] 手性分析型HPLC(方法34): $R_t=7.37\text{min}$  99%ee

[3152] LC/MS(方法1): $R_t=1.16\text{min}$ ;  $m/z=532\text{ (M+H)}^+$

[3153]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.71-1.87 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 2H), 2.30-2.46 (m, 1H), 2.82-2.99 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.28 (br. s., 1H), 7.13 (d, 1H), 7.16-7.35 (m, 3H), 7.38-7.57 (m, 2H), 8.34 (s, 1H)。

## [3154] 实施例300

[3155] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体1)



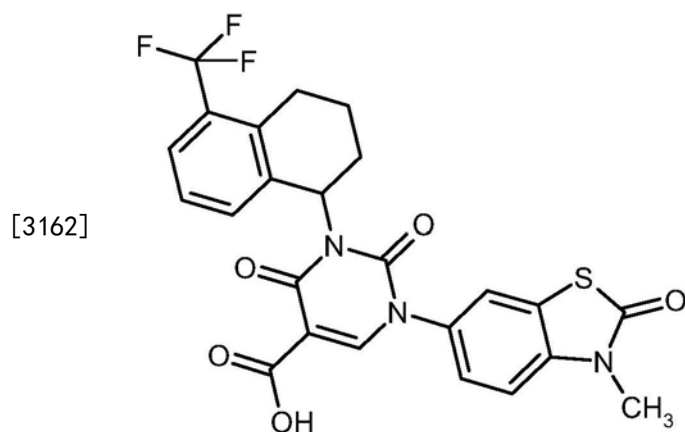
[3157] 将22mg (0.04mmol) 源自实施例298的化合物和2ml 比例为2:1 (v/v) 的冰醋酸/浓盐酸在回流温度下搅拌2小时。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩,将残留物溶于乙腈/水并随后冻干。得到16mg (理论的75%) 标题化合物。

[3158] LC/MS (方法1) : $R_t=1.16\text{min}$ ;  $m/z=518\text{ (M+H)}^+$

[3159]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta[\text{ppm}] = 1.74\text{--}1.90\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.11\text{--}2.24\text{ (m, 2H)}$ ,  $2.31\text{--}2.46\text{ (m, 1H)}$ ,  $2.84\text{--}3.00\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.04\text{--}3.15\text{ (m, 1H)}$ ,  $3.46\text{ (s, 3H)}$ ,  $6.32\text{ (br. s., 1H)}$ ,  $7.10\text{--}7.21\text{ (m, 2H)}$ ,  $7.21\text{--}7.37\text{ (m, 4H)}$ ,  $7.38\text{--}7.49\text{ (m, 1H)}$ ,  $7.52\text{ (d, 1H)}$ ,  $8.58\text{ (s, 1H)}$ ,  $12.38\text{ (br. s., 1H)}$ 。

## [3160] 实施例301

[3161] 1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噻唑-6-基)-2,4-二氧化-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(对映异构体2)



[3163] 将27mg (0.05mmol) 源自实施例299的化合物在2.5ml 冰醋酸/浓盐酸中在回流温度下搅拌2小时。将混合物在旋转蒸发仪上浓缩,将残留物溶于乙腈/水并冻干。得到22mg (理论的81%) 标题化合物。

[3164] LC/MS (方法1) : $R_t=1.19\text{min}$ ;  $m/z=518\text{ (M+H)}^+$

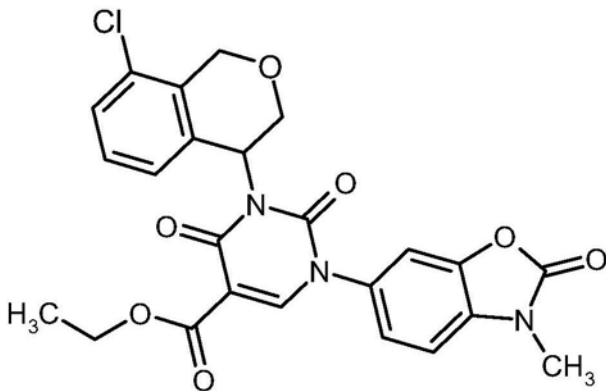
## [3165] 实施例302

[3166] 3-(8-氯-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-4-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯



并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯(外消旋体)

[3167]



[3168] 在氩气环境下,将149.5mg (0.45mmol) 源自实施例28A的1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸乙酯、100.0mg (0.54mmol) 8-氯-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-4-醇(实施例120A) 和201.3mg (0.77mmol) 三苯基膦溶于4.8ml DMF和2.4ml THF中。逐滴加入146.0mg (0.72mmol) DIAD并将反应混合物在室温下搅拌。2小时后,加入5ml 1M盐酸水溶液,混合物用制备型HPLC(方法15)纯化。得到59.0mg(理论的26%)标题化合物。

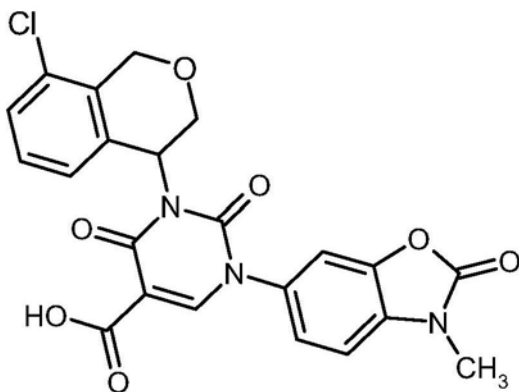
[3169] LC/MS(方法1): $R_t=1.02\text{min}$ ;  $m/z=498\text{ (M+H)}^+$

[3170]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm]=1.31 (t, 3H), 3.41 (s, 3H), 4.08-4.15 (m, 1H), 4.22-4.35 (m, 3H), 4.74 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 6.26-6.38 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 8.31 (s, 1H)。

[3171] 实施例303

[3172] 3-(8-氯-3,4-二氢-1H-异苯并吡喃-4-基)-1-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-羧酸(外消旋体)

[3173]



[3174] 将50mg (0.10mmol) 源自实施例302的化合物在6.7ml浓盐酸/冰醋酸1:2的混合物中加热至回流温度50min。冷却至室温后,全部混合物用制备型HPLC(方法15)分离。得到10mg(理论的21%)标题化合物。

[3175] LC/MS(方法1): $R_t=0.98\text{min}$ ;  $m/z=470\text{ (M+H)}^+$

[3176]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$ [ppm]=3.41 (s, 3H), 4.17 (dd, 1H), 4.22-4.30 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 6.28-6.40 (m, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.57 (s, 1H)。

[3177] B. 药理作用评价

[3178] 本发明化合物的药理作用可在下述测定中示出:

[3179] 缩写:

[3180]

<b>Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub></b>	<b>1-[N-(3-氨基苯甲酰)组氨酰基脯氨酰基苯丙氨酰基组氨酰基亮氨酰-N<sup>6</sup>-(2,4-二硝基苯基)赖氨酸</b>
<b>AMC</b>	<b>7-酰胺基-4-甲基香豆素</b>
<b>BNP</b>	<b>脑钠素</b>
<b>BSA</b>	<b>牛血清白蛋白</b>
<b>CHAPS</b>	<b>3-[(3-胆酰胺基丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐</b>
<b>HEPES</b>	<b>N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-2-乙磺酸</b>
<b>IC</b>	<b>抑制浓度</b>
<b>MeOSuc</b>	<b>甲氧基琥珀酰基</b>
<b>NADP</b>	<b>烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸</b>

[3181]

<b>PBS</b>	<b>磷酸盐缓冲溶液</b>
<b>PEG</b>	<b>聚乙二醇</b>
<b>v/v</b>	<b>(溶液的)体积比</b>
<b>w/v</b>	<b>(溶液的)重量与体积比</b>

[3182] B-1. 类糜蛋白酶的酶法测定

[3183] 使用的酶源是重组人类糜蛋白酶(在HEK293细胞中表达)或从仓鼠的舌中纯化的类糜蛋白酶。所用的类糜蛋白酶底物为Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub>。在该测定中,将1μl测试物质于DMSO中的50倍浓缩液、24μl酶溶液(稀释1:80000人或1:4000仓鼠)和25μl测定缓冲液(Tris 50mM(pH 7.5),氯化钠150mM,BSA 0.10%,Chaps 0.10%,谷胱甘肽1mM,EDTA 1mM)中的底物溶液(终浓度10μM)在白色384孔的微量板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中混合。反应在32度培养60min,在340nm的激发下用荧光读数器如Tecan Ultra (Tecan, **Männedorf**, Switzerland)测定465nm处的荧光发射。

[3184] 将一个测试化合物在同一个微量板上以从30μM至1nM的10个不同浓度各测定两次。将数据归一化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制作用,没有酶的全部测定组分=100%抑制作用),用内部软件计算IC<sub>50</sub>值。在此次测定中测试的本发明的化合物抑制类糜蛋白酶活性,其IC<sub>50</sub>小于10μM。

[3185] 本发明化合物的代表性地IC<sub>50</sub>示于表1和表2中:

[3186] 表1:

[3187]

实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54

[3188]

实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]
13	5	125	6	199	8
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9

[3189]

实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

[3190] 表2:

[3191]

实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]	实施例号	仓鼠类糜蛋白酶 IC 50 [nM]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

[3192] B-2. 从仓鼠分离的主动脉环上的收缩测试

[3193] 将雄性叙利亚仓鼠 (120-150g) 用二氧化碳安乐死。取出主动脉并置于冰冷的 Krebs-Henseleit 缓冲溶液中 (以 mmol/l 计的...成分: 氯化钠 112、氯化钾 5.9、氯化钙 2.0、氯化镁 1.2、磷酸二氢钠 1.2、碳酸氢钠 25、葡萄糖 11.5)。将主动脉切成长度为 2mm 的环, 转移至盛有 5ml Krebs-Henseleit 缓冲溶液的器官浴槽中, 并与肌动描计器 (DMT, Denmark) 连接。将缓冲液升温至 37℃ 并鼓入 95% 氧气、5% 二氧化碳。为了测试等长肌肉收缩, 将主动脉环安装于两个钩子之间。其中一个钩子连接至压力传感器。第二个钩子是可移动的, 用 Mulvany 和 Halpern 记载的方案 (Circulation Research 1977; 41:19-26) 可以精准设定初始负载。

[3194] 在每一个实验之前, 通过加入含有钾的 Krebs-Henseleit 溶液 (50mmol/l KCl) 测试制备物的响应能力。一种合成的肽——血管紧张素 1-18——用于诱导主动脉环的收缩。血管紧张素 1-18 不需要 ACE 即可转化成血管紧张素 II。然后, 将主动脉环用测试物质孵育 20min, 并重复收缩测试。类糜蛋白酶的抑制表现为由血管紧张素 1-18 诱导的收缩的降低。

[3195] B-3. 异丙肾上腺素 (Isoprenaline) 诱导的仓鼠心脏纤维化模型

[3196] 对于本实验, 使用体重 130-160g 的雄性叙利亚仓鼠。通过持续 7 天、每天皮下注射 20mg/kg 异丙肾上腺素诱导心肌肥厚和心脏纤维化。在注射异丙肾上腺素 2 小时前口服测试物质。对照组用相应的方式皮下注射和口服溶剂。实验最后, 将心脏摘除, 称重并固定。用天狼猩红染料 (Sirius Red staining) 标记心脏组织切片中的纤维化组织。然后, 用测面积学 (planimetry) 测定纤维化面积。

[3197] C. 药物组合物的操作实施例

[3198] 本发明化合物可被制成如下的药物制剂:

[3199] 片剂:

[3200] 组成:

[3201] 100mg 本发明化合物、50mg 乳糖 (一水合物)、50mg 玉米淀粉 (天然的)、10mg 聚乙烯

基吡咯烷酮 (PVP 25) (BASF, Ludwigshafen, Germany) 和 2mg 硬脂酸镁。

[3202] 片剂重量 212mg、直径 8mm、曲率半径 12mm。

[3203] 制备:

[3204] 将本发明化合物、乳糖和淀粉的混合物用 5% PVP 的水溶液 (m/m) 制粒。干燥后, 将所述颗粒与硬脂酸镁混合 5min。将该混合物用常规压片机压片 (片剂规格如上所述)。用于压片的指导值为 15kN 的压力。

[3205] 用于口服给药的悬浮液:

[3206] 组成:

[3207] 1000mg 本发明化合物、1000mg 乙醇 (96%)、400mg **Rhodigel®** (购于 FMC, Pennsylvania, USA 的黄原胶) 和 99g 水。

[3208] 单一剂量的 100mg 本发明化合物对应 10ml 口服悬浮液。

[3209] 制备:

[3210] 将 Rhodigel 悬浮于乙醇中; 将本发明化合物加入至悬浮液中。边搅拌边加入水。将混合物搅拌约 6 小时直至 Rhodigel 溶胀结束。

[3211] 用于口服给药的溶液:

[3212] 组成:

[3213] 500mg 本发明化合物、2.5g 聚山梨醇酯和 97g 聚乙二醇 400。单一剂量的 100mg 本发明化合物对应 20g 口服溶液。

[3214] 制备:

[3215] 将本发明化合物在搅拌下悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。搅拌操作持续进行直至本发明化合物完全溶解。

[3216] i.v. 溶液:

[3217] 将本发明化合物以低于饱和溶解度的浓度溶于生理上可接受的溶剂 (如生理盐溶液、葡萄糖溶液 5% 和/或 PEG 400 溶液 30%) 中。将溶液无菌过滤并分散于无菌和无热源的注射器中。