



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102746175 B

(45) 授权公告日 2014. 01. 15

(21) 申请号 201210030872. 3

(22) 申请日 2008. 03. 11

(30) 优先权数据

60/919, 358 2007. 03. 22 US

(62) 分案原申请数据

200880008889. 0 2008. 03. 11

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

(72) 发明人 蔡建平 陈少清 崔信洁 乐康

建春·托马斯·陆

彼得·米夏埃尔·沃库利希

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 王旭

(51) Int. Cl.

C07C 229/14 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1390220 A, 2003. 01. 08, 实施例 1-2.

CN 1551881 A, 2004. 12. 01, 第 20-21 页方法 A.

W0 2007/095188 A2, 2007. 08. 23, 权利要求 46.

W0 2008/003958 A2, 2008. 01. 10, 第 44 页第 4-9 行.

审查员 陈曦

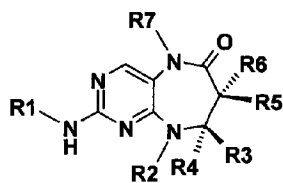
权利要求书1页 说明书105页

(54) 发明名称

可用作 PLK1 抑制剂的取代的嘧啶并二氮杂
草

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 的 PLK1 抑制剂化合物, 其可用于治疗或控制细胞增殖病症, 特别是肿瘤病症。这些化合物和含有这样的化合物的制剂可用于治疗或控制实体瘤, 例如乳腺、结肠、肺和前列腺瘤, 以及其他肿瘤疾病如非霍奇金氏淋巴瘤。



(I)

1. 3- 环戊基氨基 -2,2- 二氟 - 丙酸乙酯。

可用作 PLK1 抑制剂的取代的嘧啶并二氮杂 䂮

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 3 月 11 日、发明名称为“可用作 PLK1 抑制剂的取代的嘧啶并二氮杂 䂮”、申请号为 200880008889.0 的中国专利申请的分案申请。

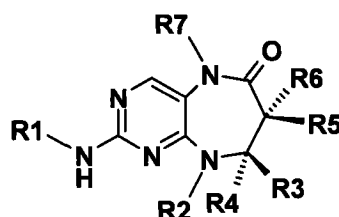
[0002] PLK1 是 Polo- 类激酶家族成员。Polo- 类激酶被从酵母高度保存到人类,并且在 G2/M 相转变中和在通过细胞周期的有丝分裂相时起着各种作用。在人类中已经识别出四种 Polo- 类激酶, PLK1, PLK2 (Snk), PLK3 (Fnk) 和 PLK4。这些蛋白在 C- 末端“Polo”盒中分享跨过它们的激酶域的广泛同源性。利用中和抗体、反义低聚体和负优势的蛋白,表明 PLK1 对于在体外培养的细胞中的有丝分裂是不可缺少的。此外, PLK1 的向下调节显示出相对于“正常”细胞对肿瘤具有不同的效果,其不同之处在于:在肿瘤细胞中 PLK1 的去除诱导有丝分裂突变和最终的细胞死亡,而在“正常”细胞中 G2 滞留。一种似乎可能的解释在于,肿瘤细胞在限制点控制方面有缺陷并且不能滞留,因此进行有丝分裂突变。PLK2, PLK3 和 PLK4 的任务仍然难以捉摸。

[0003] PLK1 的表达被限于增生组织。在各种源(乳房、肺、结肠、胃、卵巢、平滑肌和食道)的实体瘤中并且在非霍奇金淋巴瘤中检测到 PLK1 的过表达。此外, PLK1 具有转化活性; PLK1 在 NIH3T3 细胞中的结构性表达引起致癌性焦点形成、转化细胞在软琼脂中生长并且在裸鼠中形成肿瘤。因此,由小分子抑制剂封闭 PLK1 激酶活性代表着对靶向有丝分裂的新方法,并且可以清楚地与市场中的其它有丝分裂靶向剂如微管蛋白结合剂区分开。

[0004] 其它包括通过使用紫杉烷和长春花生物碱破坏微管形成和降解的治疗方法已经成为治疗癌症的成功路线。一些癌细胞能够逃避紫杉烷和长春花生物碱的 G2/M 细胞周期滞留效果。PLK1 抑制提供靶向那些能够逃避紫杉烷和长春花生物碱的 G2/M 细胞周期滞留效果的细胞的手段。

[0005] 根据本发明的第一方面,提供一种 PLK1 抑制剂,即式 I 化合物:

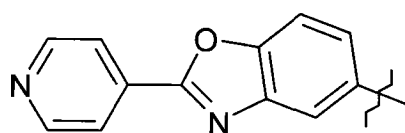
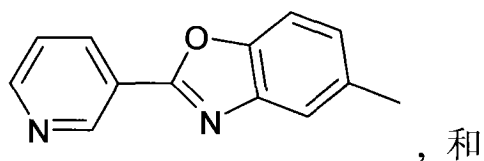
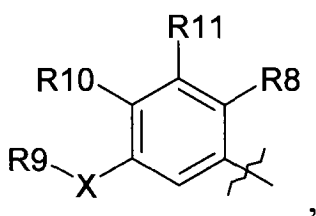
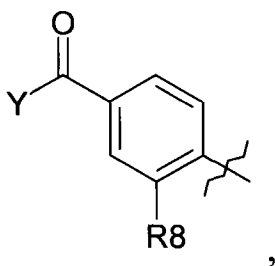
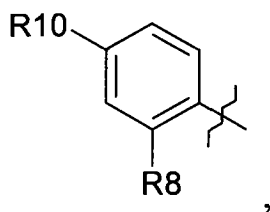
[0006]



(I)

[0007] 其中 R1 是选自下列中的成员:

[0008]



[0009] 其中

[0010] R2 是选自下列中的成员：C1-C5 直链或支链烷基，烯丙基，芳基，苄基，杂芳基，乙烯基，杂环基，任选被一个或多个 C1-C3 烷基取代的 C3-C7 环烷基，和 C1-C3 烷氧基 C1-C3 烷基；

[0011] R3 和 R4 独立地选自氢和甲基；或

[0012] R3 和 R4 中的一个和 R2 连同它们连接的碳和氮一起形成五元环；

[0013] R5 和 R6 独立地选自氢，甲基，乙基，丙基，羟基甲基，羟基乙基，环丙基，氯，氟，溴和碘；或

[0014] R5 和 R6 与它们连接的碳一起形成环丙基或环丁基；或

[0015] R4 和 R6 与它们连接的碳一起形成五元环；或

[0016] R3 和 R5 与它们连接的碳一起形成五元环；或

[0017] R5 和 R6 中的一个和 R2 连同它们连接的碳和氮一起形成六元环；

[0018] R7 是选自下列中的成员：氢，甲基和乙基；

[0019] Y 是选自下列中的成员：羟基，二 C1-C3 烷基氨基，含选自 N 和 O 的一个或两个杂原子的六元杂环，和 NH-R9；

[0020] R8 和 R11 独立地选自：氢，卤素，甲基，和甲氧基；

[0021] R9 是选自下列中的成员：氢，哌啶基，N-苄基哌啶基，N-C1-C4 烷基哌啶基，芳基，杂芳基，C1-C4 烷基，四氢吡喃基，咪唑基 -C1-C4 烷基，氨基，和二 C1-C3 烷基氨基 C1-C4 烷基；

[0022] R10 是选自下列中的成员：氢，羟基和苄氧基；并且

[0023] X 选自 -C(O)NH- 和 -NHC(O)-；

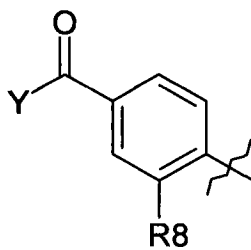
[0024] 及其药用盐。

[0025] 在另一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R7 是甲基并且变量 R1 至 R6 和 R8 至 R11 如上所述。

[0026] 在另一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R2 是环丁基，环戊基或环己基，R7 是甲基，并且 R1、R3 至 R6 和 R8 至 R11 如上所述。

[0027] 在另一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R1 是

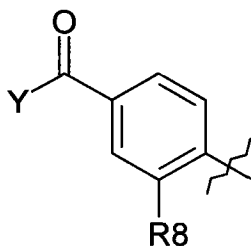
[0028]



[0029] R2 是环戊基或环己基，R7 是甲基，Y 是 NH-R9，R9 是 1-甲基-哌啶-4-基或四氢吡喃-4-基，并且 R3 至 R6 和 R8 如上所述。

[0030] 在另一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R1 是

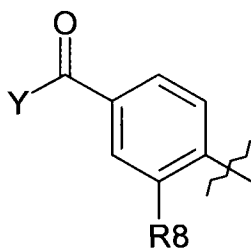
[0031]



[0032] R2 是环戊基或环己基，R5 和 R6 独立地选自氢，甲基和氟，或 R5 和 R6 与它们连接的碳一起形成环丙基，R7 是甲基，Y 是 NH-R9，R9 是 1-甲基-哌啶-4-基或四氢吡喃-4-基，并且 R3、R4 和 R8 如上所述。

[0033] 在另一方面，本发明涉及式 I 的化合物，其中 R1 是

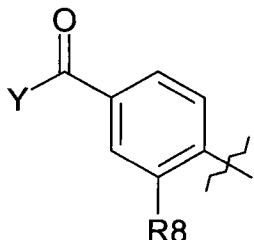
[0034]



[0035] R2 是环戊基, R5 和 R6 独立地选自氢, 甲基和氟, 或 R5 和 R6 与它们连接的碳一起形成环丙基, R7 是甲基, Y 是 NH-R9, R9 是 1- 甲基 - 哌啶 -4- 基, R3 和 R4 是氢, 并且 R8 是甲基或甲氧基。

[0036] 在另一方面, 本发明涉及式 I 的化合物, 其中 R1 是

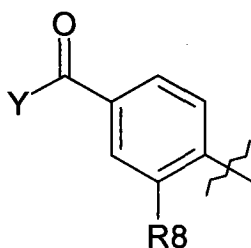
[0037]



[0038] R2 是环戊基, R5 和 R6 中的一个为氢并且另一个为甲基, R7 是甲基, Y 是 NH-R9, R9 是 1- 甲基 - 哌啶 -4- 基, R3 和 R4 是氢, 并且 R8 是甲氧基。

[0039] 在另一方面, 本发明涉及式 I 的化合物, 其中 R1 是

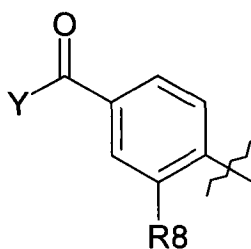
[0040]



[0041] R2 是环戊基, R5 和 R6 是氟, R7 是甲基, Y 是 NH-R9, R9 是 1- 甲基 - 哌啶 -4- 基, R3 和 R4 是氢, 并且 R8 是甲氧基。

[0042] 在另一方面, 本发明涉及式 I 的化合物, 其中 R1 是

[0043]



[0044] R2 是环戊基, R5 和 R6 与它们连接的碳一起形成环丙基, R7 是甲基, Y 是 NH-R9, R9 是 1- 甲基 - 哌啶 -4- 基, R3 和 R4 是氢, 并且 R8 是甲氧基。

[0045] 在另一方面, 本发明涉及式 I 的化合物, 其选自: (rac)-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄂 -2- 基氨基) -3- 甲氧基 -N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 苯甲酰胺;

[0046] 7R-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄂 -2- 基氨基) -3- 甲氧基 -N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 苯甲酰胺;

[0047] 7S-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄂 -2- 基氨基) -3- 甲氧基 -N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 苯甲酰胺;

[0048] (rac)-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b]

- [1,4] 二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0049] (rac)-N-(1-苄基-哌啶-4-基)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺;
- [0050] 4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0051] (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0052] (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0053] 4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0054] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-3-甲氧基-苯甲酰胺;
- [0055] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0056] 4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0057] 4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0058] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0059] (rac)-4-(9-环丁基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0060] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺;
- [0061] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0062] (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺;
- [0063] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺;
- [0064] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 葎 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺;
- [0065] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二

氮杂 苄 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-N-(四氢吡喃 -4- 基) 苯甲酰胺 ;

[0066] (rac)-4-(9- 烯丙基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 苄 -2- 基氨基)-3- 甲氧基 -N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯甲酰胺 ;和

[0067] 4-(9- 环戊基 -7,7- 二氟 -5- 甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 苄 -2- 基氨基)-3- 甲氧基 -N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基)- 苯甲酰胺。

[0068] “烷基”表示直链、支链或环状饱和脂族烃。烷基包括低级烷基,即, C1-C6 烷基,并且包括甲基,乙基,丙基,异丙基,丁基,叔丁基,2- 丁基,戊基,己基等。优选的低级烷基为 C1-C4 烷基,并且更优选为 C1-C3 烷基。环烷基基团的实例是含有 3 至 10 个,优选 3 至 7 个碳原子的部分,包括环丙基,环戊基和环己基。

[0069] “芳基”是指一价的、单环或双环的芳族碳环或杂环基团,优选 6-10 元芳族环系统。优选的芳基包括但不限于苯基,萘基,甲苯基,二甲苯基,噻吩基,呋喃基,吡咯基,吡啶基,羟吡啶基,吡嗪基,噁唑基,噻唑基 (thiazolyl), 喹啉基,嘧啶基,咪唑基和四唑基。芳基可以任选地被例如以下单 -、二 - 或三 - 取代 :低级烷基,环烷基,例如环丙基,三卤代 - 低级烷基,例如,三氟甲基,羟基,烷氧基,特别是低级烷氧基,一或二羟基 - 取代的烷氧基,乙酰氨基,甲氧基乙酰氨基,二甲基氨基乙酰氨基,卤素,例如氟,氯,或溴,苯胺衍生物,苯胺衍生物的酰胺衍生物和甲磺酰基。当两个或多个取代基存在于芳环或杂芳环上时,它们也可以以稠环形式存在。该稠环包括但不限于 3,4- 亚甲二氧基苯基和 3,4- 亚乙二氧基苯基。

[0070] “杂原子”是指选自 N, O 和 S 的原子,除非另有规定。

[0071] “杂环基”是指具有 4 至 6 个碳原子和至少 1 个杂原子的基团。

[0072] “烷氧基或低级烷氧基”是指与氧原子连接的上述低级烷基中的任何一种。典型的低级烷氧基包括甲氧基,乙氧基,异丙氧基或丙氧基,丁氧基,环丙基甲氧基等。

[0073] “药用盐”指保留了本发明化合物的生物学效力和性质,并由合适的非毒性有机或无机酸或有机或无机碱形成的常规酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐的实例包括从无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氢磺酸、磷酸和硝酸衍生的那些盐,和从有机酸如对 - 甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、三氟乙酸等衍生的那些盐。碱加成盐的实例包括从铵、钾、钠和季铵氢氧化物,例如氢氧化四甲铵,衍生的那些盐。为了获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性,药物化合物 (即, 药) 形成盐的化学修饰是药物化学家公知的技术。

[0074] “药用的”,如药用载体、赋形剂等,指药理学上可接受的、并对给药具体化合物的受试者基本上是无毒性的。

[0075] “取代的”,如在取代的芳基或杂芳基中,是指取代可以发生在一个或多个位置,并且除非另有说明,在每个取代位置的取代基独立地选自具体的选项。

[0076] “治疗有效量或有效量”是指明显抑制人肿瘤细胞,包括人类肿瘤细胞系的增殖和 / 或防止人类肿瘤细胞,包括人类肿瘤细胞系的分化的至少一种指定化合物的量。

[0077] 本发明的化合物可用于治疗或控制细胞增殖病症,特别是肿瘤病症。这些化合物和含有所述化合物的制剂可用于治疗或控制实体瘤,例如乳腺、结肠、肺和前列腺瘤,以及其他肿瘤疾病如非霍奇金氏淋巴瘤。

[0078] 式 I 的化合物以及它们的盐具有至少 1 个不对称碳原子,因此,可以以不同立体异构体的混合物形式存在。可以由已知的分离方法如色谱法分离各种异构体。

[0079] 按照本发明的化合物的治疗有效量指有效预防、减缓或改善被治疗受试者的疾病症状或延长被治疗受试者的生存时间的化合物的量。本领域普通技术人员可以确定治疗有效量。

[0080] 按照本发明的化合物的治疗有效量或剂量可以在宽范围内变化,并可以以本领域已知的方法确定。该剂量将根据各具体病例的个体需要调节,包括给药的一种或多种具体化合物,给药途径,治疗的疾病状况,以及治疗的患者。一般说来,在对体重约 70Kg 的成人口服或肠胃外给药的情况下,日剂量约 10mg 至约 10,000mg,优选约 200mg 至约 1,000mg 将是合适的,但是当指示时上限可以被超过。日剂量可以作为单剂量或以分剂量给药,或者对于肠胃外给药,可以作为一次或多次推注或作为连续输注提供。

[0081] 可用于本发明的实践,即包含本发明化合物的药物制剂可以内部给药,如经口(例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂形式),经鼻(例如以鼻喷入形式)或经直肠(例如以栓剂形式)。然而,还可以进行肠胃外给药,如肌内或静脉内(例如以注射液形式)。此外,可以进行局部给药(例如以软膏剂、乳膏剂或油剂形式)。

[0082] 可以将式 (I) 化合物和它们的药用盐和酯与制药学上惰性的无机或有机辅剂一起加工,以制备片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。可以使用乳糖、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等,例如,作为用于片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的这种辅剂。

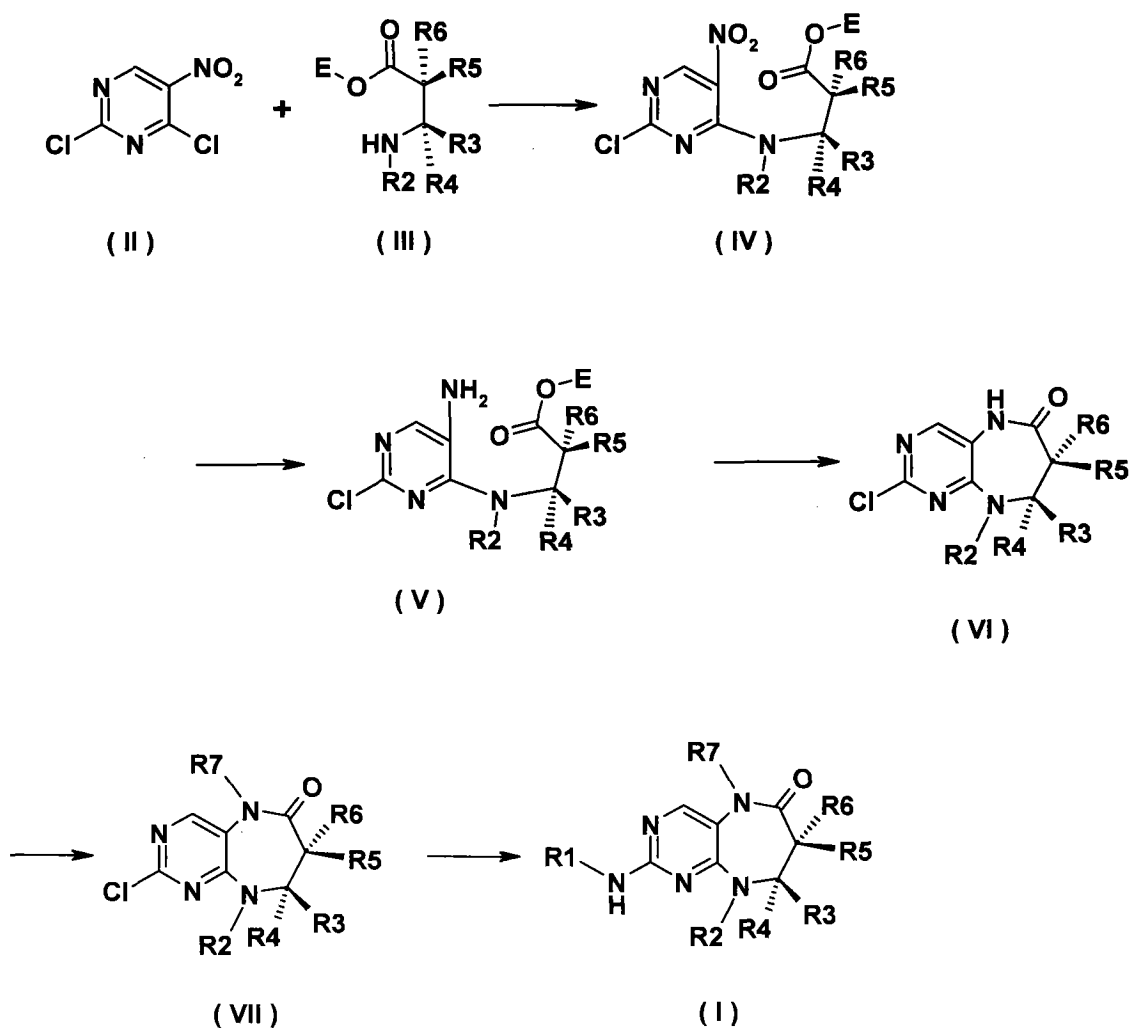
[0083] 软明胶胶囊的合适辅剂为,例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。用于制备溶液和糖浆的合适辅剂为,例如水、多元醇、蔗糖,转化糖、葡萄糖等。注射液的合适辅剂为,例如水,醇类,多元醇,甘油和植物油等。栓剂的合适辅剂为,例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。局部制剂的合适辅剂为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇类、聚乙二醇和纤维素衍生物等。

[0084] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗物质。

[0085] 方案 1 中给出了制备式 I 的化合物的一般方法。简言之,该工艺涉及通过取代的 β -氨基酸酯 (III) 与 2,4-二氯-5-硝基嘧啶的偶合形成 4-取代的-2-氯-5-硝基嘧啶 (IV),然后采用将硝基转化成胺的标准还原条件,如在乙酸中的铁粉、在乙酸中的氯化锡 (II) 或在负载的催化剂(如钯或阮内镍)之上的氢,及其还原成相应的氨基衍生物 (V),然后在酸催化剂如乙酸或无机酸如盐酸或硫酸的存在或不存在下,环化成嘧啶并二氮杂 草酮 (VI)。然后采用标准的烷基化试剂,如烷基卤,在碱存在下,将嘧啶并二氮杂 草酮 (VI) 烷基化,以形成嘧啶并二氮杂 草酮 (VII)。取代的胺与嘧啶并二氮杂 草酮 (VII) 反应,生成式 I 的化合物。可以进行 I 中的 R1 基团的进一步改性,以提供另外的式 I 的衍生物。

[0086] A) 嘧啶并二氮杂 草酮的制备

[0087]



[0088] 方案 1

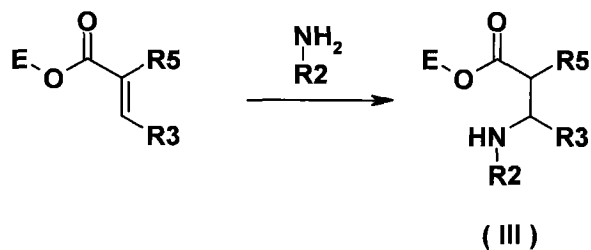
[0089] B) β -氨基酸酯中间体的制备

[0090] 不可商购的或之前在文献中没有描述的 β -氨基酸酯中间体 (III) 是通过之前公开的方法制备的,所述方法概述如下。

[0092] 方法 1:对丙烯酸酯衍生物的胺加成。

[0093] 由 Biggs 等的方法修改而得。

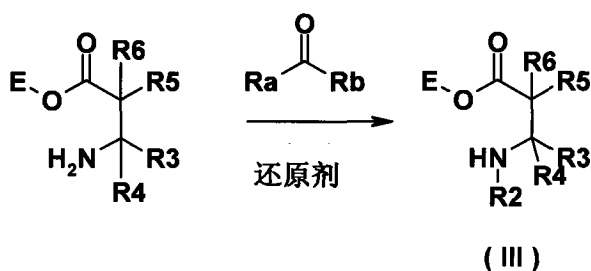
[0094]



[0095] 方案 2

[0096] 方法 2: β -氨基酸酯的还原胺化。

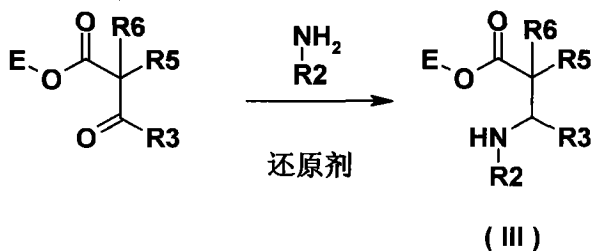
[0097]



[0098] 方案 3

[0099] 方法 3: β -酮酯的还原胺化。

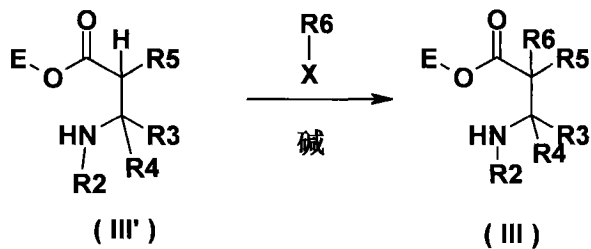
[0100]



[0101] 方案 4

[0102] 方法 4: β -氨基酸酯的 α 烷基化。

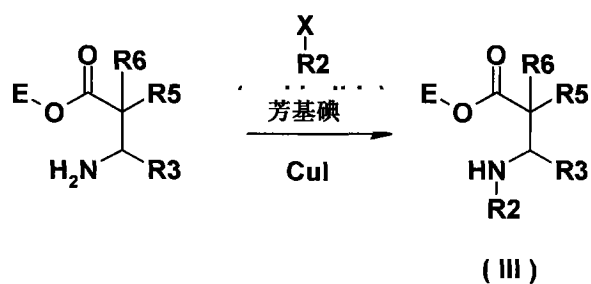
[0103]



[0104] 方案 5

[0105] 方法 5: 在铜存在下, 使用芳基碘的 β -氨基酸酯的芳基化。

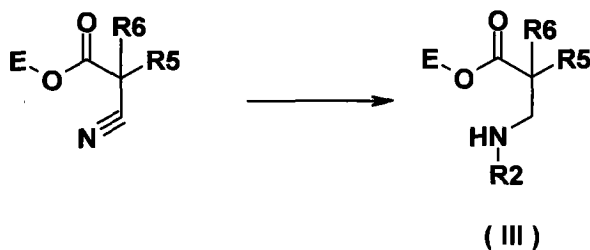
[0106]



[0107] 方案 6

[0108] 方法 6: α -氰基氨基酸酯的还原。

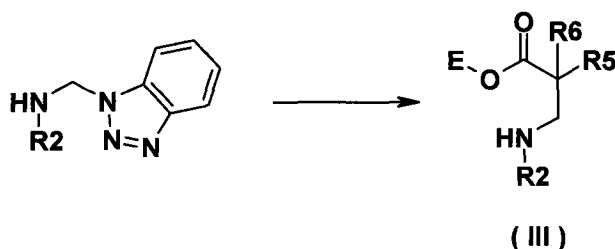
[0109]



[0110] 方案 7

[0111] 方法 7: 苯并三唑-1-甲胺与亲核试剂的反应

[0112]



[0113] 方案 8

[0114] 在所述实例中,温度用摄氏度表示。对于质谱数据,数值是在Micromass Platform II 质谱仪上测量的电喷雾,作为在正模式中获得 MH^+/Z 离子给出的。除非另外指出,反应通常在惰性气氛(氩气或氮气)下进行。除非另外指出,色谱分离是使用硅胶、溶剂混合物进行的,其中溶剂混合物用体积比表示。手性分离是使用超临界流体色谱(Berger Instrument Multi-gram II)进行的,其中采用 3.0x 25cm Daicel Chiralpak OD 柱,用二氧化碳+改性剂溶剂(在括号中表示)洗脱。

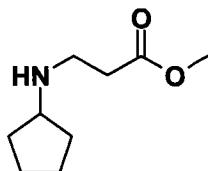
[0115] 中间体的制备:

[0116] B-氨基酸酯(III)

[0117] 方法 1

[0118] 3-环戊基氨基-丙酸甲酯

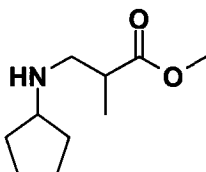
[0119]



[0120] 在氩气气氛下,将 59.605g(0.70 摩尔)的环戊胺(Aldrich),72.299g(0.84 摩尔)的丙烯酸甲酯(Aldrich)和 250mL 甲醇的混合物在回流下加热 14 小时,然后在大气压下蒸馏出约 200mL 的溶剂。将残留物在真空下蒸馏(12mm Hg, bp 112-114 度),得到 77.616g(64%)的 3-环戊基氨基-丙酸甲酯。

[0121] (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸甲酯

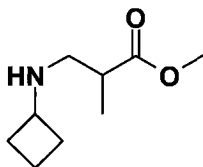
[0122]



[0123] 在氩气气氛下,将 42.575g(0.50 摩尔)的环戊胺(Aldrich),60.072g(0.60 摩尔)的甲基丙烯酸甲酯(Aldrich)和 250mL 甲醇的混合物在回流下加热 29 小时,然后在大气压下蒸馏出约 250mL 的溶剂。将残留物在真空下蒸馏(11mm Hg, bp 114-116 度),得到 76.570g(82%)的(rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸甲酯。

[0124] (rac)-3-环丁基氨基-2-甲基-丙酸甲酯

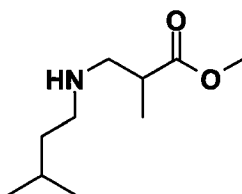
[0125]



[0126] 将 10.72g (0.10 摩尔) 的环丁基胺, 12.01g (0.12 摩尔) 的甲基丙烯酸甲酯和 50mL 甲醇的溶液在压力瓶中于 90 度加热 20 小时。在冷却后, 将混合物浓缩, 然后在真空下蒸馏, 得到 13.77g 的 (rac)-3-环丁基氨基-2-甲基-丙酸甲酯, 为无色油状物。在 0.5mm Hg 的 b. p. 70-75 度。

[0127] (rac)-2-甲基-3-(3-甲基-丁基氨基)-丙酸甲酯

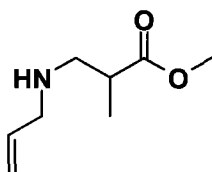
[0128]



[0129] 在氩气气氛下, 将 8.72g (0.10 摩尔) 的异戊基胺, 12.01g (0.12 摩尔) 的甲基丙烯酸甲酯和 50mL 甲醇的溶液在回流下加热 22 小时。在冷却后, 将混合物浓缩, 然后在真空下蒸馏, 得到 14.31g 的 (rac)-2-甲基-3-(3-甲基-丁基氨基)-丙酸甲酯, 为无色油状物。b. p. 73-75 度, 2mm Hg。

[0130] (rac)-2-甲基-3-(2-丙烯基氨基)-丙酸甲酯

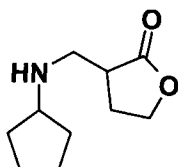
[0131]



[0132] 将 11.42g (0.20 摩尔) 的烯丙基胺, 24.03g (0.24 摩尔) 的甲基丙烯酸甲酯和 100mL 甲醇在压力瓶中的溶液在 90 度加热 43 小时。在冷却后, 将混合物浓缩, 然后在真空下真空蒸馏, 得到 24.55g (rac)-2-甲基-3-(2-丙烯基氨基)-丙酸甲酯, 为无色油状物。b. p. 70 度, 5mm Hg。

[0133] (rac)-3-[(环戊基氨基)甲基]二氢-2(3H)-呋喃酮

[0134]

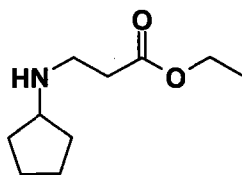


[0135] 将 4.44g (0.0521 摩尔) 的环戊胺和 5.12g (0.0521 摩尔) 的二氢-3-亚甲基-(3H)-呋喃酮的混合物在室温搅拌 40 分钟然后在真空下蒸馏, 得到 8.41g 的 (rac)-3-[(环戊基氨基)甲基]二氢-2(3H)-呋喃酮, b. p. 120-128 度, 0.3mmHg。

[0136] 方法 2

[0137] 3-环戊基氨基-丙酸乙酯

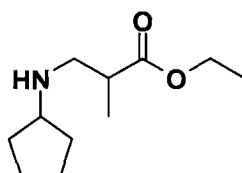
[0138]



[0139] 向 11.5g (0.075 摩尔) 的 β -丙氨酸乙酯盐酸盐和 6.3g (0.073 摩尔) 的环戊酮在 200mL 二氯甲烷中的溶液, 加入 6.5g (0.082 摩尔) 的乙酸钠和 22.5g (0.107 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物搅拌 24 小时然后通过加入 200mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭。在 20 分钟后, 分离有机层并且将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥, 过滤, 并且减压浓缩, 得到 12.0g 的 3-环戊基氨基-丙酸乙酯, 将其不经进一步纯化地使用。

[0140] (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸乙酯

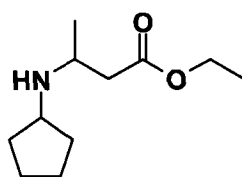
[0141]



[0142] 向 (rac)-3-氨基-2-甲基丙酸乙酯盐酸盐 (从 3.09g, 0.030 摩尔的 (rac)-3-氨基-2-甲基丙酸, 亚硫酸二氯和乙醇制备) 和 2.8mL (0.0315 摩尔) 的环戊酮和 100mL 二氯甲烷的混合物中加入 5.4g (0.066 摩尔) 的乙酸钠和 9.54g (0.045 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 3hrs 然后通过加入 50mL 的 10% 碳酸氢钠溶液而淬灭。水层用 100mL 的二氯甲烷萃取两次, 并且将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5 梯度) 洗脱, 得到 2.86g 的 (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸乙酯。

[0143] (rac)-3-环戊基氨基-丁酸乙酯

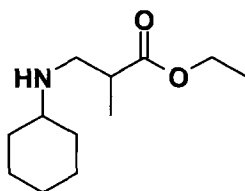
[0144]



[0145] 向 1.5g (0.010 摩尔) 的 (rac)-3-氨基-丁酸乙酯 (90 % 工业级) 和 0.93mL (0.0105 摩尔) 的环戊酮在 50mL 二氯甲烷中的溶液加入 1.8g (0.022 摩尔) 的乙酸钠和 3.18g (0.015 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在室温搅拌过夜然后加入 50mL 的 10% 碳酸氢钠溶液。水层用 50mL 的二氯甲烷萃取两次, 然后将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5 梯度) 洗脱, 得到 1.0g 的 (rac)-3-环戊基氨基-丁酸乙酯, 为无色油状物。

[0146] (rac)-3-环己基氨基-2-甲基-丙酸乙酯

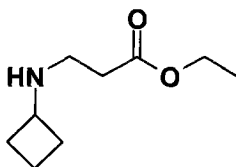
[0147]



[0148] 向 3.84g (0.0229 摩尔) 的 (rac)-3-氨基-2-甲基-丙酸乙酯盐酸盐, 2.25g (0.0229 摩尔) 的环己酮 (Aldrich) 在 100mL 二氯甲烷中的溶液加入 2.25g (0.0275 摩尔) 的无水乙酸钠和 7.66g (0.03435 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠 (Aldrich)。将混合物在室温搅拌 3 小时然后通过加入 50mL 的饱和碳酸氢钠水溶液和 50mL 的水而淬灭。在充分混合后, 分离各层, 并且将水层用 100mL 二氯甲烷萃取两次。将有机层用 100mL 盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (95 : 5-90 : 10) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物, 得到 4.4g 的 (rac)-3-环己基氨基-2-甲基-丙酸乙酯乙酸盐和 1.33g 的 (rac)-3-环己基-氨基-2-甲基-丙酸乙酯。

[0149] 3-环丁基氨基-丙酸乙酯

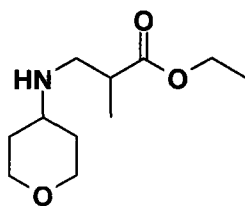
[0150]



[0151] 向 10.4g (0.067 摩尔) 的 β -丙氨酸乙酯盐酸盐和 5.0g (0.071 摩尔) 的环丁酮在 200mL 二氯甲烷中的溶液加入 6.1g (0.074 摩尔) 的乙酸钠和 21.5g (0.101 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在室温搅拌 24 小时然后通过加入 200mL 碳酸氢钠水溶液淬灭。20 分钟后, 分离有机层, 并且将水层用 50mL 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤, 并且浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (20 : 80) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物, 得到 2.1g 的 3-环丁基氨基-丙酸乙酯。

[0152] (rac)-2-甲基-3-(四氢吡喃-4-基氨基)-丙酸乙酯

[0153]



[0154] 向 4.904g (0.020 摩尔) 的 (rac)-3-氨基-2-甲基-丙酸乙酯三氟乙酸酯在 100mL 二氯甲烷中的溶液加入 2.0g (0.02 摩尔) 的四氢-4H-吡喃-4-酮, 3.28g (0.040 摩尔) 的乙酸钠和 6.70g (0.030 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在室温搅拌 16 小时然后加入 100mL 饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL)。再搅拌 30 分钟后, 分离各层。水层用 100mL 二氯甲烷萃取两次。将有机层用 100mL 盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤, 并且浓缩。将残留物在真空下蒸馏, 得到 2.05g 的 (rac)-2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-丙酸乙酯, 为无色油状物。b. p. 135°C, 8mm Hg。

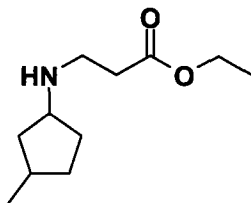
[0155] (rac)-3-(2-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯

[0156] 向 9.2g (0.060 摩尔) 的 3-氨基-丙酸乙酯 HCl 盐和 5.9g (0.060 摩尔) 的

(rac)-2-甲基-环戊酮在 300mL 二氯甲烷中的溶液加入 10.8g (0.132 摩尔) 的乙酸钠和 19.1g (0.090 三乙酰氧基硼氢化钠 (19.1g, 90mmol))。将混合物在环境温度搅拌过夜然后通过加入 100mL 的 10% 碳酸氢钠溶液淬灭。水层用 200mL 二氯甲烷萃取两次, 并且将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥。将混合物过滤, 减压浓缩, 并且在 0.0015mm Hg 蒸馏 (bp 70 度), 得到 9.8g 的 (rac)-3-(2-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯。

[0157] (rac)-3-(3-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯

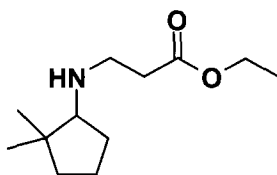
[0158]



[0159] 向 9.2g (0.060 摩尔) 的 3-氨基-丙酸乙酯 HCl 盐和 5.9g (0.060 摩尔) 的 (rac)-2-甲基-环戊酮在 300mL 二氯甲烷中的溶液加入 10.8g (0.132 摩尔) 的乙酸钠和 19.1g (0.090 三乙酰氧基硼氢化钠 (19.1g, 90mmol))。将混合物在环境温度搅拌过夜然后通过加入 100mL 的 10% 碳酸氢钠溶液淬灭。水层用 200mL 二氯甲烷萃取两次, 并且将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥。将混合物过滤, 减压浓缩, 在 0.0015mm Hg 蒸馏 (bp 75 度), 得到 9.6g 的 (rac)-3-(3-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯。

[0160] (rac)-3-(2,2-二甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯

[0161]

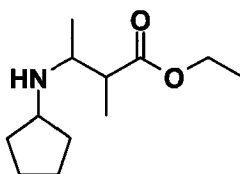


[0162] 向 13.8g (0.090 摩尔) 的 3-氨基-丙酸乙酯 HCl 盐和 10.0g (0.090 摩尔) 的 2,2-二甲基-环戊酮在 500mL 二氯甲烷中的溶液加入 16.4g (0.198 摩尔) 的乙酸钠和 28.6g (0.135 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在环境温度搅拌过夜然后通过加入 100mL 的 10% 碳酸氢钠溶液淬灭。水层用 300mL 二氯甲烷萃取两次, 并且将合并的二氯甲烷层通过无水硫酸镁干燥。将混合物过滤, 减压浓缩, 并且在 0.0015mm Hg 蒸馏 (bp 75 度), 得到 15.4g 的 (rac)-3-(2,2-二甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯。

[0163] 方法 3

[0164] (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丁酸乙酯

[0165]

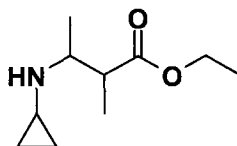


[0166] 向 2.1g (0.014 摩尔) 的 2-甲基-3-氧代-丁酸乙酯和 40mL 的二氯乙烷的溶液加入 1.37g (0.016 摩尔) 的环戊胺。将混合物搅拌 1.5 小时, 然后加入 4.63g (0.020 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠和 0.84g (0.014 摩尔) 的乙酸。将混合物在室温搅拌 24 小时然后通过

加入 50mL 的饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。20 分钟后,分离有机层,并且用 30mL 二氯甲烷萃取水层两次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤,并且浓缩,得到黄色油状的粗产物。通过用己烷-乙酸乙酯 (30 : 70) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到 1.5g 的 (rac)-3- 环戊基氨基-2- 甲基- 丁酸乙酯。

[0167] (rac)-3- 环丙基氨基-2- 甲基丁酸乙酯

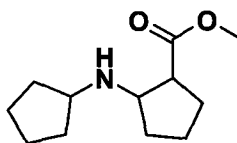
[0168]



[0169] 向 2.3g (0.016 摩尔) 的 2- 甲基-3- 氧代丁酸乙酯在 50mL 二氯乙烷中的溶液加入 1.00g (0.016 摩尔) 的环丙基胺。将混合物搅拌 1.5 小时然后加入 5.1g (0.023 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠和 0.96g (0.016 摩尔) 的乙酸。将混合物在室温搅拌 24 小时然后通过加入 50mL 的饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将混合物搅拌 20 分钟。分离有机层,并且将水层用 30mL 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤,并且浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (30 : 70) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到 1.5g 的 (rac)-3- 环丙基氨基-2- 甲基- 丁酸乙酯。

[0170] (rac)-2- 环戊基氨基- 环戊烷羧酸, 甲酯

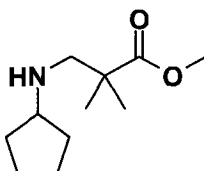
[0171]



[0172] 向冰冷却的 13.36g (0.066 摩尔) 的 2- 环戊基氨基-1- 环戊烯羧酸, 甲酯 (在 38.9g (0.174 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠和 14.31g (0.174 摩尔) 的乙酸钠存在下,由 10.0g (0.116 摩尔) 的环戊胺和 18.46g (0.122 摩尔) 的 2- 氧代环戊烷羧酸甲酯在 200mL 二氯甲烷中制备) 在 210mL 乙腈和 110mL 乙酸中的溶液加入 44.32g (0.198 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。10 分钟后,除去冷却浴,并且将混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,并且将残留物在乙酸乙酯和水 (含有足够的碳酸钠使混合物变成碱性 (约 pH 11)) 之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次,并且将合并的乙酸乙酯层依次用水、然后用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 10.2g 的 (rac)-2- 环戊基氨基- 环戊烷羧酸, 甲酯,将其不经进一步纯化地用于随后的步骤中。

[0173] 3- 环戊基氨基-2,2- 二甲基- 丙酸甲酯

[0174]

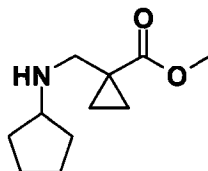


[0175] 向冷却到 0 度的 21.98g (0.167 摩尔) 的 3- 氨基-2,2- 二甲基- 丙酸甲酯 (来自方法 6) 在 500mL 二氯甲烷中的溶液加入 14.1g (0.167 摩尔) 的环戊酮, 16.0g (0.181 摩尔) 的乙酸钠和 52.0g (0.025 摩尔) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在室温搅拌 22 小时,然

后通过加入 500mL 的饱和碳酸氢钠溶液淬灭。将混合物搅拌 1 小时然后用 400mL 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并且减压浓缩,得到 31.8g 的 3-环戊基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯,将其不经进一步纯化地使用。

[0176] 1-环戊基氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯

[0177]

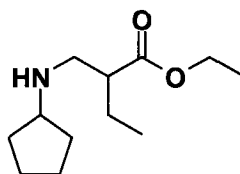


[0178] 按照与上述 3-环戊基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯的制备类似的方法,从 1-氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯制备环戊基氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯。

[0179] 方法 4

[0180] (rac)-2-环戊基氨基甲基-丁酸乙酯

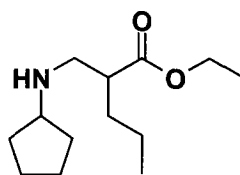
[0181]



[0182] 向 -78 度的 1.0g (0.0054 摩尔) 的 3-环戊基氨基-丙酸乙酯, 0.842g (0.00542 摩尔) 的碘乙烷和 15mL 的无水四氢呋喃的混合物中,加入 11.4mL (0.0114 摩尔) 的双(三甲基硅烷基)氯化锂在己烷中的 1M 溶液,历时 5 分钟。将混合物在 -78 度搅拌 1 小时,然后除去冷却浴,并且将混合物在室温搅拌过夜,然后倒入含 5mL 的 1M 氢氧化钠溶液的冰水中。将混合物用醚萃取,并且将醚萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.5125g 的 (rac)-2-环戊基氨基甲基-丁酸乙酯,将其不经进一步纯化地用于随后的步骤中。

[0183] (rac)-2-环戊基氨基甲基-戊酸乙酯

[0184]

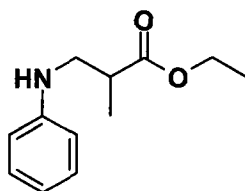


[0185] 向 -78 度的 2.0g (0.0108 摩尔) 的 3-环戊基氨基-丙酸乙酯和 10mL 的无水四氢呋喃的混合物中加入 24.0mL (0.0236 摩尔) 的双(三甲基硅烷基)氯化锂。将混合物搅拌 1 小时,然后缓慢加入 2.0g (0.0119 摩尔) 的碘丙烷在 2.0mL 四氢呋喃中的溶液。将混合物在室温搅拌 24 小时然后通过加入水淬灭。将混合物在减压下浓缩然后用 50mL 乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 1.2g 的 (rac)-2-环戊基氨基甲基-戊酸乙酯,将其不经进一步纯化地用于随后的步骤中。

[0186] 方法 5

[0187] (rac)-2-甲基-3-苯基氨基-丙酸乙酯

[0188]

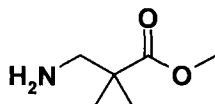


[0189] 向 4.904g (0.020 摩尔) 的 (rac)-3-氨基-2-甲基-丙酸乙酯三氟乙酸酯在 30mL 二甲亚砜中的溶液加入 4.08g (0.020 摩尔) 的碘苯, 0.46g (0.004 摩尔) 的 L-脯氨酸, 0.38g (0.002 摩尔) 的碘化铜 (I) 和 19.57g (0.060 摩尔) 的碳酸铯。将氩气吹泡通过溶液 15 分钟。然后将混合物在 80 度加热 16 小时。在冷却后, 将混合物在乙酸乙酯 (2X 300mL) 和水 (3X 300mL) 之间分配。将有机层用 300mL 的盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤, 并且浓缩。通过用二氯甲烷-己烷 (80 : 20)、然后用二氯甲烷洗脱的硅胶色谱纯化残留物, 得到 1.70g 的 (rac)-2-甲基-3-苯基氨基-丙酸乙酯, 为无色油状物, 该油状物在静置时变暗。

[0190] 方法 6

[0191] 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯

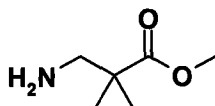
[0192]



[0193] 将 10g 阮内镍 2800 的混合物转移到 500mL 氢化容器中并且用 40mL 甲醇洗涤 3 次。然后, 加入 180mL 甲醇和 25.0g (0.177 摩尔) 的 2-氰基-2-甲基丙酸乙酯, 并且将混合物在 Paar 氢化器上在 50psi 的氢气气氛下搅动 24 小时。将混合物通过 Celite 过滤, 用甲醇洗涤滤板, 然后减压浓缩, 得到 21.98g 的 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯, 将其不经进一步纯化地使用。

[0194] 1-氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯

[0195]

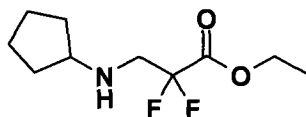


[0196] 采用与上述 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯的制备类似的方法, 通过 1-氰基-环丙烷羧酸乙酯的氢化制备 1-氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯。

[0197] 方法 7

[0198] 3-环戊基氨基-2,2-二氟-丙酸乙酯

[0199]



[0200] 步骤 a

[0201] 向 2.4g (0.02 摩尔) 苯并三唑和 1.98mL (0.02 摩尔) 环戊胺在 100mL 醚中的混合物滴加 1.5mL (0.02 摩尔) 的 37% 甲醛水溶液。将反应混合物在室温搅拌 6 小时。将溶液在氯化钙上干燥, 过滤并且减压浓缩。将固体用己烷洗涤并且干燥, 得到苯并三唑-1-基甲基-环戊基-胺, 为白色固体。

[0202] 步骤 b

[0203] 向 4.3g (0.066g-原子) 的锌粉在 40mL 四氢呋喃中的悬浮液加入 4.1mL (0.032 摩尔) 的氯三甲基硅烷。在搅拌 10 分钟后,在室温滴加 6.6g (0.032 摩尔) 的溴二氟乙酸乙酯。在 10 分钟后,滴加 7.0g (0.032 摩尔) 的苯并三唑-1-基甲基-环戊基-胺的四氢呋喃溶液。将反应混合物在室温搅拌 3 小时然后通过加入饱和碳酸钠水溶液淬灭。将混合物通过 Celite 过滤。滤液用醚萃取两次。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且减压浓缩。在真空下蒸馏残留物,得到 2.77g 的 3-环戊基氨基-2,2-二氟-丙酸乙酯,为无色油状物。

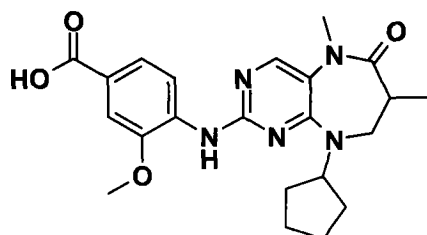
[0204] 在 10mm Hg 的 bp 75-82 度。

[0205] 以下实施例起更详细地说明本发明的目的。然而,它们不意在以任何方式限制本发明的范围。当罗马数字 I 与阿拉伯数字组合使用时,例如 I-1,是指表 1 中所列的化合物。与阿拉伯数字组合的大于 I 的罗马数字表示中间体化合物,并且回引上述方案中的通式中间体。例如,实施例 1 中 IV-1 表示的化合物是对应于上述方案 1 中通式 IV 的中间体化合物的第一个实例。

[0206] 实施例 1

[0207] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-1)

[0208]



[0209] 步骤 a

[0210] 将 1.99g (0.010 摩尔) 的 (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸乙酯在 25mL 水中的溶液滴加到 1.94g (0.010 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 25mL 乙醚中的溶液中。在 0 度,加入 2.0g (0.020 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层,并且将水层用 30mL 乙醚萃取两次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.0g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸乙酯 (IV-1)

[0211] 步骤 b

[0212] 向 1.07g (0.030 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸乙酯在 20mL 乙酸中的溶液加入 1.0g (0.018g-原子) 的铁粉。将混合物加热到 80 度 2hrs 然后趁热过滤。加入 50mL 水和 50mL 乙酸乙酯,并且将混合物搅拌 10 分钟后过滤。分离各层。将有机层用氢氧化铵和水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-96 : 4) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.584g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-6-酮 (VI-1),为白色固体。

[0213] 步骤 c

[0214] 向 0.056g (0.0002 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -6-酮, 0.5mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.018mL (0.0003 摩尔) 的碘甲烷的混合物中加入 0 度的 0.012g (0.0003 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 10mL 的水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.049g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -6-酮 (VII-1), 为黄色固体。

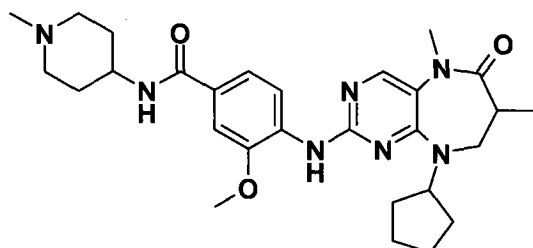
[0215] 步骤 d

[0216] 将 0.030g (0.0001 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -6-酮, 0.017g (0.0001 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 的乙醇, 2mL 的水和 2 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.028g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-1), 为灰白色固体。

[0217] 实施例 2

[0218] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2)

[0219]

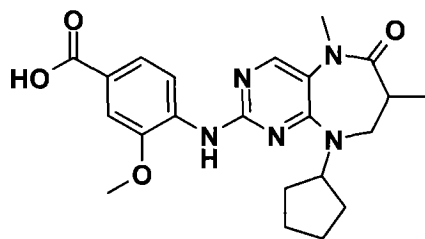


[0220] 将 0.042g (0.0001 摩尔) 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-1), 0.042g (0.00011 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.026mL (0.00015 摩尔) 的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.017g (0.00015 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加上 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。The 残留物通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C 18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.038g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2), 为白色固体。

[0221] 实施例 3

[0222] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䇚 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-1)

[0223]



[0224] 步骤 a

[0225] 在氩气气氛下,将 26.86g (0.145 摩尔) 的 (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丙酸甲酯在 25mL 乙酸乙酯中的溶液在 5 分钟内加入到冷却的 (5 度) 并且搅拌着的 28.13g (0.145 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-咪唑, 48.72g (0.58 摩尔) 的碳酸氢钠和 300mL 乙酸乙酯的混合物中。除去冷却浴并且将混合物在室温搅拌 17 小时。加入活性炭,在短暂搅拌后,将混合物通过 Celite 垫过滤,用乙酸乙酯洗涤滤板。将混合物在减压下浓缩,得到 50.37g 的稠油状的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-咪唑-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (IV-1),其含有小部分的区域异构体。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0226] 步骤 b

[0227] 将在 1500mL 乙酸乙酯中的 40.64g (0.119 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-咪唑-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (IV-1) 和 14g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌,直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤,用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩,得到 35.2g 的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-咪唑-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (V-1),其同样含有少量的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-咪唑并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0228] 步骤 c

[0229] 将 1500mL 的乙醇, 25mL 的乙酸和 35.2g 的在前述步骤中制备的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-咪唑-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯 (V-1) 的混合物在回流下加热过夜,然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中并且用 10% 碳酸氢钠溶液、然后用水依次洗涤并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩,得到 31g 的粗产物。用乙醚研磨残留物,得到 20.7g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-咪唑并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VI-1)。

[0230] 步骤 d

[0231] 向 46.72g (0.166 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-咪唑并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮在 1000mL 二甲基甲酰胺中的溶液加入 81.32g (0.25 摩尔) 的碳酸铯,接着加入 70.88g (0.499 摩尔) 的甲基碘。在搅拌 4 小时后,将混合物过滤然后减压浓缩。将残留物置于乙酸乙酯中,用水洗涤 4 次,用盐水洗涤 1 次,并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩,得到 45g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-咪唑并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VII-1)。将该材料不经进一步纯化地用于随后的步骤中。

[0232] 步骤 e

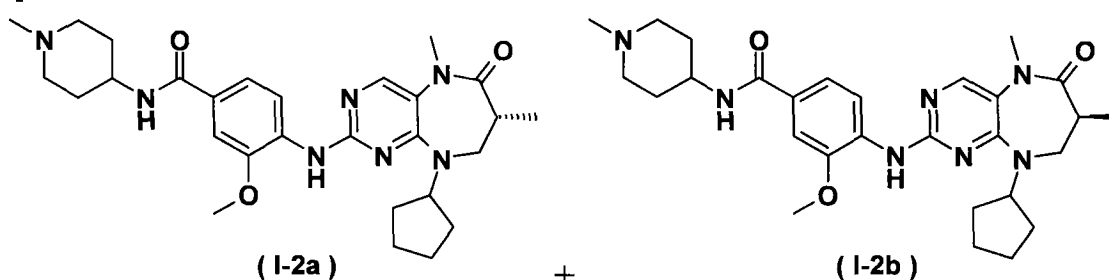
[0233] 将 4.105g (0.0139 摩尔) (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-咪

啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-6-酮 (VII-1), 2.794g (0.0167 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸 (Aldrich) 和 300mL 的乙醇-水-盐酸 (20 : 80 : 1) 的混合物在回流下加热 18 小时, 然后冷却和减压浓缩, 得到 6.980g 的粗的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-6-酮 (I-1), 将其不经进一步纯化地用于随后的步骤中。

[0234] 实施例 4

[0235] 7R-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2a) 和 7S-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2b)

[0236]



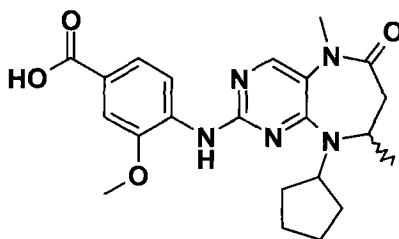
[0237] 向来自实施例 3 的 6.980g 的粗的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-6-酮 (I-1) 和 100mL 二甲基甲酰胺的混合物加入 9.239g (0.021 摩尔) 的苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐, 接着加入约 7.764mL (0.0557 摩尔) 的三乙胺。将混合物在氩气气氛下搅拌 15 分钟, 然后加入在 1mL 二甲基甲酰胺中的 2.385g (0.0209 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶。3 小时后, 将混合物置于乙酸乙酯中, 用 0.5M 碳酸钠溶液、水然后盐水依次洗涤, 并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩, 得到 7.12g 的粗制材料。通过硅胶色谱纯化, 用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵 (92 : 8 : 0.3) 洗脱, 得到 5.2054g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2)。

[0238] 对映体分离是使用 3.0x 25cm Daicel Chiralpak OD 柱进行的, 用二氧化碳+30% 改性剂 (甲醇-异丙胺 (998 : 2)) 洗脱, 流速 = 70mL/min., 得到 2.054g 的 7R-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2a) 和 2.360g 的 7S-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-2b)。

[0239] 实施例 5

[0240] (rac)-4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-3)

[0241]



[0242] 步骤 a

[0243] 将 1.0g (0.005 摩尔) 的 (rac)-3-环戊基氨基-丁酸乙酯在 25mL 水中的溶液滴加到 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 25mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 1.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过硅胶色谱纯化, 用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱, 得到 1.0g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸乙酯 (IV-3)

[0244] 步骤 b

[0245] 向 1.07g (0.030 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-丁酸乙酯在 20mL 乙酸中的溶液加入 1.0g (0.018g-原子) 的铁粉。将混合物加热到 80 度 2hrs 然后趁热过滤。加入 50mL 的水和 50mL 的乙酸乙酯, 并且将混合物搅拌 10 分钟然后过滤。分离各层。将有机层用氢氧化铵和水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-96 : 4) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.45g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-8-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VI-3), 为白色固体。

[0246] 步骤 c

[0247] 向在 0 度的 0.28g (0.001 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-8-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮, 2mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.093mL (0.0015 摩尔) 的碘甲烷的混合物加入 0.06g (0.0015 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 10mL 的水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.278g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,8-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VII-3), 为黄色固体。

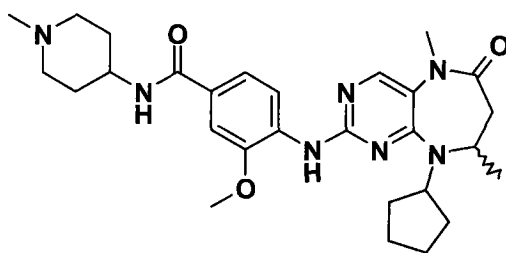
[0248] 步骤 d

[0249] 将 0.059g (0.0002 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,8-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VII-3), 0.033g (0.0002 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 的乙醇, 2mL 的水和 2 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.062g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-3), 为灰白色固体。

[0250] 实施例 6

[0251] (rac)-4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-4)

[0252]

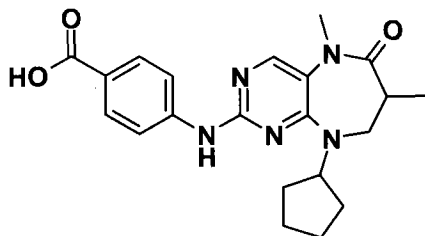


[0253] 将 0.042g(0.0001 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-3), 0.042g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.026mL(0.00015 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.017g(0.00015 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.044g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-4), 为白色固体。

[0254] 实施例 7

[0255] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酸 (I-5)

[0256]

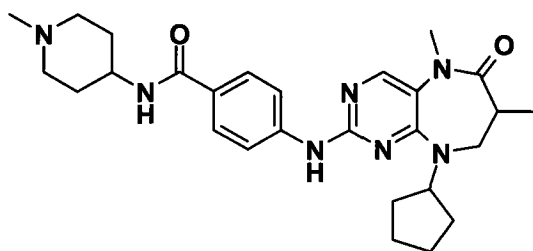


[0257] 将 0.03g(0.0001 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮, 0.014g(0.0001 摩尔)的 4-氨基苯甲酸, 0.3mL 的乙醇, 0.8mL 的水和 1 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.062g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酸 (I-5), 为灰白色固体。

[0258] 实施例 8

[0259] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-6)

[0260]

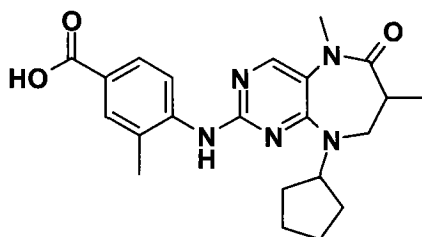


[0261] 将 0.02g(0.00005 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酸 (I-5), 0.023g(0.00006 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.018mL(0.0001 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.0085g(0.000075 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.015g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-6), 为白色固体。

[0262] 实施例 9

[0263] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸 (I-7)

[0264]

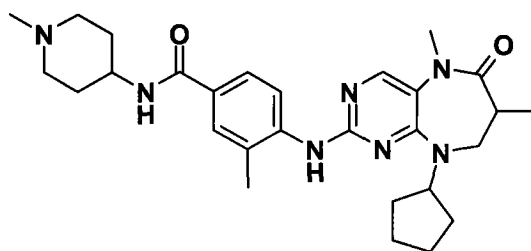


[0265] 将 0.03g(0.0001 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮, 0.015g(0.0001 摩尔)的 4-氨基-3-甲基苯甲酸, 0.3mL 的乙醇, 0.8mL 的水和 1 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.020g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸 (I-7), 为灰白色固体。

[0266] 实施例 10

[0267] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-8)

[0268]

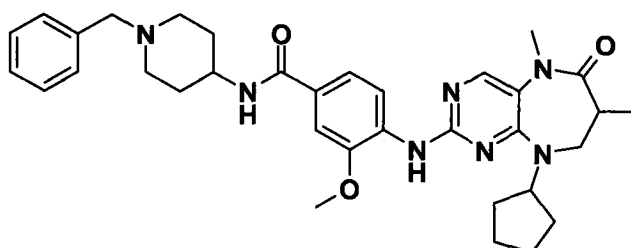


[0269] 将 0.02g(0.00005 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸 (I-7), 0.023g(0.00006 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.018mL(0.0001 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.0085g(0.000075 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.009g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-8), 为白色固体。

[0270] 实施例 11

[0271] (rac)-N-(1-苄基-哌啶-4-基)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-9)

[0272]



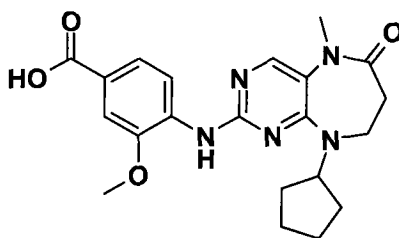
[0273] 将 0.021g(0.00005 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-3), 0.023g(0.00006 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.018mL(0.0001 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.015g(0.000075 摩尔)的 4-氨基-1-苄基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.015g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-苄基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-9), 为白色固体。

[0274] 实施例 12

[0275] 4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮

杂 草 -2- 基氨基)-3- 甲氧基 - 苯甲酸 (I-10)

[0276]



[0277] 步骤 a

[0278] 将 1.85g (0.01 摩尔) 的 3- 环戊基氨基 - 丙酸乙酯在 30mL 水中的溶液滴加到 1.94g (0.01 摩尔) 的 2,4- 二氯 -5- 硝基 - 嘧啶在 30mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 2.0g (0.020 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷 - 乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 3.05g 的 3-[(2- 氯 -5- 硝基 - 嘧啶 -4- 基) - 环戊基 - 氨基] - 丙酸乙酯 (IV-10)

[0279] 步骤 b

[0280] 向 0.356g (0.001 摩尔) 的 3-[(2- 氯 -5- 硝基 - 嘧啶 -4- 基) - 环戊基 - 氨基] - 丙酸乙酯 (IV-10) 在 5mL 乙醇中的溶液加入 0.562g (0.0025 摩尔) 的二水合氯化亚锡和 0.1mL 的盐酸。将混合物加热到 60 度 2hrs。在减压下蒸发溶剂。将残留物置于 20mL 水中并且用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷 - 甲醇 (100 : 0-95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.174g 的 2- 氯 -9- 环戊基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -6- 酮 (VI-10), 为白色固体。

[0281] 步骤 c

[0282] 向在 0 度的 0.13g (0.0005 摩尔) 的 2- 氯 -9- 环戊基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -6- 酮 (VI-10), 1mL 的 N,N- 二甲基乙酰胺和 0.047mL (0.00075 摩尔) 的碘甲烷的混合物加入 0.03g (0.00075 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 的水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.135g 的 2- 氯 -9- 环戊基 -5- 甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -6- 酮 (VII-10), 为黄色固体。

[0283] 步骤 d

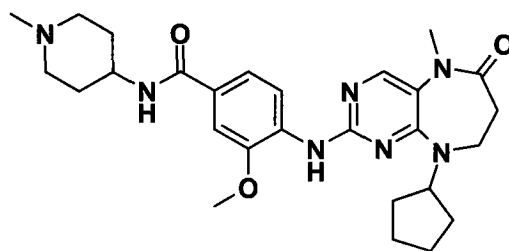
[0284] 将 0.135g (0.00048 摩尔) 的 2- 氯 -9- 环戊基 -5- 甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -6- 酮 (VII-10), 0.096g (0.00058 摩尔) 的 4- 氨基 -3- 甲氧基 - 苯甲酸, 1mL 的乙醇, 3mL 的水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.14g 的 4-(9- 环戊基 -5- 甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -2- 基氨基) -3- 甲氧基 - 苯甲酸 (I-10), 为灰白色固体。

[0285] 实施例 13

[0286] 4-(9- 环戊基 -5- 甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮

杂 草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-11)

[0287]

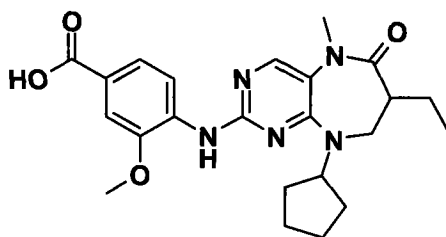


[0288] 将 0.140g(0.00034 摩尔)的 4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-10), 0.156g(0.00041 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.178mL(0.00102 摩尔)的乙基二异丙胺和 2.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.046g(0.00041 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 的水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的反相硅胶色谱纯化, 得到 0.130g 的 4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-11), 为白色固体。

[0289] 实施例 14

[0290] (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-12)

[0291]



[0292] 步骤 a

[0293] 将 1.07g(0.005 摩尔)的 (rac)-2-环戊基氨基甲基-丁酸乙酯在 25mL 水中的溶液滴加到 0.97g(0.005 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 25mL 乙醚中的溶液。在 0 度, 加入 1.0g(0.010 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.3g 的 (rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-丁酸乙酯 (IV-12)。

[0294] 步骤 b

[0295] 向 0.37g(0.001 摩尔)的 (rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-丁酸乙酯在 5mL 乙醇中的溶液加入 0.562g(0.0025 摩尔)的二水合氯化亚锡和 0.1mL 的盐酸。将混合物加热到 60 度 2hrs。在减压下蒸发溶剂。将残留物置于中 20mL 水并且用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减

压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-95 : 5)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.155g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-12),为白色固体。

[0296] 步骤 c

[0297] 向在 0 度的 0.06g(0.0002 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮,1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.019mL(0.0003 摩尔)的碘甲烷的混合物加入 0.012g(0.0003 摩尔)的 60%在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,然后加入 10mL 水。通过过滤收集沉淀物,得到 0.058g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-12),为黄色固体。

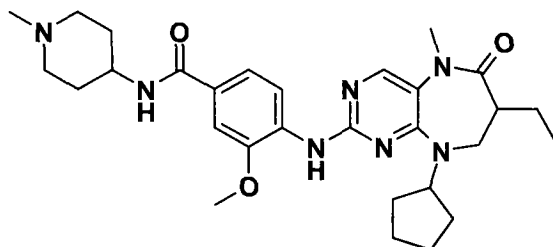
[0298] 步骤 d

[0299] 将 0.058g(0.00019 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-12),0.038g(0.00023 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸,0.5mL 乙醇,2mL 水和 2 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后,通过过滤收集形成的沉淀物,得到 0.046g 的 (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-12),为灰白色固体。

[0300] 实施例 15

[0301] (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-13)

[0302]

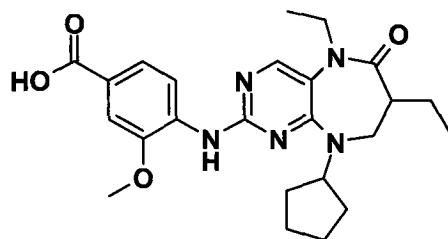


[0303] 将 0.044g(0.0001 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-12), 0.045g(0.00012 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐,0.052mL(0.0003 摩尔)的乙基二异丙胺和 1mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟,然后加入 0.017g(0.00015 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时,然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释,然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物,得到 0.038g 的 (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-13),为白色固体。

[0304] 实施例 16

[0305] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-14)

[0306]



[0307] 步骤 a

[0308] 向在 0 度的 0.045g (0.00015 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-12), 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.018mL (0.000225 摩尔) 的碘乙烷的混合物加入 0.009g (0.000225 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 10mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.042g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二乙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-14), 为黄色固体。

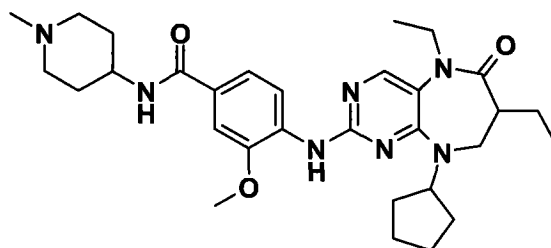
[0309] 步骤 b

[0310] 将 0.042g (0.00013 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-乙基-5-乙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-14), 0.026g (0.00016 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.037g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-14), 为灰白色固体。

[0311] 实施例 17

[0312] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-15)

[0313]



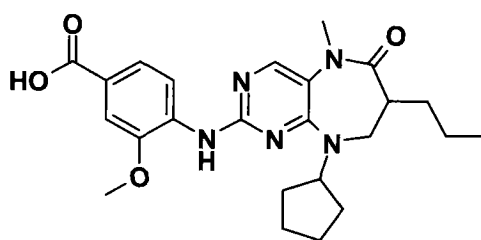
[0314] 将 0.037g (0.00008 摩尔) 的 (rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-14), 0.037g (0.00012 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.042mL (0.00024 摩尔) 的乙基二异丙胺和 1mL 的二甲基甲酰胺

胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.014g (0.00012 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的反相硅胶色谱纯化, 得到 0.038g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-15), 为白色固体。

[0315] 实施例 18

[0316] (rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-16)

[0317]



[0318] 步骤 a

[0319] 将 1.14g (0.005 摩尔) 的 (rac)-2-环戊基氨基甲基-戊酸乙酯在 25mL 水中的溶液滴加到 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 25mL 乙醚中的溶液。在 0 度, 加入 1.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.4g 的 (rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-戊酸乙酯 (IV-16)。

[0320] 步骤 b

[0321] 向 0.384g (0.001 摩尔) 的 (rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-戊酸乙酯 (IV-16) 在 5mL 乙醇中的溶液加入 0.562g (0.0025 摩尔) 的二水合氯化亚锡和 0.1mL 的盐酸。将混合物加热到 60 度 2hrs。在减压下蒸发溶剂。将残留物置于 20mL 水并且用 20mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.210g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-16), 为白色固体。

[0322] 步骤 c

[0323] 向在 0 度的 0.210g (0.00068 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-16), 2mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.064mL (0.001 摩尔) 的碘甲烷的混合物加入 0.04g (0.001 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 10mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.208g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5-甲基-7-丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-16), 为黄色固体。

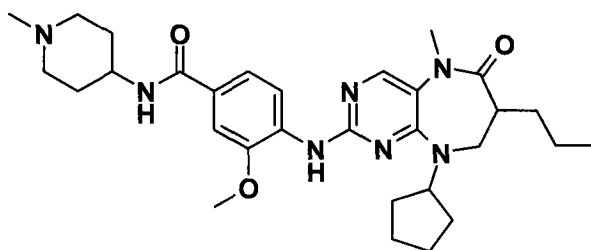
[0324] 步骤 d

[0325] 将 0.208g (0.00065 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5-甲基-7-丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-16), 0.13g (0.00078 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.205g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-7-丙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-16), 为灰白色固体。

[0326] 实施例 19

[0327] (rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-17)

[0328]

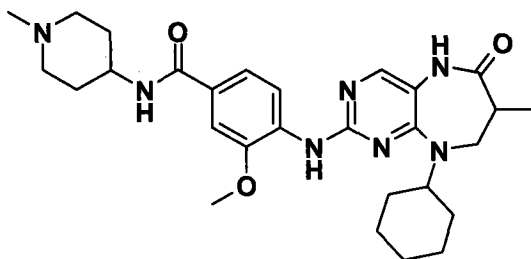


[0329] 将 0.200g (0.00044 摩尔) 的 (rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-7-丙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-16), 0.200g (0.00053 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.230mL (0.0013 摩尔) 的乙基二异丙胺和 2mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.075g (0.00066 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.186g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-7-丙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-17), 为白色固体。

[0330] 实施例 20

[0331] (rac)-4-(9-环己基-7-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-18)

[0332]



[0333] 步骤 a

[0334] 向 2.73g(0.010 摩尔)的 (rac)-3-环己基-氨基-2-甲基-丙酸乙酯乙酸盐, 1.94g(0.010 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 50mL 的乙酸乙酯和 25mL 水的混合物加入 3.0g(0.030 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。水层用 100mL 的乙酸乙酯萃取两次, 并且将乙酸乙酯层用 100mL 盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯 (95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 2.27g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环己基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-18), 为浅黄色油状物。

[0335] 步骤 b

[0336] 向 2.27g(0.0061 摩尔)的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环己基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯在 40mL 乙酸中的溶液加入 2.0g(0.0358g-原子)的铁粉。将混合物在 80 度加热 2 小时, 然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 100mL 的乙酸乙酯洗涤, 并且将合并的滤液依次用 100mL 水, 100mL 的 7.4M 氢氧化铵, 50mL 水然后 100mL 盐水洗涤。水层再用 100mL 的乙酸乙酯洗涤, 并且将合并的乙酸乙酯层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用乙酸乙酯-二氯甲烷 (1 : 1) 洗脱的硅胶色谱纯化, 接着从二氯甲烷-己烷结晶, 得到 1.48g 的 (rac)-2-氯-9-环己基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-18), 为白色针状物。

[0337] 步骤 c

[0338] 向冰冷冷却的 3.43g(0.030 摩尔)的 4-氨基-1-甲基哌啶, 4.58g(0.045 摩尔)的三乙胺和 75mL 四氢呋喃的溶液, 加入 6.44g(0.0347 摩尔)的 4-硝基苯甲酰氯在 25mL 四氢呋喃中的溶液。将混合物在室温搅拌 6 小时, 然后用 50mL 水和 100mL 的饱和碳酸氢钠稀释。再 30 分钟后, 将混合物用 200mL 乙酸乙酯萃取 2 次。将乙酸乙酯层用 200mL 水、200mL 盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 4.34g 的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯甲酰胺, 为灰白色粉末。

[0339] 将 4.34g(0.0165 摩尔)的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯甲酰胺, 0.50g 的 10% 碳载钯催化剂, 200mL 的乙醇和 30mL 的四氢呋喃的溶液在氢气气氛下搅拌 4 小时。然后将混合物通过 Celite 过滤和减压浓缩。将残留物从甲醇-乙酸乙酯中重结晶, 得到 2.21g 的 4-氨基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 为灰白色结晶。

[0340] 将 0.050g(0.00017 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环己基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-18), 0.040g(0.00017 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.050g(0.00026 摩尔)的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 1.5 小时。将反应混合物减压浓缩, 并且将残留物通过 C18 反相色谱纯化, 用含 0.075% 三氟乙酸的乙腈-水洗脱, 得到 0.045g 的 (rac)-4-(9-环己基-7-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺三氟-乙酸盐, 为白色粉末。

[0341] HRMS (ES+) m/z : C₂₈H₃₉N₇O₃+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 522.3187。实测 : 522.3188。

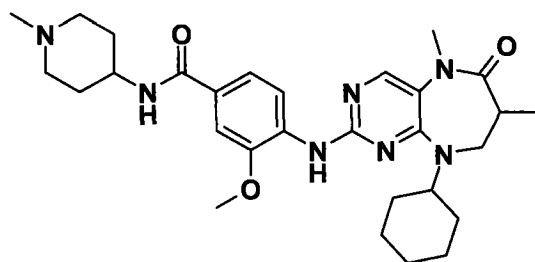
[0342] 向 0.045g 的 (rac)-4-(9-环己基-7-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰

胺三氟-乙酸盐在四氢呋喃中的悬浮液加入 0.2g 的 SilicaBond Carbonate(Silicycle)。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后过滤和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.020g 的 (rac)-4-(9-环己基-7-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-18),为白色粉末。HRMS(ES+)m/z : C₂₈H₃₉N₇O₃+H[(M+H)⁺] 计算值 :522.3187。实测 :522.3187。

[0343] 实施例 21

[0344] (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-19)

[0345]



[0346] 步骤 a

[0347] 向冰冷冷却的 of 0.48g(0.0016 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环己基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-18),0.2mL(0.0032 摩尔)的碘甲烷和 5mL 二甲基甲酰胺的溶液中加入 0.13g(0.0032 摩尔)的氢化钠的 60%油分散体。将混合物在室温搅拌 1 小时,然后加入 100mL 水并且将混合物用 100mL 的乙酸乙酯萃取两次。将有机层用 100mL 的盐水洗涤,合并,通过无水硫酸镁干燥,过滤,并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯(85 : 15)洗脱的硅胶色谱纯化,接着从二氯甲烷-己烷重结晶,得到 0.41g 的 (rac)-2-氯-9-环己基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-19),为白色针状物。

[0348] 步骤 b

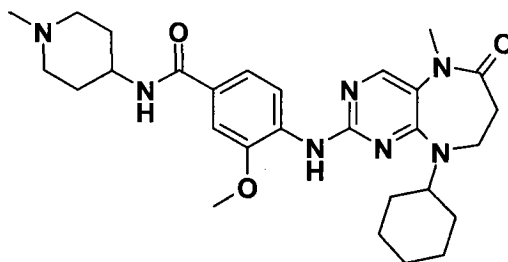
[0349] 将 0.050g(0.00016 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环己基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-19),0.040g(0.00016 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺,0.050g 的一水合对甲苯磺酸在 4.0mL 的 2-丙醇中的溶液在微波反应器中于 200 度加热 1 小时。将反应混合物通过 C18 反相色谱纯化,用含 0.075%三氟乙酸的乙腈-水洗脱,得到 0.066g 的 (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺三氟乙酸盐,为白色粉末。向 0.066of(rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺三氟乙酸盐在四氢呋喃中的悬浮液中加入 0.25g 的 SilicaBond Carbonate(Silicycle)。将混合物在室温搅拌 4 小时,然后过滤和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.041g 的 (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,

9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-19), 为白色粉末。HRMS (ES⁺) m/z : C₂₉H₄₁N₇O₃+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 536.3344。实测 : 536.3343。

[0350] 实施例 22

[0351] 4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-20)

[0352]



[0353] 步骤 a

[0354] 在环境温度, 将 1.32g (0.0058 摩尔) 的 4-环己基氨基-丙酸叔丁酯在 5mL 乙腈中的溶液在 45mins 内滴加到 1.24g (0.0064 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 1.16g (0.0116 摩尔) 的碳酸氢钾和 20mL 乙腈的混合物中。将混合物再搅拌 2 小时然后用 30mL 的乙酸乙酯稀释。将混合物过滤, 减压浓缩, 并且将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-90 : 10) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.53g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环己基-氨基]-丙酸叔丁酯 (IV-20)。

[0355] 步骤 b

[0356] 将 1.53g (0.004 摩尔) 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环己基-氨基]-丙酸叔丁酯 (IV-20) 在 20mL 乙酸乙酯中的溶液在 10 分钟内分批加入到 2.69g (0.012 摩尔) 的二水合氯化亚锡, 12mL 乙醇和 0.5mL 盐酸的混合物中。将混合物搅拌过夜, 然后用 30mL 水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯萃取物通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-92 : 8) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.47g 的 2-氯-9-环己基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-6-酮 (VI-20)。

[0357] 步骤 c

[0358] 将 0.12g (0.00042 摩尔) 的 2-氯-9-环己基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-6-酮 (VI-20), 0.469g (0.00144 摩尔) 的碳酸铯, 0.135g (0.00096 摩尔) 的碘甲烷和 1mL 二甲基甲酰胺的混合物在环境温度搅拌过夜, 然后用 5. mL 水稀释。将混合物搅拌 15 分钟并且通过过滤收集固体, 得到 2-氯-9-环己基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-6-酮 (VII-20), 将其不经进一步纯化地使用。

[0359] 步骤 d

[0360] 将在先前步骤中获得的 2-氯-9-环己基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-6-酮 (VII-20), 1mL 乙醇, 1mL 的 3M 盐酸和 0.071g (0.00042 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸的混合物在密封瓶中于 100 度加热 3 小时。将冷却的混合物用 2mL 水稀释, 并且通过过滤收集固体, 得到 0.042g 的 4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,

8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-20a)。

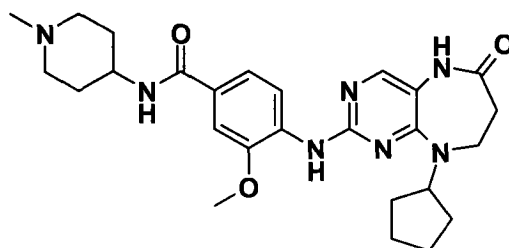
[0361] 步骤 e

[0362] 将 0.041g(0.00096 摩尔)的 4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-1 氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-20a), 0.046g(0.00012 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.021g(0.00019 摩尔)的 4-氨基-1-甲基哌啶, 0.05 mL 三乙胺和 1.5mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌 2.5 小时。将混合物在减压下浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度(10 : 90-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.0072g 的 4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-20)

[0363] 实施例 23

[0364] 4-(9-环戊基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-21)

[0365]



[0366] 步骤 a

[0367] 将 0.053g(0.0002 摩尔)的 2-氯-9-环戊基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-10), 0.04g(0.00024 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物加热到 100 度过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.049g 的 4-(9-环戊基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸, 为灰白色固体。

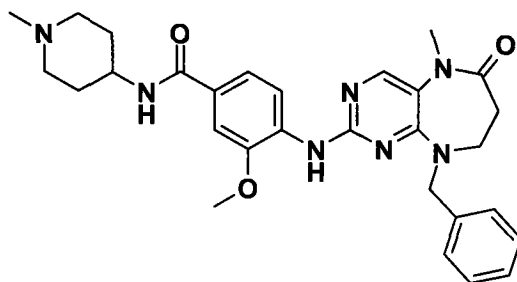
[0368] 步骤 b

[0369] 将 0.04g(0.0001 摩尔)的 4-(9-环戊基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸, 0.042g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.061mL(0.00035 摩尔)的乙基二异丙胺和 2.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.019g(0.00015 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.035g 的 4-(9-环戊基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-21), 为白色固体。

[0370] 实施例 24

[0371] 4-(9-苄基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-22)

[0372]



[0373] 步骤 a

[0374] 将 1.04g (0.005 摩尔) 的 3-苄基氨基-丙酸乙酯在 20mL 水中的溶液滴加到 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 20mL 乙醚中的溶液。在 0 度, 加入 1.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-90 : 10) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.70g 的 3-[苄基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-22)。

[0375] 步骤 b

[0376] 向 1.1g (0.003 摩尔) 的 3-[苄基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-22) 在 20mL 乙醇中的溶液加入 1.7g (0.0075 摩尔) 的脱水氯化亚锡和 0.5mL 盐酸。将混合物在 60 度加热 2hrs。在减压下蒸发溶剂。将残留物置于 50mL 水中并且用 50mL 乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.16g 的 9-苄基-2-氯-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VI-22), 为白色固体。

[0377] 步骤 c

[0378] 向 0 度的 0.144g (0.0005 摩尔) 的 9-苄基-2-氯-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VI-22), 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.047mL (0.00075 摩尔) 的碘甲烷的混合物加入 0.03g (0.00075 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.134g 的 9-苄基-2-氯-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-22), 为黄色固体。

[0379] 步骤 d

[0380] 将 0.06g (0.0002 摩尔) 的 9-苄基-2-氯-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-22), 0.04g (0.00024 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.056g 的 4-(9-苄基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-22a), 为灰白色固体。

[0381] 步骤 e

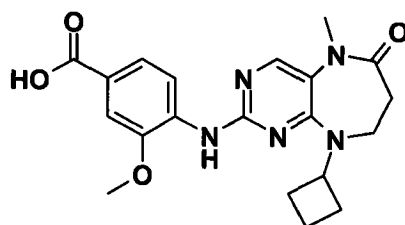
[0382] 将 0.056g (0.00013 摩尔) 的 4-(9-苄基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸, 0.054g (0.00014 摩尔) 的

1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.079mL(0.00046 摩尔)的乙基二异丙胺和 2.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.022g(0.0002 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.045g 的 4-(9-苄基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-22), 为白色固体。

[0383] 实施例 25

[0384] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-23)

[0385]



[0386] 步骤 a

[0387] 在环境温度, 将 1.9g(0.011 摩尔)的 3-环丁基氨基丙酸乙酯在 7mL 乙腈中的溶液在 45mins 内滴加到 1.74g(0.09 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶和 2.07g(0.021 摩尔)的碳酸氢钾和 20mL 乙腈的混合物中。将混合物搅拌 2.5 小时, 然后用 45mL 的乙酸乙酯稀释。将混合物过滤, 减压浓缩, 并且将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-90 : 10) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.7g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丁基-氨基]-丙酸乙酯 (IV-23)。

[0388] 步骤 b

[0389] 在环境温度, 将 1.7g(0.0052 摩尔)的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丁基-氨基]-丙酸乙酯 (IV-23) 在 10mL 乙酸乙酯中的溶液在 1 小时内加入到 3.5g(0.016 摩尔)的二水合氯化亚锡在 12mL 乙酸乙酯和 1mL 盐酸中的悬浮液中。将混合物再搅拌 1 小时, 然后用 30mL 水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (80 : 20-0 : 100) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.87g 的 2-氯-9-环丁基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-23)

[0390] 步骤 c

[0391] 将 0.127g(0.0005 摩尔)的 2-氯-9-环丁基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-23), 0.442g(0.0014 摩尔)的碳酸铯和 0.13g(0.0009 摩尔)的碘甲烷在 1mL 二甲基甲酰胺的混合物在环境温度搅拌过夜, 然后加入 2mL 水并且将混合物再搅拌 10 分钟。通过过滤收集形成的固体, 得到 2-氯-9-环丁基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-23), 将其直接用于下一步骤。

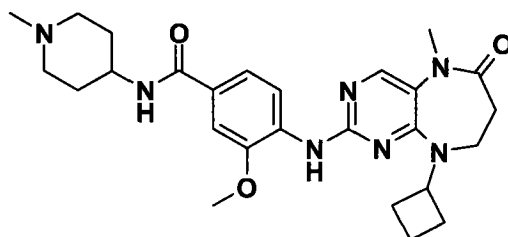
[0392] 步骤 d

[0393] 向步骤 c 中获得的 2-氯-9-环丁基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-23), 1mL 乙醇和 1mL 的 3M 盐酸的悬浮液加入 0.084g (0.0005 摩尔) 的 1-氨基-3-甲氧基-苯甲酸。将混合物在 100 度加热 3 小时。将混合物冷却, 用 2mL 水稀释, 并且通过过滤收集固体, 得到 0.020g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-23)。

[0394] 实施例 26

[0395] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-24)

[0396]

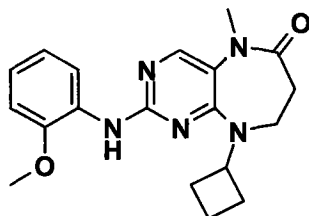


[0397] 将 0.059g (0.00015 摩尔) 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-23), 0.07g (0.000185 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.05mL (0.0004 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶, 0.1mL 三乙胺和 3mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌 2.5 小时。将混合物在减压下浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.018g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-24)。

[0398] 实施例 27

[0399] 9-环丁基-2-(2-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(I-25)

[0400]



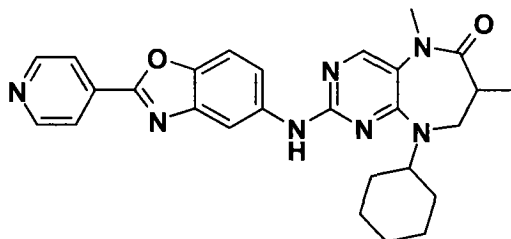
[0401] 将 0.23g (0.00085 摩尔) 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-24) 和 3mL 的 1M 盐酸的混合物在微波反应器中于 180 度加热 45 分钟。将冷却的混合物用 2mL 水, 3mL 甲醇和 2mL 乙腈稀释, 然后搅拌 15 分钟。通过过滤除去固体, 并且使水溶液变成碱性 (pH > 10)。收集所形成的固体, 用水洗涤, 然后通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.037g 的 9-环丁

基-2-(2-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-25)

[0402] 实施例 28

[0403] (rac)-9-环己基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-26)

[0404]



[0405] 步骤 a

[0406] 向 2.03g (0.00842 摩尔) 的 5-硝基-2-吡啶-4-基-苯并噁唑 (R. D. Haugwitz 等, J. Med. Chem., 1982, 25, 969-74.) 在甲醇 (150mL) 中的溶液加入 0.2g 的 10% 碳载钯催化剂。将混合物在 Parr 氢化器上于 50psi 氢化 2 小时。滤出催化剂, 并且将溶液减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.5g 的 2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基胺。HRMS (ES+) m/z : C₁₂H₉N₃O₃+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 212.0819。实测 : 212.0818。

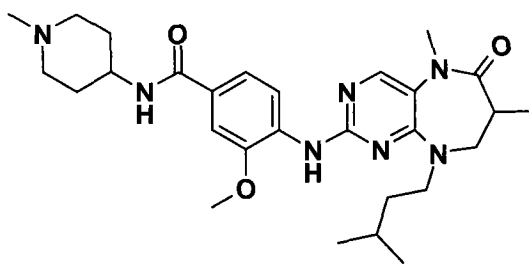
[0407] 步骤 b

[0408] 将 0.05g (0.00016 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环己基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-19), 0.034g, 0.00016 摩尔) 的 2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基胺, 0.047g, (0.00024 摩尔) 的一水合对甲苯磺酸和 4mL 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释, 并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.047g 的 (rac)-9-环己基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-26)。HRMS (ES+) m/z : C₂₇H₂₉N₇O₂+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 484.2456。实测 : 484.2456。

[0409] 实施例 29

[0410] (rac)-4-[5,7-二甲基-9-(3-甲基-丁基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-27)

[0411]



[0412] 步骤 a

[0413] 向 0.94g (0.005 摩尔) 的 (rac)-2-甲基-3-(3-甲基-丁基氨基)-丙酸甲酯, 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 25mL 乙酸乙酯和 12.5mL 水的混合物加入 1.5g (0.015 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。分离各层, 并且将水层用 100mL 的乙酸乙酯萃取两次。将有机层用 100mL 的盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯 (100 : 0-97 : 3) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.06g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-27), 为浅黄色油状物。

[0414] 步骤 b

[0415] 向 1.06g (0.0031 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(3-甲基-丁基)-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-27) 在 20mL 乙酸中的溶液加入 1.0g (0.0179g-原子) 的铁粉。将混合物在 80 度加热 2 小时, 然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 100mL 的乙酸乙酯洗涤 (100mL), 并且将合并的滤液依次用 100mL 水、100mL 的 7.4M 氢氧化铵、100mL 水和 100mL 盐水洗涤。用 100mL 的乙酸乙酯萃取水层, 并且将合并的乙酸乙酯层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用乙酸乙酯-二氯甲烷 (1 : 1) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.61g 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-(3-甲基-丁基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VI-27), 为白色结晶固体。

[0416] 步骤 c

[0417] 向 0 度的 0.61g, (0.00216 摩尔) 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-(3-甲基-丁基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VI-27), 0.2mL (0.00324 摩尔) 的碘甲烷和 7mL N,N-二甲基甲酰胺的混合物加入 0.13g (0.00324 摩尔) 的氢化钠, 在矿物油中的 60% 分散体。将混合物搅拌在 0 度搅拌 1.5 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 40) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.61g 的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-(3-甲基-丁基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VII-27)。HRMS (ES⁺) m/z : C₁₄H₂₁C₁N₄O+H⁺ [M+H]⁺ 计算值 : 297.1477。实测 : 297.1476。

[0418] 步骤 d

[0419] 将 0.05g, (0.00017 摩尔) 的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-(3-甲基-丁基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VII-27), 0.044g, (0.00017 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.049g, (0.00026 摩尔) 的一水合对甲苯磺酸和 4mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器 中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释, 并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相

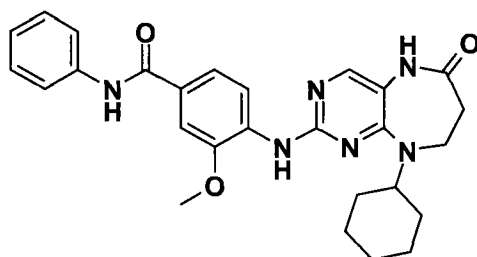
用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化,得到0.049g的(rac)-4-[5,7-二甲基-9-(3-甲基-丁基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-27)。
HRMS(ES+)m/z :C₂₈H₄₁N₇O₂+H⁺[(M+H)⁺] 计算值 :524.3344。

[0420] 实测 :524.3342。

[0421] 实施例 30

[0422] 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺(I-28)

[0423]



[0424] 将0.25g(0.00089摩尔)的2-氯-9-环己基-5,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-20),0.0022g(0.0013摩尔)的4-氨基-3-甲氧基苯甲酸和3mL的1M盐酸的混合物在密封瓶中于100度加热1.5小时。

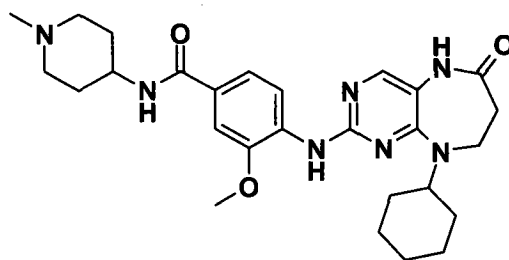
[0425] 在冷却后,通过过滤收集固体,得到0.235g的4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-28a)。

[0426] 将0.04g(0.000095摩尔)的4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸(I-28a),0.055g(0.00015摩尔)的1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐,0.014mL(0.00015摩尔)的苯胺,0.04mL三乙胺和2mL二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用1mL水、然后用1.1mL的0.34M氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩,并且将残留物通过用乙腈-水梯度(10 : 90-100 : 0)洗脱的C18反相硅胶色谱纯化,得到0.011g的4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺(I-28)

[0427] 实施例 31

[0428] 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-29)

[0429]

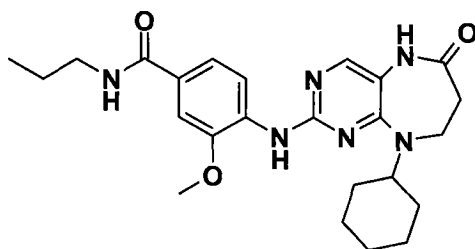


[0430] 将 0.04g (0.000095 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.055g (0.00015 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.017mL (0.00014 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶, 0.04mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 1mL 水、然后用 1.1mL 的 0.34M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.011g 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-29)。

[0431] 实施例 32

[0432] 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-N-丙基-苯甲酰胺 (I-30)

[0433]

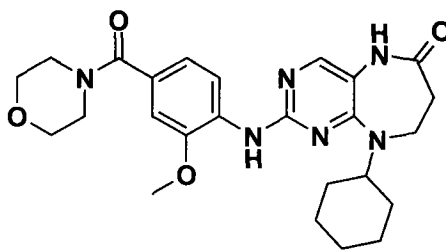


[0434] 将 0.04g (0.000095 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.055g (0.00015 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.015mL (0.00018 摩尔) 的丙胺, 0.04mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 1mL 水、然后用 1.1mL 的 0.34M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.028g 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-N-丙基-苯甲酰胺 (I-30)。

[0435] 实施例 33

[0436] 9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-6-酮 (I-31)

[0437]

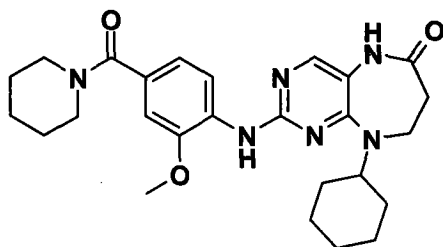


[0438] 将 0.04g (0.000095 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.055g (0.00015 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.015mL (0.00017 摩尔) 的吗啉, 0.04mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 1mL 水、然后用 1.1mL 的 0.34M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.0069g 的 9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-31)

[0439] 实施例 34

[0440] 9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(哌啶-1-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-32)

[0441]

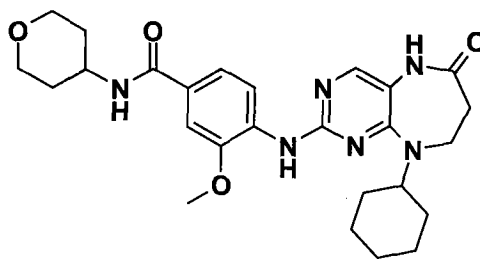


[0442] 将 0.04g (0.000095 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.055g (0.00015 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.015mL (0.00015 摩尔) 的哌啶, 0.04mL 的三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 1mL 水、然后用 1.1mL 的 0.34M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.0170g 的 9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(哌啶-1-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-32)。

[0443] 实施例 35

[0444] 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺 (I-33)

[0445]

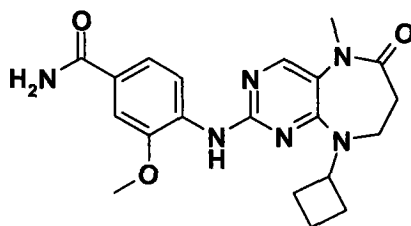


[0446] 将 0.04g (0.000095 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.055g (0.00015 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.015mL (0.00015 摩尔) 的四氢-吡喃-4-基胺, 0.04mL 三乙胺和 2 mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 1mL 水、然后用 1.1mL 的 0.34M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.015g 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺 (I-33)。

[0447] 实施例 36

[0448] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-34)

[0449]

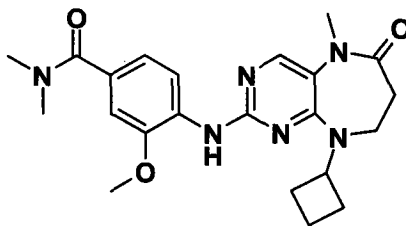


[0450] 将 0.047g (0.00012 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.050g (0.00013 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.1g (0.0019 摩尔) 的氯化铵, 0.15mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 3mL 二氯甲烷稀释, 用 2.5mL 的 0.2M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.036g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-34)

[0451] 实施例 37

[0452] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䄑 -2-基氨基)-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (I-35)

[0453]

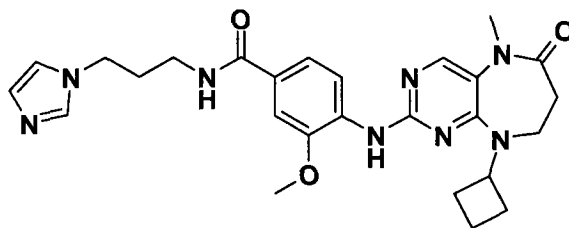


[0454] 将 0.047g (0.00012 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.050g (0.00013 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 在四氢呋喃中的 0.1mL (0.0002 摩尔) 的 2M 二甲基胺, 0.075mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 3mL 二氯甲烷稀释, 用 2.5mL 的 0.2M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.033g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺 (I-35)

[0455] 实施例 38

[0456] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-36)

[0457]

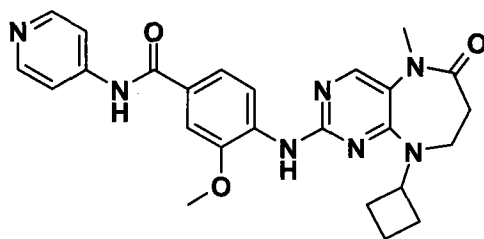


[0458] 将 0.047g (0.00012 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.050g (0.00013 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.05g (0.0004 摩尔) 的 3-咪唑-1-基-丙胺, 0.075mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 3mL 二氯甲烷稀释, 用 2.5mL 的 0.2M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.034g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-36)

[0459] 实施例 39

[0460] 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基氨基)-3-甲氧基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺 (I-37)

[0461]

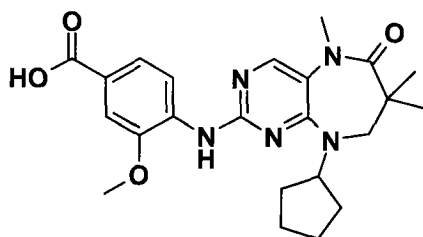


[0462] 将 0.047g (0.00012 摩尔) 的 4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-甲氧基-苯甲酸 (I-28a), 0.050g (0.00013 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.05g (0.0005 摩尔) 的 4-氨基吡啶, 0.075mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 3mL 二氯甲烷稀释, 用 2.5mL 的 0.2M 氢氧化钠洗涤。将二氯甲烷层减压浓缩, 并且将残留物通过用乙腈-水梯度 (10 : 90-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.028g 的 4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺 (I-37)

[0463] 实施例 40

[0464] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-38)

[0465]



[0466] 步骤 a

[0467] 向 5.02g (0.025 摩尔) 的 3-环戊基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯, 5.30g (0.0276 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶和 100mL 乙醚的混合物中加入 20mL 水和 5.00g (0.050 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在室温搅拌 14 小时。将得到的两层混合物分离, 并且将水层用 20mL 乙醚萃取两次。将合并的乙醚萃取物依次用 20mL 的碳酸钠水溶液、20mL 的盐水 (两次) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 8.60g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (IV-38), 为黄色固体。

[0468] 步骤 b

[0469] 将 27.32g (0.0767 摩尔) 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (IV-38), 8.21g 的 5% 碳载钯催化剂和 700mL 乙酸乙酯的混合物在氢气气氛下搅拌直至反应完全。将得到的混合物通过 Celite 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤板, 并且将滤液减压浓缩, 得到 25.33g 的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (V-38), 为淡棕色油状物。

[0470] 步骤 c

[0471] 将 25.33g 的步骤 c 中获得的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯, 600mL 乙醇和 12mL 乙酸的溶液在回流下加热 8 小时, 然后减

压浓缩。将残留物在 750mL 二氯甲烷和 250mL 碳酸钠水溶液之间分配。水层用 300mL 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机萃取物用 250mL 盐水洗涤 2 次,并且减压浓缩,得到 21.76g 的棕色固体。将残留物用 150mL 乙醚研磨,得到 18.43g 的 2-氯-9-环戊基-7,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-38),为淡黄色固体。

[0472] 步骤 d

[0473] 向 18.43g (0.187 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-7,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-38) 和 500mL 二甲基甲酰胺的溶液中加入 26.6g (0.187 摩尔) 的碘甲烷和 30.6g (0.0939 摩尔) 的碳酸铯。将混合物在环境温度搅拌过夜。然后将混合物过滤和减压浓缩。将残留物在 500mL 乙酸乙酯和 200mL 水之间分配。水层用 200mL 的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且减压浓缩,得到 18.47g 的 2-氯-9-环戊基-5,7,7-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-38),为灰白色固体。

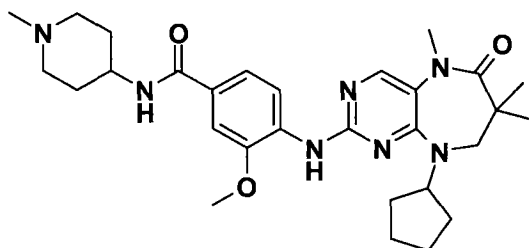
[0474] 步骤 e

[0475] 将 25.26g (0.0818 摩尔) 2-氯-9-环戊基-5,7,7-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-38), 15.35g (0.0900 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 300mL 乙醇和 1200mL 的 1M 盐酸的混合物在回流下加热 17 小时。将混合物冷却,并且通过过滤收集形成的沉淀物,得到 18.7g 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-38),为白色固体。

[0476] 实施例 41

[0477] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-39)

[0478]



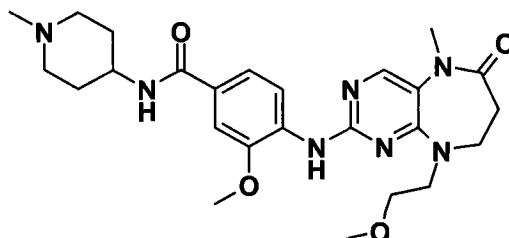
[0479] 向 16.67g (0.0379 摩尔) 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-38) 在 500mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液加入 8.26g (0.0612 摩尔) 的 1-羟基苯并三唑, 22.44g (0.0592 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓 3-氧化物六氟磷酸盐。将混合物搅拌 30 分钟然后加入 6.60g (0.0580 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶。将反应混合物再搅拌然后减压浓缩。将残留物在 800mL 乙酸乙酯和 200mL 水之间分配。将水层用 300mL 的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取物依次用 1M 氢氧化钠洗涤 3 次,用 200mL 的盐水洗涤 2 次,在无水硫酸钠上干燥和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇-异丙胺(190 : 10 : 1-160 : 40 : 1) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 15.32g 的 4-(9-环戊基-5,

7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-39)。

[0480] 实施例 42

[0481] 3-甲氧基-4-[9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-40)

[0482]



[0483] 步骤 a

[0484] 将 2.23g (0.011 摩尔) 的 3-(2-甲氧基-乙基氨基)-丙酸叔丁酯在 20mL 水中的溶液滴加到 1.94g (0.01 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 20mL 乙醚中的溶液中。在 0 度,加入 2.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层,并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-85 : 15) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.3g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯(IV-40)。

[0485] 步骤 b

[0486] 向 3.3g (0.0092 摩尔) 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-丙酸叔丁酯(IV-40) 在 30mL 乙醇中的溶液中加入 5.2g (0.023 摩尔) 的二水合氯化亚锡和 1mL 的盐酸。将混合物加热到 60 度 2 小时然后减压浓缩。将残留物置于 50mL 水中并且用 50mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-95 : 5) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到 0.84g 的 2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-40),为白色固体。

[0487] 步骤 c

[0488] 向 0 度的 0.102g (0.0004 摩尔) 的 2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-40),1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.037mL (0.0006 摩尔) 的碘甲烷的混合物中加入 0.024g (0.0006 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物,得到 0.087g 的 2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-40),为黄色固体。

[0489] 步骤 d

[0490] 将 0.108g (0.0004 摩尔) 的 2-氯-9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-40),0.08g (0.00048 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸,0.5mL 乙醇,2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后,通过过滤收集形成的沉淀物,得到 0.11g 的 3-甲氧基-4-[9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲

基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-苯甲酸(I-40a),为灰白色固体。

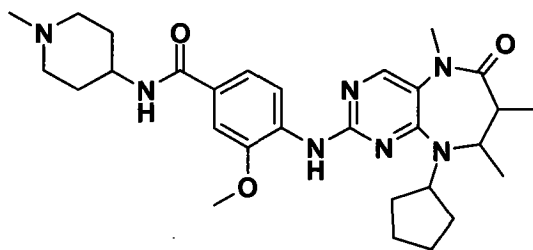
[0491] 步骤 e

[0492] 将 0.11g(0.00027 摩尔)的 3-甲氧基-4-[9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-苯甲酸(I-40a), 0.115g(0.0003 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.166mL(0.00096 摩尔)的乙基二异丙胺和 2.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.047g(0.00041 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时,然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释,然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物,得到 0.098g 的 3-甲氧基-4-[9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-40),为白色固体。

[0493] 实施例 43

[0494] (rac)-4-(9-环戊基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-41)

[0495]



[0496] 步骤 a

[0497] 将 1.07g(0.005 摩尔)的 (rac)-3-环戊基氨基-2-甲基-丁酸乙酯在 30mL 水中的溶液滴加到 0.97g(0.005 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 30mL 乙醚中的溶液中。在 0 度,加入 1.0g(0.010 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层,并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-80 : 20)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 1.4g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯(IV-41)。

[0498] 步骤 b

[0499] 向 1.2g(0.0032 摩尔)的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯(IV-41)在 20mL 乙醇中的溶液加入 1.82g(0.0081 摩尔)的二水合氯化亚锡和 0.5mL 的盐酸。将混合物加热到 60 度 2hrs。将混合物在减压下浓缩。将残留物置于 50mL 水中并且用 50mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的有机物用硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-95 : 5)洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到 0.36g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7,8-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-41),为白色固体。

[0500] 步骤 c

[0501] 向 0 度的 0.09g(0.0003 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-6-酮(VI-41), 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.028mL(0.00045 摩尔)的碘甲烷的混合物中加入 0.027g(0.00045 摩尔)的 60%在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物,得到 0.092g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7,8-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-6-酮(VII-41),为黄色固体。

[0502] 步骤 d

[0503] 将 0.092g(0.0003 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7,8-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-6-酮(VII-41), 0.1g(0.00036 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后,通过过滤收集形成的沉淀物,得到 0.095g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-41a),为灰白色固体。

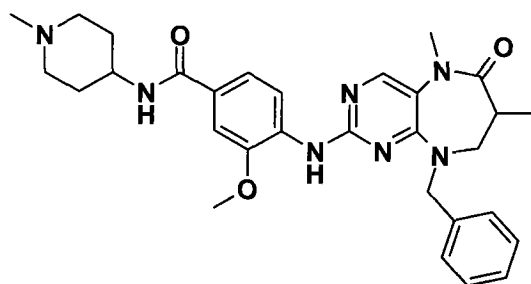
[0504] 步骤 e

[0505] 将 0.095g(0.00022 摩尔)的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-41a), 0.90g(0.00024 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.132mL(0.0076 摩尔)的乙基二异丙胺和 2.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.037g(0.00033 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时,然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释,然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(10 : 90-80 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物,得到 0.086g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-41),为白色固体。

[0506] 实施例 44

[0507] (rac)-4-(9-苄基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{1,2,4}-三嗪-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-42)

[0508]



[0509] 步骤 a

[0510] 向 2.73g(0.010 摩尔)的 (rac)-3-苄基氨基-2-甲基-丙酸甲酯, 1.84g(0.010 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 50mL 乙酸乙酯和 25mL 水的混合物中加入 3.0g(0.030 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时,然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。分离各层,

并且将水层用 100mL 的乙酸乙酯萃取 2 次。将有机层用 100mL 的盐水洗涤,合并,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯(100 : 0-97 : 3)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 2.55g 的 (rac)-3-[苄基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(IV-42),为浅黄色油状物。

[0511] 步骤 b

[0512] 向 2.55g(0.007 摩尔)的 (rac)-3-[苄基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯在 50mL 乙酸中的溶液加入 2.550g(0.0457g-原子)的铁粉。将混合物在 80 度加热 2 小时,然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 200mL 的乙酸乙酯洗涤,并且将合并的滤液依次用 200mL 水,200mL 的 7.4M 氢氧化铵,200mL 水和 200mL 盐水洗涤。用 200mL 的乙酸乙酯萃取水层,并且将合并的乙酸乙酯层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物从二氯甲烷-己烷重结晶,得到 0.61g 的 (rac)-9-苄基-2-氯-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-42),为灰白色结晶固体。

[0513] 步骤 c

[0514] 向冰冷却的 1.38g(0.0046 摩尔)的 (rac)-9-苄基-2-氯-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-42),0.43mL(0.0068 摩尔)的碘甲烷和 15mL 二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.27g(0.0068 摩尔)的氢化钠的 60%油分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-60 : 40)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 1.36g 的 (rac)-9-苄基-2-氯-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮,为白色粉末(VII-42)。

[0515] HRMS(ES⁺)m/z :C₁₆H₁₇C₁N₄O+H⁺[(M+H)⁺] 计算值 :317.1164。实测 :317.1162。

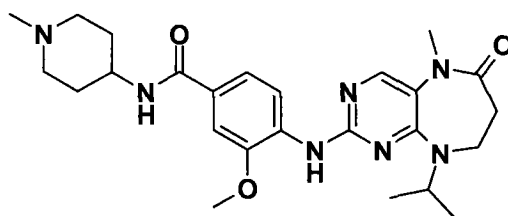
[0516] 步骤 d

[0517] 将 0.050g(0.00016 摩尔)的 (rac)-9-苄基-2-氯-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-42),0.042g(0.00016 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺,0.046g(0.00024 摩尔)的一水合对甲苯磺酸在 4.0mL 的 2-丙醇中的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.0451g 的 (rac)-4-(9-苄基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-42),为白色粉末。HRMS(ES⁺)m/z :C₃₀H₃₇N₇O₃+H⁺[(M+H)⁺] 计算值 :544.3031。实测 :544.3031。

[0518] 实施例 45

[0519] 4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-43)

[0520]



[0521] 步骤 a

[0522] 将 0.935g (0.005 摩尔) 的 3-异丙基氨基-丙酸叔丁酯在 20mL 水中的溶液滴加到 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 20mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 1.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.6g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丙酸叔丁酯 (IV-43)。

[0523] 步骤 b

[0524] 将在 50mL 乙酸乙酯中的 1.6g (0.0045 摩尔) 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丙酸叔丁酯 (IV-43) 和 0.5g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤, 用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩滤液, 得到 1.4g 的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丙酸叔丁酯 (V-43)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0525] 步骤 c

[0526] 将 50mL 乙醇, 1mL 乙酸和 1.4g 在前述步骤中制备的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-异丙基-氨基]-丙酸叔丁酯 (V-43) 的混合物在回流下加热过夜, 然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中, 并且依次用 10% 碳酸氢钠溶液、水洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。用乙醚研磨残留物, 提供 0.85g 的 2-氯-9-异丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VI-43)。

[0527] 步骤 d

[0528] 向 0 度的 0.096g (0.0004 摩尔) 的 2-氯-9-异丙基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VI-43), 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.037mL (0.0006 摩尔) 的碘甲烷的混合物中加入 0.024g (0.0006 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.088g 的 2-氯-9-异丙基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VII-43), 为黄色固体。

[0529] 步骤 e

[0530] 将 0.076g (0.0003 摩尔) 的 2-氯-9-异丙基-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -6-酮 (VII-43), 0.060g (0.00036 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.078g 的 4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-43a), 为灰白色固体。

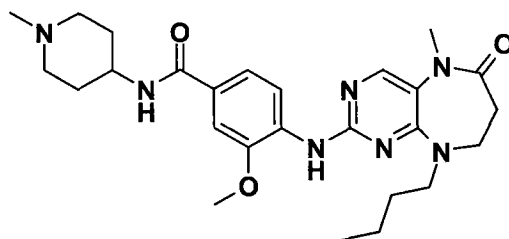
[0531] 步骤 f

[0532] 将 0.077g(0.0002 摩尔)的 4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-43a), 0.091g(0.00024 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.052mL(0.0003 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.034g(0.0003 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.064g 的 4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-43), 为白色固体。

[0533] 实施例 46

[0534] 4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-44)

[0535]



[0536] 步骤 a

[0537] 将 1.01g(0.005 摩尔)的 3-丁基氨基-丙酸叔丁酯在 20mL 水中的溶液滴加到 0.97g(0.005 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 20mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 1.0g(0.010 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-90 : 10)洗脱的硅胶色谱纯化, 1.6g 的 3-[丁基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-丙酸叔丁酯(IV-44)

[0538] 步骤 b

[0539] 将在 50mL 乙酸乙酯中的 1.6g(0.0045 摩尔)的 3-[丁基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-丙酸叔丁酯(IV-44)和 0.5g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤, 用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩滤液, 得到 1.3g 的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-丁基-氨基]-丙酸叔丁酯(V-44)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0540] 步骤 c

[0541] 将 50mL 乙醇, 1mL 乙酸和在前述步骤中制备的 1.3g 的 3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-丁基-氨基]-丙酸叔丁酯(V-44)的混合物在回流下加热过夜, 然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中并且依次用 10% 碳酸氢钠溶液、水洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。用乙醚研磨残留物, 提供 0.90g 的 9-丁基-2-氯-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-44)。

[0542] 步骤 d

[0543] 向 0 度的 0.102g (0.0004 摩尔) 的 9-丁基-2-氯-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6-酮 (VI-44), 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺和 0.037mL (0.0006 摩尔) 的碘甲烷的混合物中加入 0.024g (0.0006 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.094g 的 9-丁基-2-氯-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6-酮 (VII-44), 为黄色固体。

[0544] 步骤 e

[0545] 将 0.08g (0.0003 摩尔) 的 9-丁基-2-氯-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6-酮 (VII-44), 0.060g (0.00036 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.084g 的 4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-44a), 为灰白色固体。

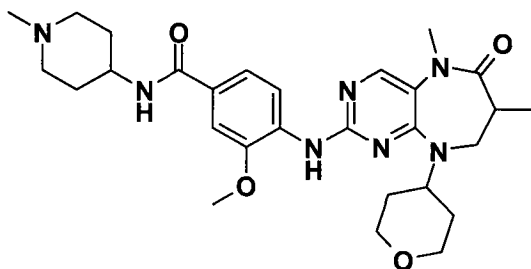
[0546] 步骤 f

[0547] 将 0.08g (0.0002 摩尔) 的 4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-44a), 0.091g (0.00024 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.052mL (0.0003 摩尔) 的乙基二异丙胺和 1.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.034g (0.0003 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.064g 的 4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-44), 为白色固体。

[0548] 实施例 47

[0549] (rac)-4-[5,7-二甲基-6-氧代-9-(四氢-吡喃-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-45)

[0550]



[0551] 步骤 a

[0552] 向 2.05g (0.0095 摩尔) 的 (rac)-2-甲基-3-(四氢-吡喃-4-基氨基)-丙酸乙酯, 1.85g (0.0095 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 50mL 乙酸乙酯和 25mL 水的混合物中加入 2.85g (0.0286 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL

水稀释。分离各层,并且将水层用 100mL 的乙酸乙酯萃取。将有机层用 100mL 的盐水洗涤,合并,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (75 : 25) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.48g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-45),为浅黄色油状物。

[0553] 步骤 b

[0554] 向 3.55g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(四氢-吡喃-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-45) 在 40mL 乙酸中的溶液加入 3.5g (0.0627g-原子) 的铁粉。将混合物在 80 度加热 3 小时,然后趁热通过 Celite 过滤。用 100mL 的乙酸乙酯洗涤滤饼,并且将滤液依次用 100mL 水,100mL 的 7.4M 铵 100mL 水和 100mL 盐水洗涤。将水层用 100mL 的乙酸乙酯回萃。将乙酸乙酯层合并,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯 (40 : 60-0 : 100) 洗脱的硅胶色谱纯化,随后从二氯甲烷-己烷重结晶,得到 1.63g 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-(四氢-吡喃-4-基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-45),为白色结晶固体。

[0555] 步骤 c

[0556] 向 0 度的 1.57g (0.00529 摩尔) 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-(四氢-吡喃-4-基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-45), 0.49mL (0.00794 摩尔) 的碘甲烷和 15mL 的 N,N-二甲基甲酰胺的冷却的混合物中加入 0.32g (0.00794 摩尔) 的氢化钠的 60% 油分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 40) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 1.64g 的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-(四氢-吡喃-4-基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-45),为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : C₁₄H₁₉C₁N₄O₂+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 311.1270。实测 : 311.1269。

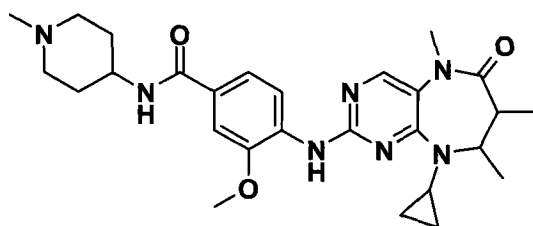
[0557] 步骤 d

[0558] 将 0.050g (0.00016 摩尔) 的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-(四氢吡喃-4-基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-45), 0.042g (0.00016 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.047g (0.00024 摩尔) 的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物浓缩,并且将残留物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取,并且将合并的有机相用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-75 : 25) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.0483g 的 (rac)-4-(5,7-二甲基-6-氧代-9-(四氢-吡喃-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-45),为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : C₂₈H₃₉N₇O₄+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 538.3137。实测 : 538.3136。

[0559] 实施例 48

[0560] (rac)-4-(9-环丙基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-46)

[0561]



[0562] 步骤 a

[0563] 将 0.93g (0.005 摩尔) 的 (rac)-3-环丙基氨基-2-甲基-丁酸乙酯在 20mL 水中的溶液滴加到 0.97g (0.005 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 20mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 1.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.4g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丙基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯 (IV-46)。

[0564] 步骤 b

[0565] 将在 30mL 乙酸乙酯中的 1.02g (0.003 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丙基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯 (IV-46) 和 0.5g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤, 用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩滤液, 得到 0.68g 的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环丙基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯 (V-46)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0566] 步骤 c

[0567] 将 50mL 乙醇, 1mL 乙酸和 0.616g 在前述步骤中制备的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环丙基-氨基]-2-甲基-丁酸乙酯 (V-46) 的混合物在回流下加热过夜, 然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中, 并且依次用 10% 碳酸氢钠溶液、水洗涤, 然后在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。用乙醚研磨残留物, 提供 0.468g 的 (rac)-2-氯-9-环丙基-7,8-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VI-46)。

[0568] 步骤 d

[0569] 向 0 度的 0.266g (0.001 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环丙基-7,8-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VI-46) 和 0.093mL (0.0015 摩尔) 的碘甲烷的混合物中加入 0.06g (0.0015 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.25g 的 (rac)-2-氯-9-环丙基-5,7,8-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VII-46), 为黄色固体。

[0570] 步骤 e

[0571] 将 0.14g (0.0005 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环丙基-5,7,8-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VII-46), 0.10g (0.0006 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.145g 的 (rac)-4-(9-环丙基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸

(I-46a), 为灰白色固体。

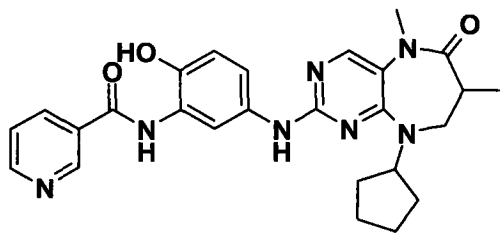
[0572] 步骤 f

[0573] 将 0.082g (0.0002 摩尔) 的 (rac)-4-(9-环丙基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸 (I-46a), 0.091g (0.00024 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.052mL (0.0003 摩尔) 的乙基二异丙胺和 1.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.034g (0.0003 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.075g 的 (rac)-4-(9-环丙基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-46), 为白色固体。

[0574] 实施例 49

[0575] (rac)-N-[5-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-2-羟基-苯基]-烟酰胺 (I-47)

[0576]

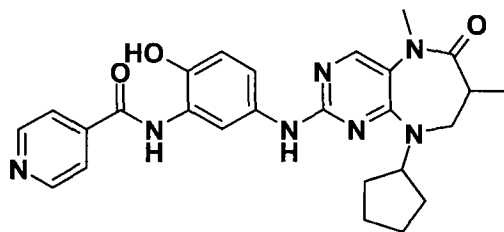


[0577] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0578] 实施例 50

[0579] (rac)-N-[5-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-2-羟基-苯基]-异烟酰胺 (I-48)

[0580]



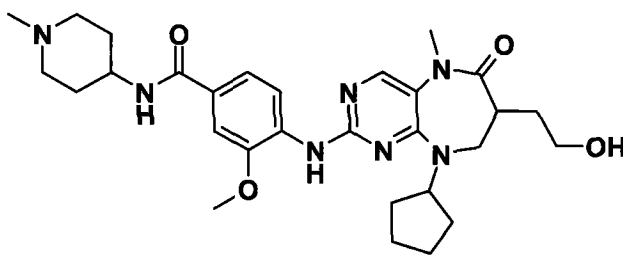
[0581] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0582] 实施例 51

[0583] (rac)-4-[9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲

酰胺 (I-49)

[0584]



[0585] 步骤 a

[0586] 向 1.67g (0.009 摩尔) 的 3-环戊基氨基甲基-二氢-呋喃-2-酮在 25mL 乙醚中的溶液加入 15mL 的冰-水,接着加入 1.68g (0.0087 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶。在 20 分钟内加入 1.36g (0.014 摩尔) 的碳酸氢钾在 5mL 水中的溶液。将混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩以除去乙醚,然后将混合物过滤,用水然后用水-乙腈洗涤。将固体通过从己烷-乙酸乙酯 (1 : 1) 重结晶而纯化,得到 2.2g 的 (rac)-3-[[[2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基]-甲基]-二氢-呋喃-2-酮 (IV-49)。

[0587] 步骤 b

[0588] 在环境温度,将 0.536g (0.00157 摩尔) 的 (rac)-3-[[[2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基]-环戊基-氨基]-甲基]-二氢-呋喃-2-酮 (IV-49) 在 5mL 乙酸乙酯中的悬浮液在 1 小时内加入到 1.05g (0.0046 摩尔) 二水合氯化亚锡,5mL 乙酸乙酯和 0.5mL 盐酸的混合物中。将混合物再搅拌 3 小时然后通过 0-5 度加入 15% 氢氧化钠使其变成碱性 (pH = 14)。将混合物在减压下浓缩以除去乙酸乙酯,并且将残留物通过 Celite 垫过滤。然后将固体用 40mL 二氯甲烷,然后用 60mL 的乙酸乙酯-乙腈 (3 : 1) 萃取 2 次。将合并的有机萃取物减压浓缩,得到 0.14g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VI-49)。

[0589] 步骤 c

[0590] 将 0.14g (0.00045 摩尔) (rac)-2-氯-9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VI-49), 0.294 (0.0009 摩尔) 的碳酸铯, 0.1mL (0.0016 摩尔) 的碘甲烷和 2mL 二甲基甲酰胺的混合物在环境温度搅拌 3 小时。将混合物在减压下浓缩。将残留物与 3mL 水一起搅拌 15 分钟。然后通过过滤收集固体, (rac)-2-氯-9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VII-49)。

[0591] 步骤 d

[0592] 将前述步骤中获得的固体 (rac)-2-氯-9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **葎**-6-酮 (VII-49) 与 0.098g (0.00058 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸一起悬浮在 0.7mL 的 1M 盐酸, 0.5mL 的二甲亚砷和 0.5mL 甲醇中,并且在密封瓶中于 100 度加热 2 小时。将混合物减压浓缩,并且将残留物溶解在 3mL 的 15% 氢氧化钠溶液中,然后用 6M 盐酸酸化至 pH < 1。将形成的固体通过过滤收集,并且用水洗涤,得到 0.047g (0.0001 摩尔) 的 (rac)-4-[9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲

基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-苯甲酸(I-49a)。

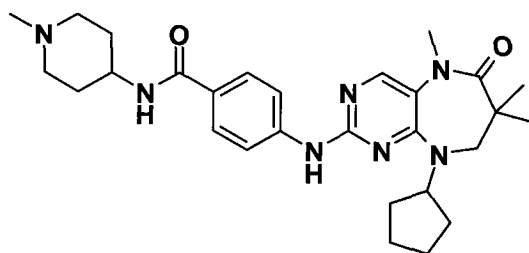
[0593] 步骤 e

[0594] 将 0.047g(0.0001 摩尔)的 (rac)-4-[9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-苯甲酸(I-49a), 0.043g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.027g(0.000023 摩尔)的 4-氨基-1-甲基哌啶, 0.05mL 三乙胺和 2mL 二氯甲烷的混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后减压浓缩。将残留物通过用乙腈-水梯度(10 : 90-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化, 得到 0.0182g 的 (rac)-4-[9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-49)。

[0595] 实施例 52

[0596] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-50)

[0597]



[0598] 步骤 a

[0599] 将 0.0406g(0.00013 摩尔)的 2-氯-9-环戊基-5,7,7-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-38), 0.0191g(0.000138 摩尔)的 4-氨基苯甲酸, 0.7mL 乙醇, 2.8mL 水和 3 滴盐酸的混合物在回流下加热 17 小时。将混合物冷却, 并且通过过滤收集所形成的白色沉淀, 得到 0.0315g 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酸(I-50a), 为白色固体。

[0600] 步骤 b

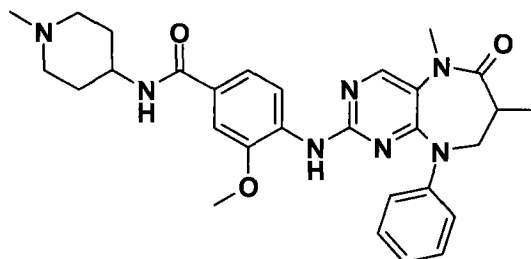
[0601] 向 0.0293g(0.000072 摩尔)的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酸(I-50a)在 3mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入 0.0156g(0.00012 摩尔)的 1-羟基苯并三唑, 0.043g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓 3-氧化物六氟磷酸盐和 0.08mL(0.0005 摩尔)的乙基二异丙胺。将混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 0.0129g(0.00011 摩尔)的 4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物再搅拌 2.5 小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并且依次用 1M 氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(98 : 2-85 : 15)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.0181g

的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-50)。

[0602] 实施例 53

[0603] (rac)-4-(5,7-二甲基-6-氧代-9-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-51)

[0604]



[0605] 步骤 a

[0606] 向 1.70g (0.0082 摩尔) 的 (rac)-2-甲基-3-苯基氨基-丙酸乙酯, 1.7g (0.0088 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶和 60mL 乙酸乙酯的混合物中加入 4.24mL (0.0246 摩尔) 的 N,N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后依次用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 2.99g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-苯基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-51), 为黄色油状物。

[0607] 步骤 b

[0608] 将 1.44g (0.00395 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-苯基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-51), 0.35g 的 10% 碳载钯和 30mL 乙酸乙酯的溶液在氢气气氛下搅拌 1 天。将混合物过滤, 然后减压浓缩。将残留物溶解在 10mL 的乙酸-乙酸乙酯 20 : 80 混合物中并且加热到回流 18 小时。然后将混合物冷却, 减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠, 然后用盐水洗涤 2 次, 通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物用热乙酸乙酯洗涤并且干燥, 得到 0.043g 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-苯基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-51), 为白色粉末。

[0609] 步骤 c

[0610] 向冰冷却的 0.46g (0.0016 摩尔) 的 (rac)-2-氯-7-甲基-9-苯基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-51), 0.15mL (0.00239 摩尔) 的碘甲烷和 10mL 二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.10g (0.00239 摩尔) 的氢化钠的 60% 油分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 40) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.30g 的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-苯基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-51), 为白色粉末。HRMS (ES⁺) m/z : C₁₅H₁₅C₁N₄O+H⁺ [M+H]⁺ 计算值 : 303.1007。

[0611] 实测 : 303.1006。

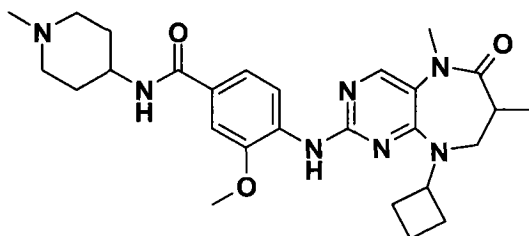
[0612] 步骤 d

[0613] 将 0.050g(0.000165 摩尔)的 (rac)-2-氯-5,7-二甲基-9-苯基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-51), 0.043g(0.000165 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.049(0.00025 摩尔)的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇(4.0mL)的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将冷却的反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.0526g 的 (rac)-4-(5,7-二甲基-6-氧代-9-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-51), 为白色粉末。HRMS(ES⁺)m/z : C₂₉H₃₅N₇O₃+H⁺[(M+H)⁺] 计算值 : 530.2874。实测 : 530.2870。

[0614] 实施例 54

[0615] (rac)-4-(9-环丁基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-52)

[0616]



[0617] 步骤 a

[0618] 向 1.71g(0.010 摩尔)的 (rac)-3-环丁基氨基-2-甲基-丙酸甲酯, 1.94g(0.010 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 50mL 乙酸乙酯和 25mL 水的混合物中加入 3.0g(0.030 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。水层用 100mL 乙酸乙酯萃取。将有机层用 100mL 的盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯(100 : 0-97 : 3)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 2.54g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丁基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(IV-52), 为浅黄色油状物。

[0619] 步骤 b

[0620] 向 2.54g(0.0077 摩尔)的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环丁基-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(IV-52) 和 40mL 乙酸的溶液中加入 2.5g(0.0448g-原子)的铁粉。将混合物在 80 度加热 3 小时, 然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 100mL 的乙酸乙酯洗涤。将滤液依次用 100mL 水, 100mL 的 7.4M 氢氧化铵, 100mL 水和 100mL 盐水洗涤。将水层用 100mL 的乙酸乙酯回萃。将乙酸乙酯层合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物从二氯甲烷-己烷重结晶, 得到 1.07g 的 (rac)-2-氯-9-环丁基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-52), 为白色结晶固体。

[0621] 步骤 c

[0622] 向 0 度的 0.94g(0.00352 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环丁基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-52), 0.33mL(0.00529 摩尔)的碘甲烷和

15mL 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.21g (0.00529 摩尔) 的氢化钠的 60% 油分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时, 然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 40) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.88g 的 (rac)-2-氯-9-环丁基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-52), 为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : C₁₃H₁₇ClN₄O₂+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 281.1164。

[0623] 实测 : 281.1163。

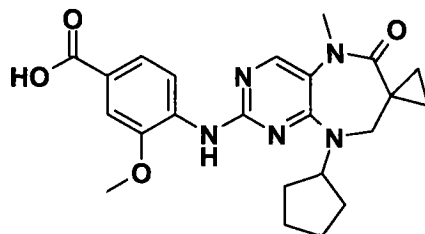
[0624] 步骤 d

[0625] 将 0.050g (0.00018 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环丁基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-52), 0.047g (0.00018 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.053g (0.00028 摩尔) 的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物浓缩, 并且将残留物用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-75 : 25n) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.0535g 的 (rac)-4-(9-环丁基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-52), 为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : C₂₇H₃₇N₇O₃+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 : 508.3031。实测 : 508.3031。

[0626] 实施例 55

[0627] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺 [5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸 (I-53)

[0628]



[0629] 步骤 a

[0630] 向 4.88g (0.0247 摩尔) 的 1-环戊基氨基甲基-环丙烷羧酸甲酯和 4.48g (0.0231 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 100mL 乙醚中的溶液加入 50mL 水和 4.62g (0.0462 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 5 小时。将得到的两层混合物分离, 并且将水层用乙醚萃取。将合并的乙醚萃取物依次用碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥和减压浓缩, 得到 7.80g 的 1-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-环丙烷羧酸甲酯 (IV-53), 为黄色固体。

[0631] 步骤 b

[0632] 将 2.20g (0.00679 摩尔) 的 1-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基-环丙烷羧酸甲酯 (IV-53), 0.75g 的 5% 碳载钯催化剂和 80mL 乙酸乙酯的混合物在氢气气氛下搅拌直至反应完全。将得到的混合物通过 Celite 过滤, 并且将合并的滤液

减压浓缩,得到 1.94g 的 1-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基}-环丙烷羧酸甲酯 (V-53),为灰白色固体。

[0633] 步骤 c

[0634] 将 0.2224g (0.00068 摩尔) 的 1-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-甲基}-环丙烷羧酸甲酯 (V-53), 12mL 乙醇和 0.3mL 乙酸的混合物在回流下加热 18 小时,然后减压浓缩。将残留物溶解在 100mL 乙酸乙酯中,并且依次用碳酸氢钠水溶液洗涤两次,用 15mL 盐水洗涤两次,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.195g 的 2-氯-9-环戊基-8,9-二氢-螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-6(7H)-酮 (VI-53),为淡黄色固体。

[0635] 步骤 d

[0636] 向 1.00g (0.0034 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-8,9-二氢-螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-6(7H)-酮 (VI-53) 在 40mL 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 1.47g (0.0104 摩尔) 的碘甲烷和 1.68g (0.00575 摩尔) 的碳酸铯。将混合物在环境温度搅拌过夜然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.957g 的 2-氯-9-环戊基-8,9-二氢-5-甲基螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-6(7H)-酮 (VII-53),为白色固体。

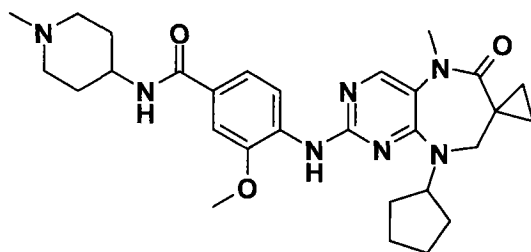
[0637] 步骤 e

[0638] 将 0.406g (0.00133 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-8,9-二氢-5-甲基螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-6(7H)-酮 (VII-53), 0.237g (0.00142 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸, 7mL 乙醇, 28mL 水和 1.2mL 盐酸的混合物在回流下加热 17 小时。将混合物冷却,并且通过过滤收集所形成的沉淀物,得到 0.250g 的 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸 (I-53),为白色固体。

[0639] 实施例 56

[0640] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺 (I-54)

[0641]



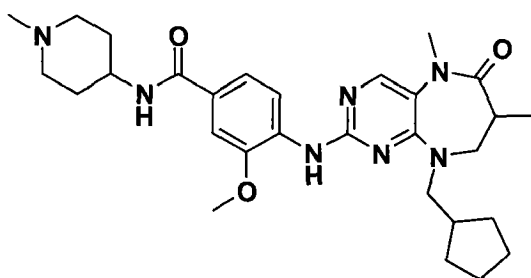
[0642] 向 0.2463g (0.000563 摩尔) 的 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸 (I-53) 在 15mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液加入 0.1222g (0.00091 摩尔) 的 1-羟基苯并三唑, 0.3307g (0.00087 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓 3-氧化

物六氟磷酸盐和 0.59mL (0.00339 摩尔) 的乙基二异丙胺。将混合物搅拌 20 分钟然后加入 0.0980g (0.00086 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物再搅拌 2.5 小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中并且依次用 1M 氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (98 : 2-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.166g 的 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺 (I-54)。

[0643] 实施例 57

[0644] (rac)-4-(9-环戊基甲基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷)-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-55)

[0645]



[0646] 步骤 a

[0647] 向 2.55g (0.012 摩尔) 的 (rac)-3-(环戊基-甲基-氨基)-2-甲基-丙酸乙酯, 2.32g (0.012 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 75mL 乙酸乙酯和 50mL 水的混合物中加入 3.6g (0.036 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。将水层用 100mL 乙酸乙酯萃取。将有机层用 100mL 的盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯 (100 : 0-97 : 3) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 2.92g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基甲基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯 (IV-55), 为浅黄色油状物。

[0648] 步骤 b

[0649] 向 2.18g (0.0059 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基甲基-氨基]-2-甲基-丙酸乙酯在 40mL 乙酸中的溶液加入 2.0g (0.0358g-原子) 的铁粉。将混合物在 80 度加热 2.5 小时, 然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 100mL 的乙酸乙酯洗涤。将滤液依次用 100mL 水, 100mL 的 7.4M 氢氧化铵, 100mL 水和 100mL 盐水洗涤。将水层用 100mL 的乙酸乙酯回萃。将乙酸乙酯层合并, 干燥, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物从二氯甲烷-己烷重结晶, 得到 1.16g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基甲基-7-甲基-6-亚甲基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷 (VI-55), 为浅棕色结晶固体。

[0650] 步骤 c

[0651] 向 0 度的 1.10g (0.00373 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基甲基-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^{7,1'}-环丙烷-6-酮 (VI-55), 0.35mL (0.0056 摩尔) 的碘甲烷和 15mL 的 N,N-二甲基-甲酰胺的混合物中加入 0.22g (0.0056 摩尔) 的氢化钠的 60% 油

分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 60) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 1.10g 的 (rac)-2-氯-9-环戊基甲基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VII-55), 为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : $C_{15}H_{21}ClN_4O + H[(M+H)^+]$ 计算值 : 309.1477。实测 : 309.1476。

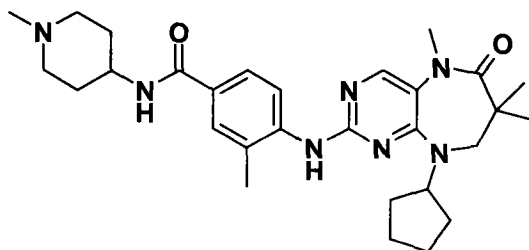
[0652] 步骤 d

[0653] 将 0.050g (0.00016 摩尔) 的 (rac)-2-氯-9-环戊基甲基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VII-55), 0.050g (0.00016 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.047g (0.00016 摩尔) 的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-75 : 25) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.048g 的 (rac)-4-(9-环戊基甲基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-55), 为白色粉末。HRMS (ES+) m/z : $C_{29}H_{41}N_7O_3 + H[(M+H)^+]$ 计算值 : 536.3344。实测 : 536.3344。

[0654] 实施例 58

[0655] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-56)

[0656]



[0657] 步骤 a

[0658] 将 0.0398g (0.00013 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-5,7,7-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-6-酮 (VII-38), 0.022g (0.000143 摩尔) 的 4-氨基-3-甲基苯甲酸, 0.7mL 乙醇, 2.8mL 水和 3 滴盐酸的混合物在回流下加热 17 小时。将混合物冷却, 并且通过过滤收集所形成的白色沉淀物, 得到 0.0229g 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸 (I-56a), 为白色固体。

[0659] 步骤 b

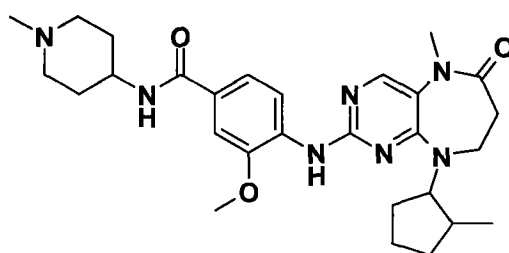
[0660] 向 0.0226g (0.00005 摩尔) 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䈔-2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸 (I-56a) 在 3mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入 0.0121g (0.00009 摩尔) 的 1-羟基苯并三唑, 0.0312g (0.00008 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓 3-氧化物

六氟磷酸盐和 0.06mL (0.00035 摩尔) 的乙基二异丙胺。将混合物搅拌 15 分钟然后加入 0.0091g (0.00008 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物再搅拌 2.5 小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并且依次用 1M 氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 98 : 2-85 : 15) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.0140g 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-56)。

[0661] 实施例 59

[0662] (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-57)

[0663]



[0664] 步骤 a

[0665] 将 2.2g (0.011 摩尔) 的 (rac)-3-(2-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯在 30mL 水中的溶液滴加到 1.94g (0.01 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 30mL 乙醚中的溶液中。在 0 度, 加入 2.0g (0.010 摩尔) 的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层, 并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-92 : 8) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 3.3g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-57)。

[0666] 步骤 b

[0667] 将在 30mL 乙酸乙酯中的 3.3g (0.0093 摩尔) 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-57) 和 0.5g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤, 用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩滤液, 得到 2.5g 的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(2-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (V-57)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0668] 步骤 c

[0669] 将 50mL 乙醇, 1mL 乙酸和 2.5g 的前述步骤中制备的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(2-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (V-57) 的混合物在回流下加热过夜, 然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中并且依次用 10% 碳酸氢钠溶液、然后用水洗涤, 并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。用乙醚研磨残留物, 提供 1.6g 的 (rac)-2-氯-9-(2-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VI-57)。

[0670] 步骤 d

[0671] 向 0 度的 0.14g(0.0005 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-(2-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-57),0.047mL(0.00075 摩尔)的碘甲烷和 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺的混合物中加入 0.03g(0.00075 摩尔)的 60%在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物,得到 0.130g 的 (rac)-2-氯-5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-57),为黄色固体。

[0672] 步骤 e

[0673] 将 0.09g(0.0003 摩尔)的 (rac)-2-氯-5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-57),0.06g(0.00036 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸,0.5mL 乙醇,2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后,通过过滤收集形成的沉淀物,得到 0.087g 的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-苯甲酸(I-57a),为灰白色固体。

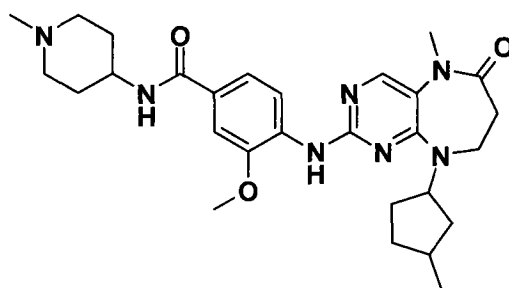
[0674] 步骤 f

[0675] 将 0.043g(0.0001 摩尔)的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-苯甲酸(I-57a),0.042g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐,0.044mL(0.00025 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.017g(0.00015 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时,然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释,然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物,得到 0.048g 的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-57),为白色固体。

[0676] 实施例 60

[0677] (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-58)

[0678]



[0679] 步骤 a

[0680] 将 2.2g(0.011 摩尔)的 (rac)-3-(3-甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯在 30mL 水中的溶液滴加到 1.94g(0.01 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 30mL 乙醚中的溶液中。在 0 度,加入 2.0g(0.010 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层,并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-92 : 8)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.3g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(3-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-58)

[0681] 步骤 b

[0682] 将在 30mL 乙酸乙酯中的 3.3g(0.0093 摩尔)的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(3-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (IV-58) 和 0.5g 的 5% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤,用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩滤液,得到 2.6g 的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(3-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (V-58)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0683] 步骤 c

[0684] 将 50mL 乙醇,1mL 乙酸和 2.6g 的在所述步骤中制备的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(3-甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯 (V-58) 的混合物在回流下加热过夜,然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中并且依次用 10% 碳酸氢钠溶液、然后用水洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩成粗产物。用乙醚研磨残留物,提供 1.8g 的 (rac)-2-氯-9-(3-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-58)。

[0685] 步骤 d

[0686] 向 0 度的 0.14g(0.0005 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-(3-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VI-58),0.047mL(0.00075 摩尔)的碘甲烷和 1mL 的 N,N-二甲基乙酰胺的混合物中加入 0.03g(0.00075 摩尔)的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时,然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物,得到 0.132g 的 (rac)-2-氯-5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-58),为黄色固体。

[0687] 步骤 e

[0688] 将 0.09g(0.0003 摩尔)的 (rac)-2-氯-5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-6-酮 (VII-58),0.06g(0.00036 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸,0.5mL 乙醇,2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后,通过过滤收集形成的沉淀物,得到 0.095g 的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基]-苯甲酸 (I-58a),为灰白色固体。

[0689] 步骤 f

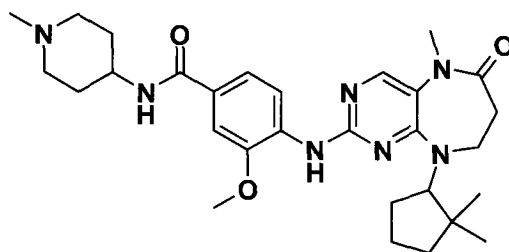
[0690] 将 0.043g(0.0001 摩尔)的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 **草**-2-基氨基]-苯甲酸 (I-58a),0.042g(0.00011 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并 [4,5-b] 吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐,0.044mL(0.00025 摩尔)的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二

甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟然后加入 0.017g(0.00015 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物搅拌 3 小时,然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释,然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用乙腈-水梯度(20 : 80-100 : 0)洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物,得到 0.049g 的 (rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-58), 为白色固体。

[0691] 实施例 61

[0692] (rac)-4-[9-(2,2-二甲基-环戊基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-59)

[0693]



[0694] 步骤 a

[0695] 将 2.2g(0.011 摩尔)的 (rac)-3-(2,2-二甲基-环戊基氨基)-丙酸乙酯在 30mL 水中的溶液滴加到 1.94g(0.01 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶在 30mL 乙醚中的溶液中。在 0 度,加入 2.0g(0.010 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物在环境温度搅拌 3 小时。然后分离各层,并且将水层用 30mL 乙醚萃取 2 次。将合并的有机层通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-92 : 8)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.3g 的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2,2-二甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯(IV-59)。

[0696] 步骤 b

[0697] 将在 30mL 乙酸乙酯中的 3.3g(0.0093 摩尔)的 (rac)-3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-(2,2-二甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯(IV-59)和 0.5g 的 5%碳载 钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤,用二氯甲烷洗涤滤板。在减压下浓缩,得到 2.5g 的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(2,2-二甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯(V-59)。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0698] 步骤 c

[0699] 将 50mL 乙醇,1mL 乙酸和 2.5g 的在前述步骤中制备的 (rac)-3-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-(2,2-二甲基-环戊基)-氨基]-丙酸乙酯(V-59)的混合物在回流下加热过夜,然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中并且依次用 10%碳酸氢钠溶液、然后用水洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。用乙醚用乙醚研磨残留物,提供 1.6g 的 (rac)-2-氯-9-(2,2-二甲基-环戊基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并

[4,5-b][1,4] 二氮杂卓 -6- 酮 (VI-59)。

[0700] 步骤 d

[0701] 向 0 度的 0.14g(0.0005 摩尔) 的 (rac)-2- 氯 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -6- 酮 (VI-59), 0.047mL(0.00075 摩尔) 的碘甲烷和 1mL 的 N,N- 二甲基乙酰胺的混合物中加入 0.03g(0.00075 摩尔) 的 60% 在油中的氢化钠。将混合物在环境温度搅拌 1 小时, 然后加入 20mL 水。通过过滤收集沉淀物, 得到 0.130g 的 (rac)-2- 氯 -5- 甲基 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -6- 酮 (VII-59), 为黄色固体。

[0702] 步骤 e

[0703] 将 0.09g(0.0003 摩尔) 的 (rac)-2- 氯 -5- 甲基 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -6- 酮 (VII-59),

[0704] 0.06g(0.00036 摩尔) 的 4- 氨基 -3- 甲氧基 - 苯甲酸, 0.5mL 乙醇, 2mL 水和 2 滴盐酸的混合物在 100 度加热过夜。在冷却后, 通过过滤收集形成的沉淀物, 得到 0.087g 的 (rac)-3- 甲氧基 -4-[5- 甲基 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -2- 基氨基]- 苯甲酸 (I-59a), 为灰白色固体。

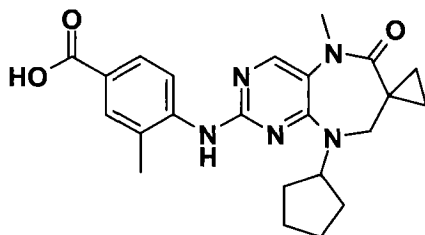
[0705] 步骤 f

[0706] 将 0.043g(0.0001 摩尔) 的 (rac)-3- 甲氧基 -4-[5- 甲基 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -2- 基氨基]- 苯甲酸 (I-59a), 0.042g(0.00011 摩尔) 的 1-[双 (二甲基氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3- 三唑并 [4,5-b] 吡啶 -3- 氧化物六氟磷酸盐, 0.044mL(0.00025 摩尔) 的乙基二异丙胺和 1.0mL 的二甲基甲酰胺的混合物搅拌 5 分钟, 然后加入 0.017g(0.00015 摩尔) 的 4- 氨基 -1- 甲基 - 哌啶。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 10mL 水加 2mL 的饱和碳酸氢钠稀释, 然后用 10mL 的乙酸乙酯萃取 3 次。将合并的萃取物用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。通过用乙腈 - 水梯度 (20 : 80-100 : 0) 洗脱的 C18 反相硅胶色谱纯化残留物, 得到 0.048g 的 (rac)-3- 甲氧基 -4-[5- 甲基 -9-(2,2- 二甲基 - 环戊基) -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -2- 基氨基]-N-(1- 甲基 - 哌啶 -4- 基) - 苯甲酰胺 (I-59), 为白色固体。

[0707] 实施例 62

[0708] 4-[(9- 环戊基 -6,7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 嘧啶并 [4,5-b][1,4] 二氮杂 卓 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-3- 甲基苯甲酸 (I-60)

[0709]



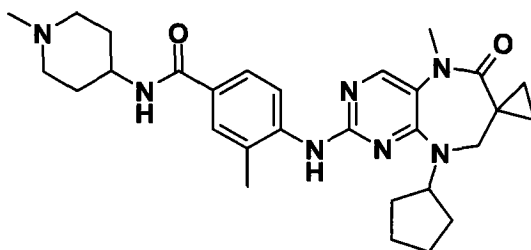
[0710] 将 0.0515g(0.000168 摩尔) 的 2- 氯 -9- 环戊基 -8,9- 二氢 -5- 甲基螺 [5H- 嘧

啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-6(7H)- 酮 (VII-53), 0.0283g (0.000183 摩尔) 的 4- 氨基 -3- 甲基苯甲酸, 1mL 乙醇, 4mL 水和 4 滴盐酸的混合物在回流下加热 17 小时。将混合物冷却, 并且通过过滤收集所形成的沉淀物, 得到 0.029g 的 4-[(9- 环戊基 -6, 7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-3- 甲基苯甲酸 (I-60), 为白色固体。

[0711] 实施例 63

[0712] 4-[(9- 环戊基 -6,7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-3- 甲基 -N-(1- 甲基 -4- 哌啶基) 苯甲酰胺 (I-61)

[0713]

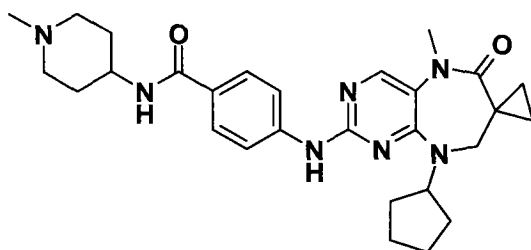


[0714] 向 0.0262g (0.000062 摩尔) 的 4-[(9- 环戊基 -6,7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-3- 甲基苯甲酸 (I-60) 在 3mL 二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入 0.0144g (0.000107 摩尔) 的 1- 羟基苯并三唑, 0.0365g (0.000096 摩尔) 的 1-[双 (二甲基氨基) 亚甲基]-1H- 苯并三唑鎓 3- 氧化物六氟磷酸盐和 0.07mL (0.000402 摩尔) 的乙基二异丙胺。将混合物搅拌 20 分钟然后加入 0.012g (0.0001 摩尔) 的 4- 氨基 -1- 甲基哌啶。将混合物再搅拌 2.5 小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并且依次用 1M 氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷 - 甲醇 (98 : 2-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.021g 的 4-[(9- 环戊基 -6,7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-3- 甲基 -N-(1- 甲基 -4- 哌啶基) 苯甲酰胺 (I-61)

[0715] 实施例 64

[0716] 4-[(9- 环戊基 -6,7,8,9- 四氢 -5- 甲基 -6- 氧代螺 [5H- 啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 草 -7,1' - 环丙烷]-2- 基) 氨基]-N-(1- 甲基 -4- 哌啶基) 苯甲酰胺 (I-62)

[0717]



[0718] 步骤 a

[0719] 将 0.0449g (0.000146 摩尔) 的 2- 氯 -9- 环戊基 -8,9- 二氢 -5- 甲基螺 [5H- 啶

啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-6(7H)-酮(VII-53), 0.0222g(0.00016摩尔)的4-氨基-苯甲酸, 0.8mL乙醇, 3.2mL水和3滴盐酸的混合物在回流下加热17小时。将混合物冷却, 并且通过过滤收集所形成的沉淀物, 得到0.029g的4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-苯甲酸(I-62a), 为白色固体。

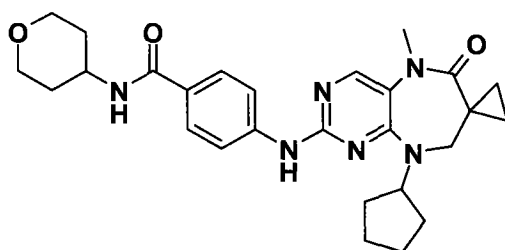
[0720] 步骤b

[0721] 向0.0275g(0.0000675摩尔)的4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-苯甲酸(I-62a)在3mL二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入0.0157g(0.000116摩尔)的1-羟基苯并三唑, 0.0396g(0.000104摩尔)的1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓3-氧化物六氟磷酸盐和0.07mL(0.000402摩尔)的乙基二异丙胺。将混合物搅拌20分钟然后加入0.0125g(0.00011摩尔)的4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物再搅拌2.5小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并且依次用1M氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(98:2-80:20)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到0.026g的4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺(I-62)。

[0722] 实施例65

[0723] 4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(I-63)

[0724]

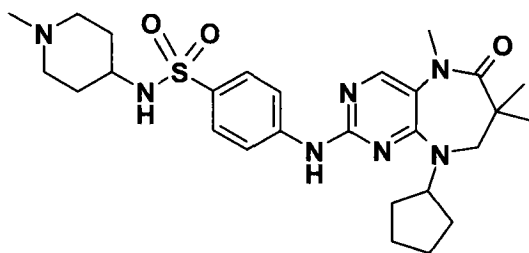


[0725] 向0.0189g(0.0000464摩尔)的4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-苯甲酸(I-62a)在3mL二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入0.011g(0.000082摩尔)的1-羟基苯并三唑, 0.0275g(0.000073摩尔)的1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓3-氧化物六氟磷酸盐和0.07mL(0.000402摩尔)的乙基二异丙胺。将混合物搅拌20分钟然后加入0.0125g(0.00011摩尔)的4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物再搅拌2.5小时然后减压浓缩。将残留物溶解在乙酸乙酯中, 并且依次用1M氢氧化钠、盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(98:2-80:20)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到0.0191g的4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-啉并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺(I-63)

[0726] 实施例 66

[0727] 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯磺酰胺 (I-64)

[0728]



[0729] 步骤 a

[0730] 向 0 度的 0.570g (0.00477 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶, 1.5mL 乙基二异丙胺和 20mL 二氯甲烷的溶液中加入 1.000g (0.00451 摩尔) 的 4-硝基苯磺酰氯。将混合物搅拌 1 小时然后用 100mL 乙酸乙酯稀释, 并且依次用 20mL 的饱和碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 用 20mL 的盐水洗涤 2 次, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并且减压浓缩, 得到 1.23g 的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯磺酰胺, 为黄色固体。将该材料不经进一步纯化地使用。

[0731] 步骤 b

[0732] 将 1.22g 的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯磺酰胺, 0.614g 的 10% 碳载钯催化剂和 140mL 四氢呋喃的混合物在 Paar 氢化器上于 40psi 的氢气气氛下振荡 18hrs。将得到的混合物通过 Celite 过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤板。将合并的滤液减压浓缩, 得到 1.00g 的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯磺酰胺, 为白色固体。

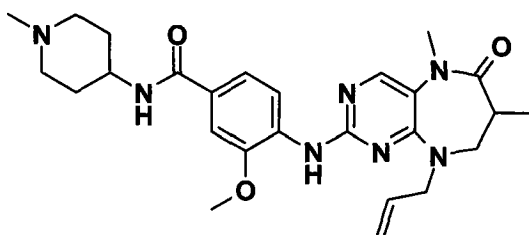
[0733] 步骤 c

[0734] 将 0.0203g (0.000066 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-5,7,7-三甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-38), 0.0207g (0.000077 摩尔) 的 N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-硝基-苯磺酰胺, 0.6mL 乙醇, 2.4mL 水和 2 滴盐酸的混合物在回流下加热 17hrs。将混合物置于 50mL 的乙酸乙酯中并且依次用 7mL 的 1M 氢氧化钠洗涤两次, 用 7mL 水洗涤两次和用 7mL 盐水洗涤。将有机层减压浓缩, 并且将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 95 : 5-80 : 20) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.0151g 的 4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯磺酰胺 (I-64), 为灰白色固体。

[0735] 实施例 67

[0736] (rac)-4-(9-烯丙基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-65)

[0737]



[0738] 步骤 a

[0739] 向 1.71g(0.010 摩尔)的 (rac)-2-甲基-3-(2-丙烯基氨基)-丙酸甲酯, 1.94g(0.010 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 50mL 乙酸乙酯和 25mL 水的混合物中加入 3.0g(0.030 摩尔)的碳酸氢钾。将混合物搅拌 3 小时, 然后用 50mL 乙酸乙酯和 50mL 水稀释。将水层用 100mL 的乙酸乙酯萃取。将有机层用 100mL 盐水洗涤, 合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-乙酸乙酯(100 : 0-97.5 : 2.5)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 2.55g 的 (rac)-3-[烯丙基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(IV-65), 为浅黄色油状物。

[0740] 步骤 b

[0741] 加入铁粉(2.55g, 45.7mmol)(MCB)

[0742] 向 2.55g(0.002 摩尔)的 (rac)-3-[烯丙基-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-氨基]-2-甲基-丙酸甲酯(IV-65)和 20mL 乙酸的溶液中加入 2.55g(0.0457g-原子)的铁粉。将混合物在 80 度加热 2 小时然后趁热通过 Celite 过滤。将滤饼用 100mL 的乙酸乙酯洗涤。将滤液依次用 100mL 水, 100mL 的 7.4M 氢氧化铵, 100mL 水和 100mL 盐水洗涤。将水层用 100mL 的乙酸乙酯回萃。将乙酸乙酯层合并, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物从二氯甲烷-己烷重结晶, 得到 1.40g 的 (rac)-9-烯丙基-2-氯-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-65), 为灰白色结晶固体。

[0743] 步骤 c

[0744] 向 0 度的 1.37g(0.00542 摩尔)的 (rac)-9-烯丙基-2-氯-7-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VI-65), 0.51mL(0.00813 摩尔)的碘甲烷和 15mL 的 N,N-二甲基-甲酰胺的混合物中加入 0.33g(0.00813 摩尔)的氢化钠的 60%油分散体。将混合物在 0 度搅拌 2 小时然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-60 : 40)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 1.45g 的 (rac)-9-烯丙基-2-氯-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-65)。HRMS(ES+)m/z : C₁₂H₁₅C₁N₄O+H[(M+H)⁺] 计算值 : 267.1007。实测 : 267.1007。

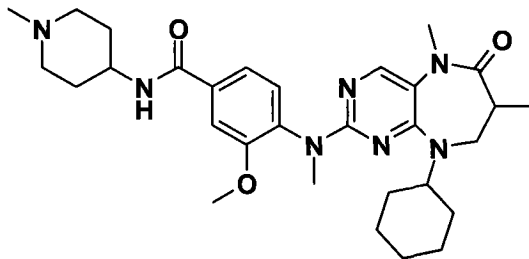
[0745] 步骤 d

[0746] 将 0.050g(0.00019 摩尔)的 (rac)-9-烯丙基-2-氯-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-65), 0.049g(0.00019 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 0.047g(0.00025 摩尔)的一水合对甲苯磺酸和 4.0mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 180 度加热 2 小时。将反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释, 并且用饱和碳酸氢钠溶液萃取 2 次。将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥和减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75 : 25)洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.047g 的 (rac)-4-(9-烯丙基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-65), 为白色固体。HRMS(ES+)m/z : C₂₆H₃₅N₇O₃+H[(M+H)⁺] 计算值 : 494.2874。实测 : 494.2878。

[0747] 实施例 68

[0748] (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-66)

[0749]



[0750] 将 0.10g(0.00032 摩尔)的 (rac)-2-氯-9-环己基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-19), 0.060g(0.00032 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯, 0.10g(0.00049 摩尔)的一水合对甲苯磺酸和 4mL 的 2-丙醇的溶液在微波反应器中于 150 度加热 1 小时。将反应混合物减压浓缩。将残留物用二氯甲烷稀释, 并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤两次。将水相用二氯甲烷萃取, 并且将合并的有机相用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-85 : 15%) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.14g 的 (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯, 为白色粉末。

[0751] 向 0 度的 0.170g(0.00037 摩尔)的 (rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸甲酯, 0.35mL(0.00056 摩尔)的碘甲烷和 10mL 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.024g 的氢化钠 (在矿物油中的 60%分散体)。将混合物在 0 度搅拌 2 小时然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取, 并且将合并的有机相依次用水和盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯 (30 : 70) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.170g 的 (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯, 为白色粉末。

[0752] 加入氢氧化钠水溶液 (2N, 1.0mL, 2mmol)。将 0.170g(0.00036 摩尔)的 (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯甲酸甲酯, 6mL 四氢呋喃, 2mL 甲醇和 1mL 的 2M 氢氧化钠的混合物在 75 度下加热 4 小时。将混合物在减压下浓缩, 然后与甲苯共沸并且减压浓缩。用乙酸乙酯研磨固体残留物。然后将固体悬浮在水中并且用 1M 盐酸处理至 pH = 4。在搅拌 30 分钟后, 将固体收集, 用水洗涤并且干燥, 得到 0.080g 的 (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯甲酸, 为白色粉末。

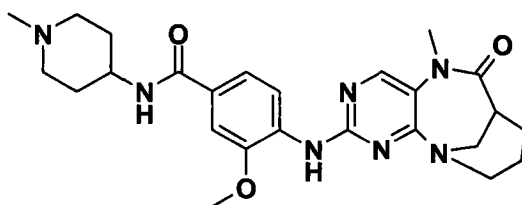
[0753] 向 0.058g(0.00013 摩尔)的 (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,

8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-苯甲酸, 0.054g(0.00014 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)-亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐和 3mL 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.030mL(0.00019 摩尔)的乙基二异丙胺。将混合物在室温搅拌 30 分钟然后加入 0.022g(0.00019 摩尔)的 4-氨基-1-甲基-哌啶。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(100 : 0-75-25)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.070g 的 (rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^葎-2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-66),为白色粉末。HRMS(ES⁺)m/z :C₃₀H₄₃N₇O₃+H⁺ [(M+H)⁺] 计算值 :550.3500。实测 :550.3504。

[0754] 实施例 69

[0755] (rac)-3-甲氧基-4-(8-甲基-9-氧代-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0^{*}2,7^{*}]-十四-2,4,6-三烯-4-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-67)

[0756]



[0757] 步骤 a

[0758] 向 5 度的 3.16g(0.02 摩尔)的哌啶-3-羧酸乙酯, 3.71g(0.019 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶和 60mL 乙醚的溶液,在 25 分钟内加入 4g(0.04 摩尔)的碳酸氢钾在 40mL 水中的溶液。将混合物再搅拌 1 小时,然后用乙酸乙酯萃取,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯(100 : 0-88 : 12)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 3.99g 的 (rac)-1-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(IV-67)。

[0759] 步骤 b

[0760] 向冰冷却的 1g(0.0032 摩尔)的 (rac)-1-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(IV-67), 1.96mL 的三氟乙酸和 15mL 乙酸乙酯的混合物中加入 2.76g(0.02 摩尔)的二水合氯化亚锡。将混合物在环境温度搅拌过夜。通过加入 15%氢氧化钠溶液使混合物变成碱性(pH 14)。将混合物用乙酸乙酯萃取,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.086g 的 (rac)-1-(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(V-67)。

[0761] 步骤 c

[0762] 将 0.114g(0.0004 摩尔)的 (rac)-1-(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸乙酯(V-67), 1mL 的四氢呋喃和 1mL 的 1M 氢氧化钠的溶液在环境温度搅拌 3 小时。通过加入 1M 盐酸将混合物酸化至 pH = 3。将混合物用乙酸乙酯萃取,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.0812g 的 (rac)-1-(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-哌啶-3-羧酸。将该中间体与 0.13g(0.00034 摩尔)的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐, 0.058g(0.00057mol) 的三乙胺和 2mL 二氯甲烷一起

在环境温度搅拌过夜。将混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到0.075g的(rac)-4-氯-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0*2,7*]十四-2,4,6-三烯-9-酮(VI-67)。

[0763] 步骤 d

[0764] 将0.075g(0.00032摩尔)的(rac)-4-氯-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0*2,7*]十四-2,4,6-三烯-9-酮(VI-67),0.8mL的二甲基甲酰胺,0.17g(0.0005摩尔)的碳酸铯和0.055g(0.0004摩尔)的碘甲烷的混合物在环境温度搅拌2小时然后减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到(rac)-4-氯-8-甲基-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0*2,7*]十四-2,4,6-三烯-9-酮(VII-67),将其直接用于下一步骤。

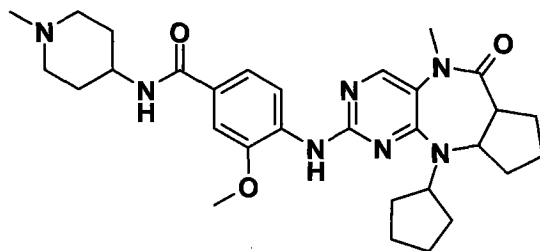
[0765] 步骤 e

[0766] 将前述步骤中获得的(rac)-4-氯-8-甲基-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0*2,7*]十四-2,4,6-三烯-9-酮(VII-67),1mL的异丙醇,0.06g的一水合对甲苯磺酸和0.050g(0.00019摩尔)的4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺的混合物在微波反应器中于200度加热33分钟。通过用乙腈-水梯度(10:90-100:0)洗脱的C18反相硅胶色谱纯化残留物,得到0.023g的(rac)-3-甲氧基-4-(8-甲基-9-氧代-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0*2,7*]十四-2,4,6-三烯-4-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-67)。

[0767] 实施例 70

[0768] (rac)-4-(4-环戊基-9-甲基-10-氧代-1,2,3,3a,4,9,10,10a-八氢-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萘-6-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-68)

[0769]



[0770] 步骤 a

[0771] 向冰冷却的9.56g(0.045摩尔)的(rac)-2-环戊基氨基-环戊烷羧酸甲酯和200mL乙酸乙酯的溶液中加入9.5g(0.0475摩尔)的2,4-二氯-5-硝基-嘧啶和9.6g(0.113摩尔)的碳酸氢钠。将混合物在65度加热过夜,然后冷却并且用水洗涤,将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的乙酸乙酯层依次用水、然后盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用己烷-乙酸乙酯(100:0-80:20)洗脱的硅胶色谱纯化,得到11.4g的(rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-环戊烷羧酸甲酯(IV-68)。

[0772] 步骤 b

[0773] 将5.7g(0.015摩尔)的(rac)-2-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-环戊烷羧酸甲酯(IV-68),约0.18g的10%碳载钯催化剂和150mL乙酸乙酯的混合物

在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收停止。然后将混合物通过 Celite 垫过滤,并且减压浓缩,得到 (rac)-2-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-环戊烷羧酸甲酯 (V-68) 和 (rac)-6-氯-4-环戊基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-10-酮 (VI-68) 的混合物。将残留物在二氯甲烷中浆液化,并且通过抽吸过滤收集固体 (0.68g, VI-68)。将滤液减压浓缩并且通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-60 : 40) 洗脱的硅胶色谱纯化,得到 1.33g 的 (rac)-2-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-环戊烷羧酸甲酯 (V-68) 和 2.16g 的 (rac)-6-氯-4-环戊基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-10-酮 (VI-68)。

[0774] 步骤 c

[0775] 将 150mL 乙醇,3.0mL 乙酸和来自前述步骤的 2.85g (0.0084 摩尔) 的 (rac)-2-[(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-环戊烷羧酸甲酯 (V-68) (与来自单独实验的材料合并) 的混合物在回流下加热过夜然后减压浓缩,得到 2.49g 的 (rac)-6-氯-4-环戊基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-10-酮 (VI-68),将其不经进一步纯化地使用。

[0776] 步骤 d

[0777] 向 0.68g (0.0022 摩尔) 的 (rac)-6-氯-4-环戊基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-10-酮 (VI-68),20mL 的二甲基甲酰胺和 1.83g (0.0056 摩尔) 的碳酸铯的混合物中加入 1.254g (0.0088 摩尔) 的碘甲烷。将混合物搅拌 20 分钟,然后用乙酸乙酯和水稀释。将水层用乙酸乙酯萃取两次,并且将合并的乙酸乙酯层依次用水、然后用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.580g 的 (rac)-6-氯-4-环戊基-9-甲基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂苯并[f]萹-10-酮 (VII-68),将其不经进一步纯化地用于下一步骤。

[0778] 步骤 e

[0779] 将 0.580g (0.0018 摩尔) 的 (rac)-6-氯-4-环戊基-9-甲基-2,3,3a,4,9,10a-六氢-1H-4,5,7,9-四氮杂苯并[f]萹-10-酮 (VII-68),0.372g (0.0022 摩尔) 的 4-氨基-3-甲氧基苯甲酸,36.97mL 乙醇和 0.468mL 盐酸的混合物在回流下加热过夜。加入另外的乙醇和盐酸,并且将混合物在回流下加热过夜。然后将混合物冷却,加入氢氧化钠溶液使其成为碱性以溶解固体,转移到含有乙酸乙酯的分液漏斗。将水层用乙酸乙酯新的两次,两次,然后通过加入 1M 盐酸而酸化。将酸化的水层用乙酸乙酯萃取两次,并且将这些萃取物合并,依次用水然后用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩,得到 0.277g 的 (rac)-4-(4-环戊基-9-甲基-10-氧代-1,2,3,3a,4,9,10,10a-八氢-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-6-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸,将其不经进一步纯化地用于下一步骤。

[0780] 步骤 f

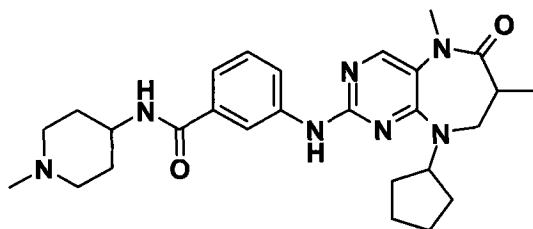
[0781] 向 0.277g (0.00061 摩尔) 的 (rac)-4-(4-环戊基-9-甲基-10-氧代-1,2,3,3a,4,9,10,10a-八氢-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萹-6-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸,0.129g (0.00092 摩尔) 的 1-羟基-1H-苯并三唑,0.505g (0.00092 摩尔) 的苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐,0.404g (0.00306 摩尔) 的乙基二异丙胺和 40mL 的二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.150g (0.00092 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基哌啶。将混合物在室温搅拌过夜,然后用水稀释,并且用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的乙酸乙酯萃取物

依次用水然后用盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用乙腈-0.004M 乙酸铵水溶液梯度洗脱的硅胶色谱纯化 (Waters X-terra 柱),得到 0.070g 的 (rac)-4-(4-环戊基-9-甲基-10-氧代-1,2,3,3a,4,9,10,10a-八氢-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]藜-6-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-68),为白色固体。

[0782] 实施例 71

[0783] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-69)

[0784]

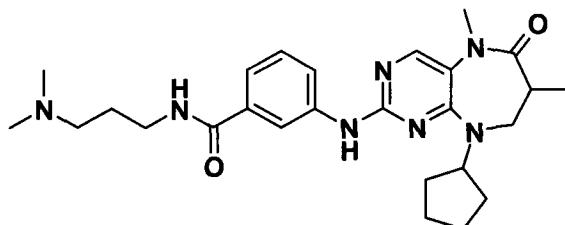


[0785] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-6-酮 (VII-1) 制备。

[0786] 实施例 72

[0787] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺 (I-70)

[0788]

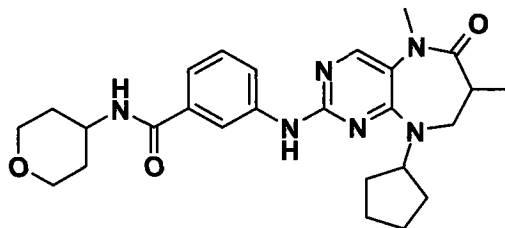


[0789] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-6-酮 (VII-1) 制备。

[0790] 实施例 73

[0791] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-2-基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺 (I-71)

[0792]

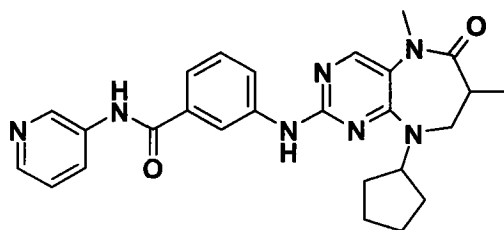


[0793] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂藜-6-酮 (VII-1) 制备。

[0794] 实施例 74

[0795] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺 (I-72)

[0796]

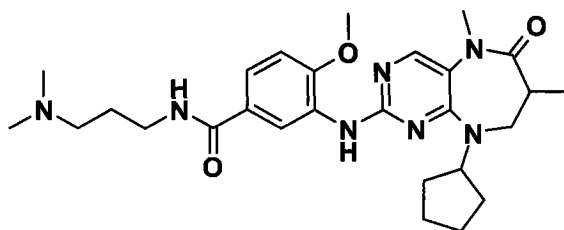


[0797] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0798] 实施例 75

[0799] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺 (I-73)

[0800]

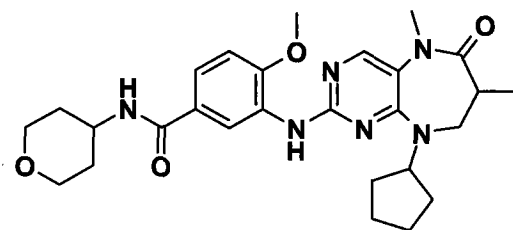


[0801] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0802] 实施例 76

[0803] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-4-甲氧基-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺 (I-74)

[0804]

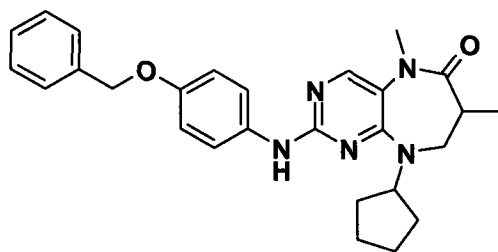


[0805] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0806] 实施例 77

[0807] (rac)-2-(4-苄基氧基-苯基氨基)-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (I-75)

[0808]

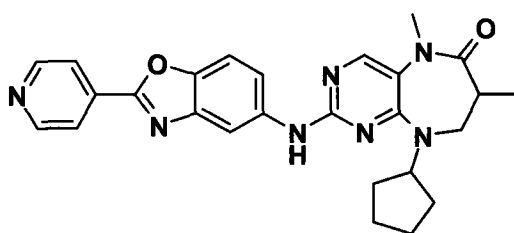


[0809] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0810] 实施例 78

[0811] (rac)-9-环戊基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (I-76)

[0812]

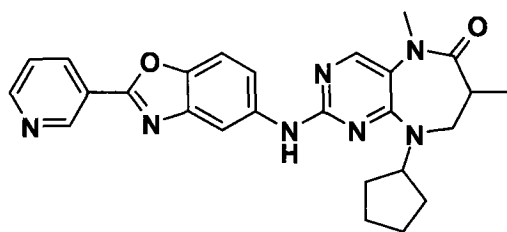


[0813] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0814] 实施例 79

[0815] (rac)-9-环戊基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-3-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (I-77)

[0816]

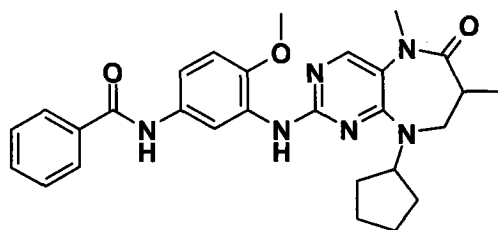


[0817] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0818] 实施例 80

[0819] (rac)-N-[3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-4-甲氧基-苯基]-苯甲酰胺 (I-78)

[0820]

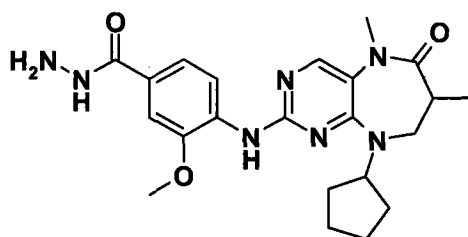


[0821] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-6-酮(VII-1)制备。

[0822] 实施例 81

[0823] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸酰胺(I-79)

[0824]

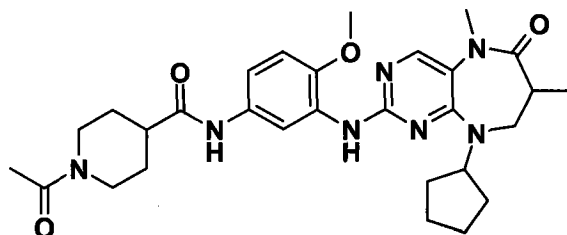


[0825] 向 0.45g (0.00106 摩尔) 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-1), 0.47g (0.00124 摩尔) 的 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐和 8mL 的 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中加入 0.29mL (0.00166 摩尔) 的乙基二异丙胺。将混合物在室温搅拌 30 分钟,然后加入 0.10mL (0.0032 摩尔) 的无水肼。将混合物在室温搅拌 3 小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相依次用水和盐水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。将残留物通过用二氯甲烷-甲醇(95 : 5)洗脱的硅胶色谱纯化,得到 0.50g 的 (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸酰胺(I-79),为白色固体。HRMS(ES⁺)m/z :C₂₂H₂₉N₇O₃+H⁺[(M+H)⁺] 计算值: 440.2405。实测:440.2405。

[0826] 实施例 82

[0827] (rac)-1-乙酰基-哌啶-4-羧酸[3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-4-甲氧基-苯基]-酰胺(I-80)

[0828]

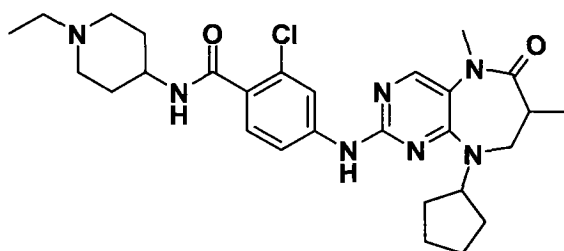


[0829] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-6-酮(VII-1)制备。

[0830] 实施例 83

[0831] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-81)

[0832]

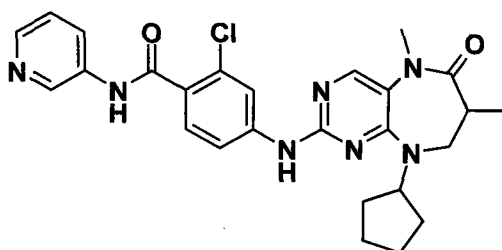


[0833] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0834] 实施例 84

[0835] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺 (I-82)

[0836]

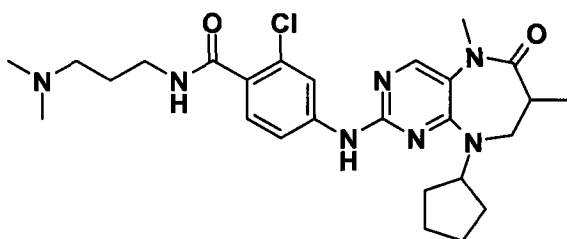


[0837] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0838] 实施例 85

[0839] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺 (I-83)

[0840]

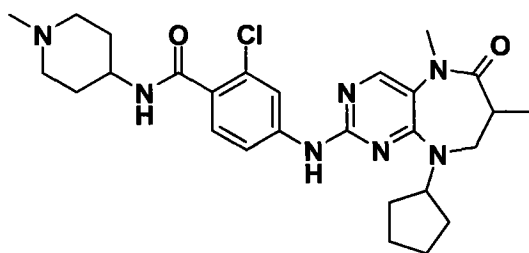


[0841] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮 (VII-1) 制备。

[0842] 实施例 86

[0843] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-84)

[0844]

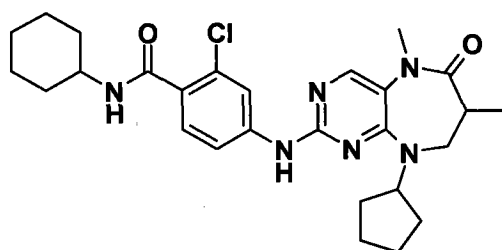


[0845] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0846] 实施例 87

[0847] (rac)-2-氯-N-环己基-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-苯甲酰胺 (I-85)

[0848]

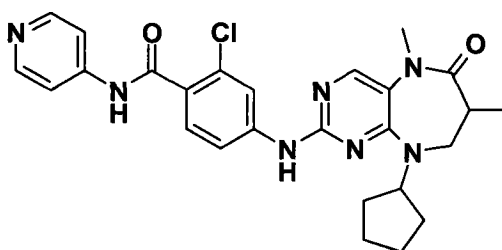


[0849] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0850] 实施例 88

[0851] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺 (I-86)

[0852]

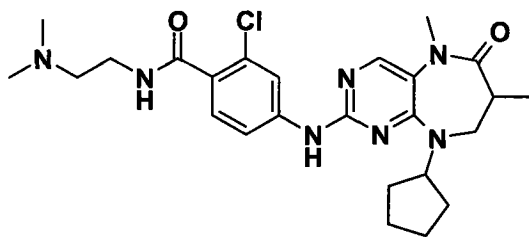


[0853] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮 (VII-1) 制备。

[0854] 实施例 89

[0855] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺 (I-87)

[0856]

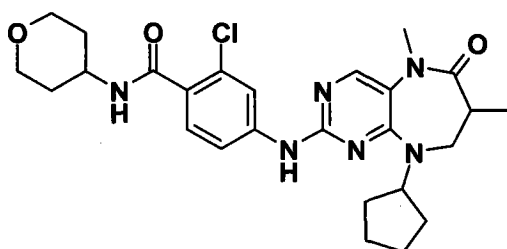


[0857] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-6-酮(VII-1)制备。

[0858] 实施例 90

[0859] (rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺(I-88)

[0860]

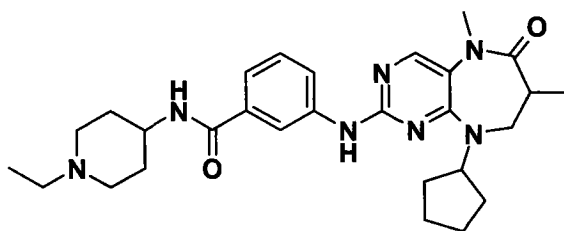


[0861] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-6-酮(VII-1)制备。

[0862] 实施例 91

[0863] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-89)

[0864]

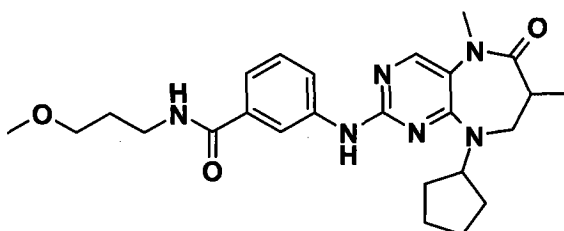


[0865] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-6-酮(VII-1)制备。

[0866] 实施例 92

[0867] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂⁷草-2-基氨基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺(I-90)

[0868]

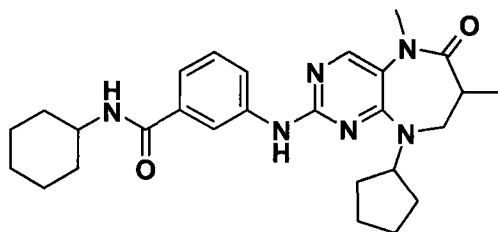


[0869] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-1)制备。

[0870] 实施例 93

[0871] (rac)-N-环己基-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-苯甲酰胺(I-91)

[0872]

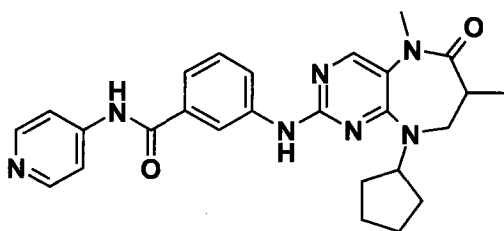


[0873] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-1)制备。

[0874] 实施例 94

[0875] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺(I-92)

[0876]

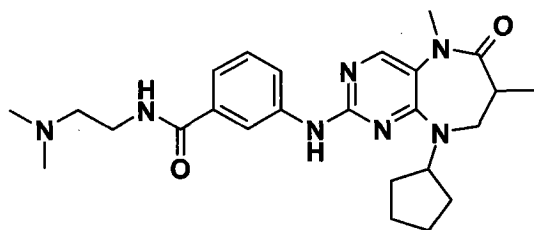


[0877] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-1)制备。

[0878] 实施例 95

[0879] (rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺(I-93)

[0880]



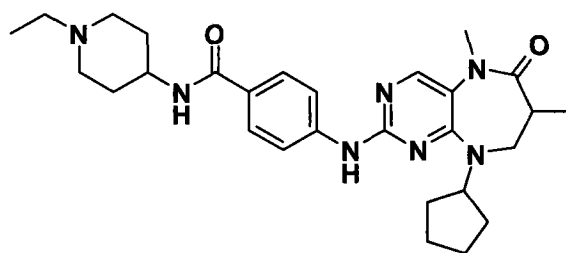
[0881] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式,由 (rac)-2-氯-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂^草-6-酮(VII-1)制备。

[0882] 实施例 96

[0883] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b]

[1,4] 二氮杂 䆑 -2- 基氨基)-N-(1- 乙基 - 哌啶 -4- 基)- 苯甲酰胺 (I-94)

[0884]

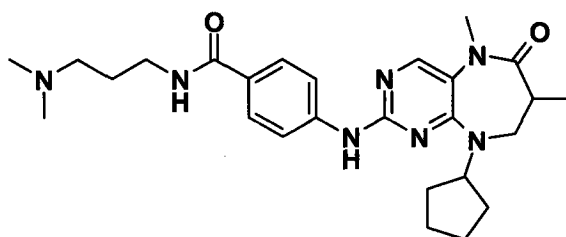


[0885] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0886] 实施例 97

[0887] (rac)-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2- 基氨基)-N-(3- 二甲基氨基 - 丙基)- 苯甲酰胺 (I-95)

[0888]

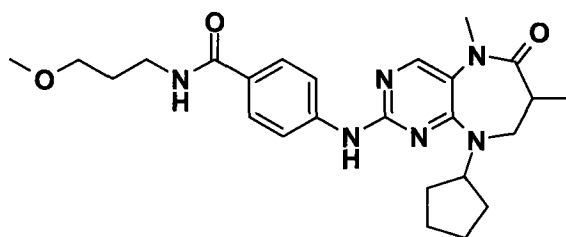


[0889] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0890] 实施例 98

[0891] (rac)-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2- 基氨基)-N-(3- 甲氧基 - 丙基)- 苯甲酰胺 (I-96)

[0892]

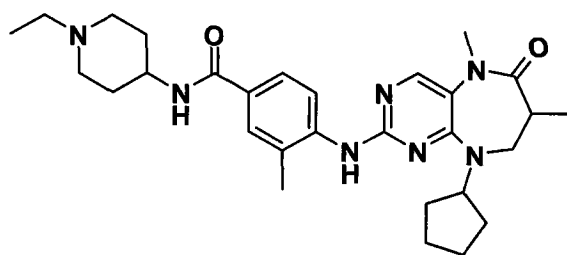


[0893] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0894] 实施例 99

[0895] (rac)-4-(9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -6- 氧代 -6,7,8,9- 四氢 -5H- 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 䆑 -2- 基氨基)-N-(1- 乙基 - 哌啶 -4- 基)-3- 甲基 - 苯甲酰胺 (I-97)

[0896]

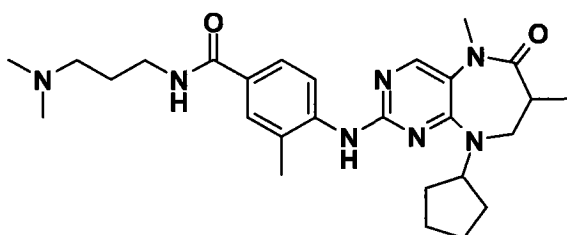


[0897] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0898] 实施例 100

[0899] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂䓬-2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺 (I-98)

[0900]

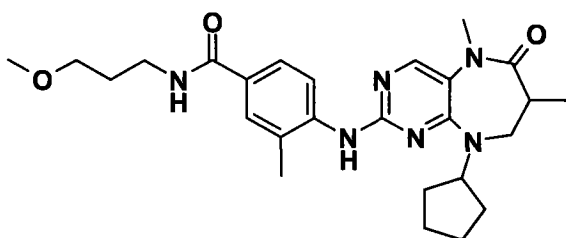


[0901] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0902] 实施例 101

[0903] (rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂䓬-2-基氨基)-N-(3-甲氧基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺 (I-99)

[0904]

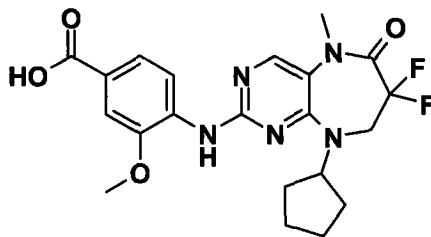


[0905] 以与实施例 3 中描述的方法类似的方式, 由 (rac)-2- 氯 -9- 环戊基 -5,7- 二甲基 -5,7,8,9- 四氢 - 嘧啶并 [4,5-b] [1,4] 二氮杂 葎 -6- 酮 (VII-1) 制备。

[0906] 实施例 102

[0907] 4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-100)

[0908]



[0909] 步驟 a

[0910] 将 3.6g(0.016 摩尔)的 3-环戊基氨基-2,2-二氟-丙酸乙酯在 3mL 乙酸乙酯中的溶液在 5 分钟内加入到冷却的(0 度)的 3.2g(0.016 摩尔)的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶,5.47g(0.064 摩尔)的碳酸氢钠和 36mL 乙酸乙酯的混合物中。除去冷却浴,并且将混合物在室温搅拌 17 小时。加入活性炭,并且在短暂搅拌后,将混合物通过 Celite 垫过滤,用乙酸乙酯洗涤滤板。将滤液减压浓缩,得到 6.29g 的 3-[(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二氟-丙酸乙酯(IV-100),为黄色稠油,其含有小部分的区域异构体。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0911] 步骤 b

[0912] 向 6.16g(0.016 摩尔)的 3-[(2-氯-5-硝基-噻啉-4-基)-环戊基-氨基]-2,2-二氟-丙酸甲酯(IV-100)在 120mL 乙酸中的溶液加入 6.0g(0.11g-原子)的铁粉。将混合物加热到 80 度 2 小时然后趁热过滤。向滤液中加入水和乙酸乙酯,并且将混合物搅拌 10 分钟然后过滤。分离各层。将有机层依次用氢氧化铵和水洗涤,通过无水硫酸镁干燥,过滤并且减压浓缩。残留物用乙酸乙酯和己烷重结晶,得到 2.94g 的 2-氯-9-环戊基-7,7-二氟-5,7,8,9-四氢-噻啉并[4,5-b][1,4]二氮杂 䄁 -6-酮(VI-100)。

[0913] 步驟 C

[0914] 向 1.4g(0.0046 摩尔) 的 2-氯-9-环戊基-7,7-二氟-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 䄂 -6-酮 (VI-100) 在 30mL 二甲基甲酰胺中的溶液加入 2.27g(0.0069 摩尔) 的碳酸铯,接着加入 0.87mL(0.014 摩尔) 的碘甲烷。在搅拌 4 小时后,将混合物过滤然后减压浓缩。向残留物中加入冰水,得到沉淀物。通过过滤收集固体,用水洗涤并且真空干燥,得到 1.37g 的 2-氯-9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 䄂 -6-酮 (VII-100),为白色固体。

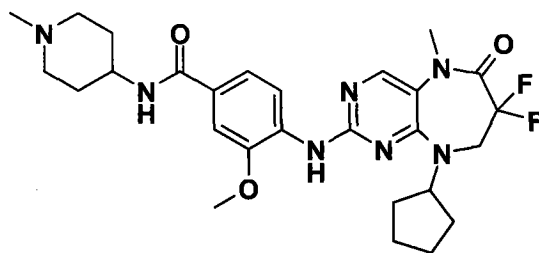
[0915] 步骤 d

[0916] 将 1.0g(0.0032 摩尔)的 2-氯-9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-6-酮(VII-100)和 0.63g(0.0038 摩尔)的 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸在 76mL 乙醇-水-盐酸(20 : 80 : 1)中的混合物在回流下加热 18 小时,然后冷却并且部分减压浓缩。将得到的固体通过过滤收集,用水洗涤并且干燥,得到 0.92g 粗制的 4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂**草**-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸(I-100),将其不经进一步纯化地用于随后的步骤。

[0917] 实施例 103

[0918] 4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 $\overline{\text{葸}}$ -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-101)

[0919]

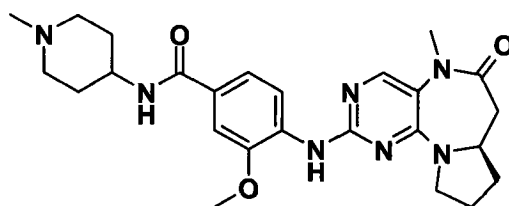


[0920] 向 0.10g (0.00022 摩尔) 的 4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺 (I-100), 0.16mL (0.00090 摩尔) 的乙基二异丙胺和 0.028g (0.00025 摩尔) 的 4-氨基-1-甲基-哌啶在 3.0mL 二甲基甲酰胺中的混合物加入 0.11g (0.00025 摩尔) 的 1-(二-1-吡咯烷基亚甲基)-1H-苯并三唑鎓 3-氧化物六氟磷酸盐。将混合物在室温搅拌 1 小时, 然后用 10mL 的冰水稀释。将得到的固体通过过滤收集, 用饱和碳酸钠和水洗涤, 并且真空干燥。通过用二氯甲烷-甲醇 (100 : 0-90 : 10) 洗脱的硅胶色谱纯化, 得到 0.057g 的 4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂萘-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺, 为白色固体 (I-101)。

[0921] 实施例 104

[0922] (3R)-3-甲氧基-4-(6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (I-102)

[0923]



[0924] 步骤 a

[0925] 在 0 度, 向 2.0g (0.012 摩尔) 的 D-β-同型脯氨酸盐酸盐在 20mL 甲醇中的溶液中缓慢加入 1.8mL (0.024 摩尔) 的亚硫酸二氯。将混合物搅拌过夜, 然后减压浓缩。将固体在乙醚中浆液化, 并且通过过滤收集, 得到 2.2g 的 (2R)-吡咯烷-2-基-乙酸甲酯盐酸盐, 为白色固体。将 2.2g (0.012 摩尔) 的 (2R)-吡咯烷-2-基-乙酸甲酯盐酸盐在 3mL 氯仿中的溶液在 5 分钟内加入到冷却的 (0 度) 2.34g (0.012 摩尔) 的 2,4-二氯-5-硝基-嘧啶, 5.1g (0.060 摩尔) 的碳酸氢钠和 25mL 乙酸乙酯的混合物中。除去冷却浴, 并且将混合物在室温搅拌 17 小时。加入活性炭, 并且在短暂搅拌后, 将混合物通过 Celite 垫过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤板。将滤液减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯 (100 : 0-70 : 30) 洗脱的硅胶色谱纯化残留物, 得到 3.3g 的 [(R)-1-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-吡咯烷-2-基]-乙酸甲酯 (IV-102), 为黄色稠油。

[0926] 步骤 b

[0927] 将在 150mL 乙酸乙酯中的 3.3g (0.011 摩尔) 的 [(R)-1-(2-氯-5-硝基-嘧啶-4-基)-吡咯烷-2-基]-乙酸甲酯 (IV-102) 和 0.8g 的 10% 碳载钯催化剂的混合物在氢气气氛下搅拌直至氢气吸收完成。将混合物通过 Celite 垫过滤, 用二氯甲烷洗涤滤板。

将滤液减压浓缩,得到[(R)-1-(5-氨基-2-氯-嘧啶-4-基)-吡咯烷-2-基]-乙酸甲酯(V-102),其同样含有少量的(R)-9-氯-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮。将该材料不经进一步纯化地直接用于下一步骤。

[0928] 步骤 c

[0929] 将150mL乙醇,2.5mL乙酸和在前述步骤中制备的(R)-9-氯-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮(V-102)的混合物在回流下加热过夜,然后减压浓缩。将残留物置于二氯甲烷中,并且依次用10%碳酸氢钠溶液、然后用水洗涤,并且在无水硫酸钠上干燥。将混合物过滤然后减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(40:60-0:100)洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到0.45g的固体形式的(R)-9-氯-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮(VI-102)。

[0930] 步骤 d

[0931] 向0.4g(0.0017摩尔)的(R)-9-氯-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮(VI-102)在10mL二甲基甲酰胺中的溶液中加入1.1g(0.0034摩尔)的碳酸铯,接着加入0.32mL(0.0051摩尔)的碘甲烷。在搅拌过夜后,将混合物过滤,并且将滤液减压浓缩。通过用己烷-乙酸乙酯(40:60-0:100)洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到0.35g的(R)-9-氯-6-甲基-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮(VII-102),为淡黄色固体。

[0932] 步骤 e

[0933] 将0.15g(0.0006摩尔)的(R)-9-氯-6-甲基-2,3,3a,4-四氢-1H,6H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]萘-5-酮(VII-102)和0.11g(0.00066摩尔)的4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸(Aldrich)在15mL乙醇-水-盐酸(20:80:1)中的混合物用微波于160度加热40分钟,然后减压浓缩。将残留物冻干,得到粗制的3-甲氧基-4-((R)-6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-苯甲酸(I-102a),为淡黄色固体,将其不经进一步纯化地用于随后的步骤。

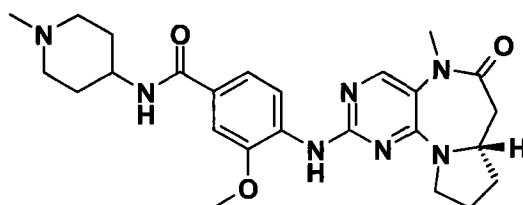
[0934] 步骤 f

[0935] 向3-甲氧基-4-((R)-6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-苯甲酸(I-102a),0.32mL(0.0018摩尔)的乙基二异丙胺和0.082g(0.00072摩尔)的4-氨基-1-甲基-哌啶在3.0mL二甲基甲酰胺中的混合物中加入0.31g(0.00072摩尔)的1-(二-1-吡咯烷基亚甲基)-1H-苯并三唑鎓3-氧化物六氟磷酸盐,将混合物在室温搅拌3小时,然后用饱和碳酸钠稀释。将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤并且减压浓缩。通过用二氯甲烷-甲醇(100:0-60:40)洗脱的硅胶色谱纯化残留物,得到0.060g的3-甲氧基-4-((R)-6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-102)。

[0936] 实施例 105

[0937] (3S)-3-甲氧基-4-(6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺(I-103)

[0938]



[0939] 根据实施例 104 所述的方法,由 L-β-同型脯氨酸制备。

[0940] 生化特性试验

[0941] 从 Sf9 昆虫细胞纯化全长的活性 GST-PLK1,并且从 E. coli. 纯化全长 GST-p53。抗-磷酸 p53 抗体获自 Cell Signaling Technology。钨-缀合抗-兔抗体获自 PerkinElmer Life and Analytical Sciences。APC-缀合抗-GST 抗体获自 Prozyme。

[0942] 为了试验本发明的化合物,加入在 DMSO 中的 2 微升测试化合物 (0.6nM-4mM) 或用于对照孔的普通 DMSO、38 微升 20mM HEPES pH 7, 50mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.5mM TCEP, 0.1mM 原钒酸钠, 0.1mg/mL BSA 和 0.05% Triton X-100 (激酶试验缓冲液)。将 8 微升的化合物溶液加入到 384-孔黑微量滴定板上,接着加入 6 微升在激酶试验缓冲液中的 GST-p53 (17ug/mL) 和 ATP (333uM)。然后加入 6 微升在激酶试验缓冲液中的 GST-PLK1 (3ug/mL), 并且将溶液在 37°C 温育 35 分钟。用 6 微升含 43mMEDTA 的溶液终止反应,加入在 20mM HEPES pH 7, 50mM NaCl 和 0.5 mg/mL BSA (抗体结合缓冲液) 中 1 : 600 稀释的抗-磷酸-p53 抗体, 并且将溶液在 37°C 温育 30 分钟。然后加入 6 微升含 9nM 钨-缀合抗-兔抗体的溶液和在抗体结合缓冲液中的 120nM APC-缀合抗-GST 抗体,将混合物在室温温育 1.5 小时。在 PerkinElmer Life and Analytical Sciences 的 Envision 读出器上读出 HTRF 信号。对应的 IC₅₀ 范围是 :A < 500nM ;B 500-5000nM ;C > 5000nM ;N. D. 未测定)

[0943] 表 1

[0944]

实施 例	cpd	MW	MH+/z	IC ₅₀ nM	名称
1	I-1	425.49	426	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
2	I-2	521.67	522	A	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
4	I-2a	521.67	522	A	7R-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
4	I-2b	521.67	522	A	7S-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
5	I-3	425.49	426	B	(rac)- 4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
6	I-4	521.67	522	A	(rac)- 4-(9-环戊基-5,8-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² 基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0945]

7	I-5	395.47	396	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-苯甲酸
8	I-6	491.64	492	A	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
9	I-7	409.49	410	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲基-苯甲酸
10	I-8	505.67	506	A	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
11	I-9	597.77	598	A	(rac)-N-(1-苄基-哌啶-4-基)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺
12	I-10	411.46	412	N.D.	4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
13	I-11	507.64	508	A	4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
14	I-12	439.52	440	N.D.	(rac)- 4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
15	I-13	535.70	536	A	(rac)-4-(9-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0946]

16	I-14	453.55	454	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
17	I-15	549.72	550	B	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二乙基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
18	I-16	453.55	454	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
19	I-17	549.72	550	B	(rac)-4-(9-环戊基-5-甲基-6-氧代-7-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
20	I-18	521.67	522	B	(rac)-4-(9-环己基-7-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
21	I-19	535.70	536	A	(rac)-4-(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
22	I-20	521.67	522	A	4-(9-环己基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
23	I-21	493.61	494	B	4-(9-环戊基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
24	I-22	529.65	530	B	4-(9-苄基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0947]

25	I-23	397.44	398	N.D.	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
26	I-24	493.61	494	A	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
27	I-25	353.43	354	C	9-环丁基-2-(2-甲氧基-苯基氨基)-5-甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮
28	I-26	483.58	484	C	(rac)-9-环己基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮
29	I-27	523.68	524	B	(rac)-4-[5,7-二甲基-9-(3-甲基-丁基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
30	I-28	486.58	487	C	4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺
31	I-29	507.64	508	B	4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
32	I-30	452.56	453	C	4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-丙基-苯甲酰胺
33	I-31	480.57	481	C	9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(吗啉-4-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮

[0948]

34	I-32	478.60	479	C	9-环己基-2-[2-甲氧基-4-(哌啶-1-羰基)-苯基氨基]-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-6-酮
35	I-33	494.60	495	C	4-(9-环己基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺
36	I-34	396.45	397	B	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酰胺
36	I-35	424.51	425	C	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺
38	I-36	504.60	505	A	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-3-甲氧基-苯甲酰胺
39	I-37	473.54	474	A	4-(9-环丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺
40	I-38	439.52	440		4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸
41	I-39	535.70	536	A	4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
42	I-40	497.60	498	B	3-甲氧基-4-[9-(2-甲氧基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0949]

43	I-41	535.70	536	A	(rac)-4-(9-环戊基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
44	I-42	543.67	544	B	(rac)-4-(9-苄基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
45	I-43	481.60	482	A	4-(9-异丙基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
46	I-44	495.63	496	A	4-(9-丁基-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
47	I-45	537.67	538	A	(rac)-4-[5,7-二甲基-6-氧代-9-(四氢-吡喃-4-基)-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
48	I-46	507.64	508	A	(rac)-4-(9-环丙基-5,7,8-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
49	I-47	487.57	488	B	(rac)-N-[5-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-2-羟基-苯基]-烟酰胺
50	I-48	487.57	488	B	(rac)-N-[5-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基)-2-羟基-苯基]-异烟酰胺
51	I-49	551.69	552	B	(rac)-4-[9-环戊基-7-(2-羟基-乙基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ² -基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0950]

52	I-50	505.67	506	A	4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
53	I-51	529.65	530	B	(rac)-4-(5,7-二甲基-6-氧代-9-苯基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
54	I-52	507.64	508	A	(rac)-4-(9-环丁基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
55	I-53	437.50	438	N.D.	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基苯甲酸
56	I-54	533.68	534	A	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺
57	I-55	535.70	536	A	(rac)-4-(9-环戊基甲基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
58	I-56	519.70	520	A	4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
59	I-57	521.67	522	A	(rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(2-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0951]

60	I-58	521.67	522	A	(rac)-3-甲氧基-4-[5-甲基-9-(3-甲基-环戊基)-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基]-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
61	I-59	535.70	536	A	4-[9-(2,2-二甲基-环戊基)-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
62	I-60	421.50	422	N.D.	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲基苯甲酸
63	I-61	517.68	518	A	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-3-甲基-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺
64	I-62	503.65	504	A	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(1-甲基-4-哌啶基)苯甲酰胺
65	I-63	490.61	491	A	4-[(9-环戊基-6,7,8,9-四氢-5-甲基-6-氧代螺[5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -7,1'-环丙烷]-2-基)氨基]-N-(四氢吡喃-4-基)苯甲酰胺
66	I-64	541.72	542	B	4-(9-环戊基-5,7,7-三甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯磺酰胺
67	I-65	493.61	494	A	(rac)-4-(9-烯丙基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺

[0952]

68	I-66	549.72	550	C	(rac)-4-[(9-环己基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基)-甲基-氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
69	I-67	479.59	480	C	(rac)-3-甲氧基-4-(8-甲基-9-氧代-1,3,5,8-四氮杂-三环[8.3.1.0 ^{2,7}] [*] 十四-2,4,6-三烯-4-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
70	I-68	547.71	548	A	(rac)-4-(4-环戊基-9-甲基-10-氧代-1,2,3,3a,4,9,10,10a-八氢-4,5,7,9-四氮杂-苯并[f]萘-6-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
71	I-69	491.64	492	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
72	I-70	479.63	480	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺
73	I-71	478.60	479	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺
74	I-72	471.57	472	A	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺
75	I-73	509.67	510	A	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲氧基-苯甲酰胺

[0953]

76	I-74	508.63	509	A	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-4-甲氧基-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺
77	I-75	457.58	458	C	(rac)-2-(4-苄基氧基-苯基氨基)-9-环戊基-5,7-二甲基-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮
78	I-76	469.55	470	C	(rac)-9-环戊基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-4-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮
79	I-77	469.55	470	C	(rac)-9-环戊基-5,7-二甲基-2-(2-吡啶-3-基-苯并噁唑-5-基氨基)-5,7,8,9-四氢-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -6-酮
80	I-78	500.61	501	B	(rac)-N-[3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-4-甲氧基-苯基]-苯甲酰胺
81	I-79	439.52	440	A	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸酐
82	I-80	549.68	550	B	(rac)-1-乙酰基-哌啶-4-羧酸 [3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-4-甲氧基-苯基]-酰胺
83	I-81	540.11	540	B	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
84	I-82	506.01	506	C	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺

[0954]

85	I-83	514.08	514	B	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺
86	I-84	526.09	526	A	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
87	I-85	511.07	511	C	(rac)-2-氯-N-环己基-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-苯甲酰胺
88	I-86	506.01	506	C	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺
89	I-87	500.05	500	B	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺
90	I-88	513.04	513	B	(rac)-2-氯-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(四氢-吡喃-4-基)-苯甲酰胺
91	I-89	505.67	506	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
92	I-90	466.59	467	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺
93	I-91	476.63	477	C	(rac)-N-环己基-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂草-2-基氨基)-苯甲酰胺

[0955]

94	I-92	471.57	472	C	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-吡啶-4-基-苯甲酰胺
95	I-93	465.60	466	B	(rac)-3-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺
96	I-94	505.67	506	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
97	I-95	479.63	480	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺
98	I-96	466.59	467	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(3-甲氧基-丙基)-苯甲酰胺
99	I-97	519.70	520	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(1-乙基-哌啶-4-基)-3-甲基-苯甲酰胺
100	I-98	493.66	494	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺
101	I-99	480.62	481	N.D.	(rac)-4-(9-环戊基-5,7-二甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-N-(3-甲氧基-丙基)-3-甲基-苯甲酰胺
102	I-100	447.45	448	N.D.	4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 ^草 -2-基氨基)-3-甲氧基-苯甲酸

[0956]

103	I-101	543.62	544	A	4-(9-环戊基-7,7-二氟-5-甲基-6-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[4,5-b][1,4]二氮杂 草 -2-基氨基)-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
104	I-102	479.59	480	A	(3R)-3-甲氧基-4-(6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺
105	I-103	479.59	480	N.D.	(3S)-3-甲氧基-4-(6-甲基-5-氧代-2,3,3a,4,5,6-六氢-1H-6,8,10,10b-四氮杂-苯并[e]-9-基氨基)-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺