[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 239/47 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580043152.9

[43] 公开日 2007 年 12 月 5 日

[11] 公开号 CN 101084199A

[22] 申请日 2005.10.14

[21] 申请号 200580043152.9

[30] 优先权

[32] 2004.10.15 [33] US [31] 60/619,309

[86] 国际申请 PCT/SE2005/001533 2005.10.14

[87] 国际公布 WO2006/041404 英 2006.4.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.15

[71] 申请人 阿斯利康（瑞典）有限公司

地址 瑞典南泰利耶

共同申请人 阿斯特克斯医疗公司

[72] 发明人 杰弗里·S·艾伯特 唐·安迪西克
詹姆斯·阿诺德 迪安·布朗
欧文·卡拉汉 詹姆斯·坎贝尔
罗宾·A·E·卡尔 詹尼·切萨里
迈尔斯·S·康格里夫
菲尔·埃德华兹
詹姆斯·R·恩菲尔德
马丁·弗雷德埃里克森
杰勒德·M·凯瑟 珍妮弗·克伦林
拉斯·莫杰 克里斯托弗·W·默里
萨希尔·帕特尔 马克·西尔维斯特
斯科特·斯罗纳

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桉

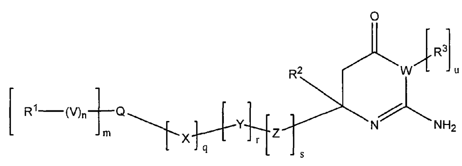
权利要求书 9 页 说明书 143 页

[54] 发明名称

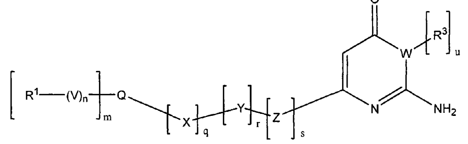
取代的氨基化合物及其用途

[57] 摘要

本发明涉及具有结构式 Ia 或式 Ib 的新颖化合物，和它们药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，它们的组合物和使用方法。 这些新颖的化合物提供 Aβ －相关病变的治疗或预防，例如认知缺损、阿尔茨海默氏病、神经变性和痴呆。

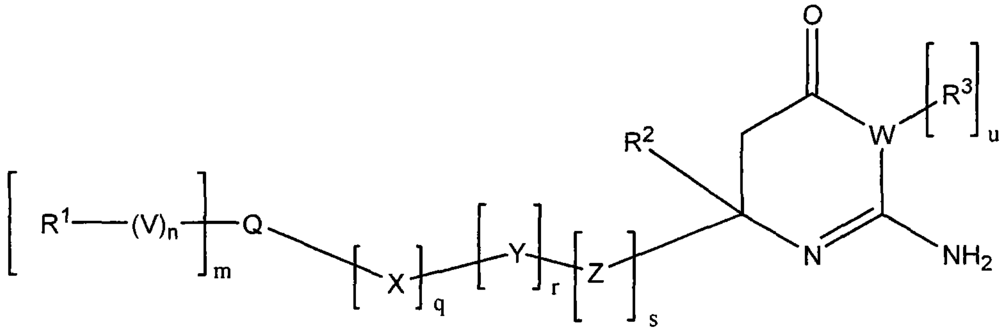


Ia

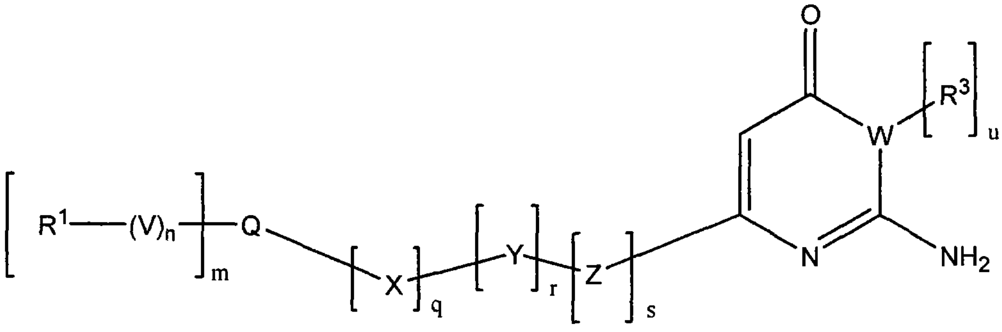


Ib

1. 式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体:



Ia



Ib

其中:

W 是 C 或 N;

Q 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、C_{6-14} 芳基或者 C_{5-15} 杂环基;

R^1 各自独立地选自 H、卤素、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{6-10} 芳基、C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基或者 C_{5-15} 杂环基，其中所述 C_{1-6} 烷基、所述 C_{3-12} 环烷基、所述 C_{6-10} 芳基、所述 C_{1-6} 烷基-C_{6-10} 芳基或者所述 C_{5-15} 杂环基任选地被 1、2 或 3 个独立选自如下的取代基取代: 卤素、CN、NH_2、OH、COOH、OC_{1-6} 烷基、CH_2OH、SO_2H、S(=O)、C_{2-6} 烯基、C_{1-6} 烷基-R^a、OC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)C_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6} 烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6} 烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6} 烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6} 烷基-R^a、SO_2N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、NH(C_{1-6} 烷基)-R^a、N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{1-6} 烷基、C_{6-10} 芳基-R^a、OC_{6-10} 芳基-R^a、C(=O)C_{6-10} 芳基-R^a、C(=O)OC_{6-10} 芳基-R^a、C(=O)NHC_{6-10} 芳基-R^a、C(=O)N(C_{6-10} 芳基-R^a)$_2$、S(=O)C_{6-10} 芳基-R^a、S(=O)NHC_{6-10} 芳基-R^a、

$S(=O)N(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)_2$、SO_2C_{6-10} 芳基-R^a、SO_2NHC_{6-10} 芳基-R^a、$SO_2N(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)_2$、$NH(C_{6-10}$ 芳基)-R^a、$N(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)_2$、$NC(=O)C_{6-10}$ 芳基、C_{5-6} 杂环基-R^a、OC_{5-6} 杂环基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$ 杂环基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$ 杂环基-R^a、$C(=O)NHC_{5-6}$ 杂环基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{5-6}$ 杂环基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$ 杂环基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6} 杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6} 杂环基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)$、$N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2$、$NHC(=O)C_{5-6}$ 杂环基、SO_2R^a、$S(=O)R^a$、$N(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)$、$N(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$N(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$C(=O)(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)$、$C(=O)(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$C(=O)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)$、$C(=O)O(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$C(=O)O(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$S(=O)(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)$、$S(=O)(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$S(=O)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$、$SO_2(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)$、$SO_2(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$或者 $SO_2(C_{6-10}$ 芳基-$R^a)(C_{6-10}$ 杂芳基-$R^a)$；

每个 R^a 独立地选自 H、卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基、$C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、SOC_{1-6} 烷基、$SONHC_{1-6}$ 烷基、$SON(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、SO_2C_{1-6} 烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、$SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NC(=O)C_{1-6}$烷基、C_{5-6}芳基、OC_{5-6}芳基、$C(=O)C_{5-6}$芳基、$C(=O)OC_{5-6}$芳基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$ 芳基、$C(=O)N(C_{5-6}$ 芳基$)_2$、SO_2C_{5-6} 芳基、SO_2NHC_{5-6} 芳基、$SO_2N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基)、$N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6} 杂环基、$C(=O)C_{5-6}$ 杂环基、$C(=O)OC_{5-6}$ 杂环基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$S(=O)C_{5-6}$杂环基、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基、$S(=O)N(C_{5-6}$ 杂环基$)_2$、SO_2NHC_{5-6} 杂环基、$SO_2N(C_{5-6}$ 杂环基$)_2$、$NH(C_{5-6}$ 杂环基)、$N(C_{5-6}$ 杂环基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$ 杂环基、$C(=O)NHC_{1-6}$ 烷基 C_{5-6} 芳基、NR^bR^b、$C(=O)R^b$、$C(=O)NR^bR^b$、$OC(=O)NR^bR^b$、$S(=O)R^b$、$S(=O)NR^bR^b$ 或者 $SO_2NR^bR^b$；

R^b 各自独立地选自 H、C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基或者 C_{5-6}杂环基；

V 各自独立地选自 NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、$NR^aS(=O)$、$NR^aC(O)$、$C(O)NR^a$、$S(O)_2NR^a$、$S(=O)NR^a$、OC_{1-6} 亚烷基、C_{2-6} 亚烯基或者 C_{1-6} 亚烷基，其中所

述 OC_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基和C_{1-6}亚烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代；

X、Y和Z独立地选自NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、$NR^aS(=O)$、$NR^aC(O)$、$C(O)NR^a$、$S(O)_2NR^a$、$S(=O)NR^a$或者C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代；

m是0、1、2或3；

n、q、r、s和u各自独立地是0或1；

R^2选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂环基或者C_{1-6}烷基-C_{5-10}杂环基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂环基和C_{1-6}烷基-C_{5-10}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基-R^a、OC_{1-6}烷基-R^a、$C(=O)C_{1-6}$烷基-R^a、$C(=O)OC_{1-6}$烷基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基-R^a、$C(=O)N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{1-6}$烷基-R^a、$S(=O)NHC_{1-6}$烷基-R^a、$S(=O)N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、SO_2C_{1-6}烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、$SO_2N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$NH(C_{1-6}$烷基$)$-R^a、$N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$NHC(=O)C_{1-6}$烷基、C_{5-6}芳基-R^a、OC_{5-6}芳基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$芳基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6}芳基-R^a、SO_2NHC_{5-6}芳基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基$)$-R^a、$N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NHC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基$)$-R^a、$N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$或者$NHC(=O)C_{5-6}$杂环基；

R^3选自R^1、C_{1-6}烷基R^c、C_{1-6}烷基NR^cR^c、C_{1-6}烷基OR^c、C_{1-6}烷基SR^c、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{6-10}芳基R^d、C_{1-6}烷基$NHC(O)C_{6-10}$芳基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{5-9}杂环基$(R^d)_t$、C_{1-6}烷基$NHC(O)C_{5-9}$杂环基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基

R^d、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d或者C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d;

t是0、1、2、3、4或5;

每个R^c独立地选自H、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OC_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基$OC(=O)C_{1-4}$烷基、C_{5-6}芳基R^d、C_{5-9}杂环基R^d、C_{3-9}环烷基R^d、$C(=O)C_{5-6}$芳基R^d、$C(=O)C_{5-9}$杂环基R^d、$C(=O)C_{3-9}$环烷基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-6}芳基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-9}杂环基R^d或者C_{1-4}烷基-C_{3-9}环烷基R^d; 以及

R^d选自H、C_{1-3}烷基、NH_2、OH、COOH、OC_{1-3}烷基或者OC_{1-3}烷基OH;

条件是:

a) 若化合物为式Ia，W是N，R^2是C_{1-4}烷基，q是0，r是0，s是0，则$[R^1-(V)_n]_m-Q$不是苯基;

b) 若化合物为式Ia，W是N，R^2是C_{1-4}烷基，q是0，r是0，s是0，Q是苯基，m是1，则$R^1-(V)_n-$不是溴、吡啶基或者甲氧基苯基;

c) 若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是$-CH_2-$，则$[R^1-(V)_n]_m-Q$不是苯基;

d) 若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是$-CH_2-$或者$-CH(CH_3)-$、Q是苯基，m是2，则$R^1-(V)_n-$中的至少一个不是氟;

e) 若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是-NH-、Q是苯基，m是2，则$R^1-(V)_n-$中的至少一个不是C_{1-4}烷基;

f) 若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是-O-，则$[R^1-(V)_n]_m-Q$不是苯基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中所述化合物具有所述式Ia的结构。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中所述化合物具有所述式Ib的结构。

4. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中W是N。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中R^3选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基NR^cR^c、C_{1-6}

烷基 OR^c、C_{1-6}烷基 NHC_{1-6}烷基 C_{6-10}芳基 R^d、C_{1-6}烷基 $NHC(O)C_{6-10}$芳基 R^d、C_{1-6}烷基 OC_{1-6}烷基 C_{5-6}芳基 R^d、C_{1-6}烷基 C_{6-10}芳基 R^d、C_{1-6}烷基 C_{5-9}杂环基 R^d或者 C_{1-6}烷基 C_{3-9}环烷基 R^d。

6. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 R^3选自 H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基 NR^cR^c或者 C_{1-6}烷基-C_{5-9}杂环基 R^d。

7. 权利要求 1-4 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 R^3是 C_{1-3}烷基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 Q 是 C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基或者 C_{3-10}环烯基。

9. 权利要求 1-7 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 Q 是 C_6芳基或者 C_{3-10}环烯基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-是 OC_{1-3}烷基、$N(C_{1-3}$烷基$)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基 OC_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基 $N(H)C_{1-3}$烷基或者 C_{1-3}烷基，所述烷基任选被 OH 取代。

11. 权利要求 1-9 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 q 是 0，r 是 0，且 s 是 0。

12. 权利要求 1-11 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 m 是 1，V 是 S，n 是 0 或 1，R^1是 C_{6-10}芳基或者 C_{5-15}杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被 1 或 2 个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、$NHC(=O)C_{1-4}$烷基和-C_6芳基-OC_{1-4}烷基。

13. 权利要求 1-12 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 m 是 1，n 是 0，R^1是 C_{6-10}芳基，其中所述芳基任选地被 1 或 2 个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、$NHC(=O)C_{1-4}$烷基和-C_6芳基-OC_{1-4}烷基。

14. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

R^1独立地选自H、卤素、C_6芳基或者C_{5-6}杂环基，其中所述C_6芳基或者C_{5-6}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、OH、NH_2、CN、$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基OH、C_{1-4}烷基OC_{1-3}烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、OC_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基OH、OC_{1-3}烷基$OC(=O)C_{1-3}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}芳基、$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基或者OC_{1-6}烷基$-C_{5-6}$芳基；以及

R^2是H或者C_{1-6}烷基；

R^3是H或者C_{1-3}烷基。

15. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

Q是C_6芳基或者C_{5-9}杂环基；

W是N；

R^1独立地选自H、卤素、C_6芳基或者C_{5-6}杂环基，其中所述C_6芳基或者C_{5-6}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、OH、NH_2、CN、$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基OH、C_{1-4}烷基OC_{1-3}烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、OC_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基OH、OC_{1-3}烷基$OC(=O)C_{1-3}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}芳基、$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基或者OC_{1-6}烷基$-C_{5-6}$芳基；以及

R^2是C_{1-3}烷基。

16. 权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

Q是C_{6-10}芳基；

W是N；

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是OC_{1-3}烷基；

m是1；

n是0；以及

R^1是C_{6-10}芳基，其任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：OC_{1-4}烷基和$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基。

17. 权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体

水解的前体，其中：

Q 是 C_{3-10} 环烯基；

W 是 N

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$不存在；

m 是 1；

n 是 0；以及

R^1 是 C_{6-10} 芳基，其任选地被 1 或 2 个独立选自如下的取代基取代：OC_{1-4} 烷基和$-C_6$ 芳基$-OC_{1-4}$ 烷基。

18. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

Q 是 C_{6-10} 芳基，C_{3-10} 环烷基或者 C_{3-10} 环烯基；

W 是 N；

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是 OC_{1-3} 烷基、$N(C_{1-3}$ 烷基$)C_{1-3}$ 烷基、C_{1-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、C_{1-3} 烷基 $N(H)C_{1-3}$ 烷基或者 C_{1-3} 烷基，所述烷基任选被 OH 取代；

m 是 1；

V 是 S；

n 是 0 或 1；

R^1 是 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-15} 杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被 1 或 2 个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4} 烷基$-C_{6-10}$ 芳基、OH、$NHC(=O)C_{1-4}$ 烷基和$-C_6$ 芳基$-OC_{1-4}$ 烷基。

19. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，所述化合物选自：

2-氨基-6-[[3-(3-甲氧基苯基)苯氧基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮；

2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-二环[2.2.1]庚-5-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮。

20. 权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体用作药物的用途。

21. 权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体用作治疗或预防 Aβ-相关病变的药物的用途。

22. 权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变

异构体或体内可水解的前体用作治疗或预防 Aβ-相关病变的药物的用途，其中所述 Aβ-相关病变是唐氏综合征、β-淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损有关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状、与阿尔茨海默氏病有关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森氏病有关的痴呆、进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

23. 权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体在制造治疗或预防 Aβ-相关病变的药物中的用途。

24. 权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体在制造治疗或预防 Aβ-相关病变的药物的用途，其中所述 Aβ-相关病变是唐氏综合征、β-淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损有关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状、与阿尔茨海默氏病有关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森氏病有关的痴呆、进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

25. 抑制 BACE 活性的方法，包含使所述 BACE 与权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体接触。

26. 治疗或预防哺乳动物 Aβ-相关病变的方法，包含对所述患者给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

27. 权利要求 26 的方法，其中所述 Aβ-相关病变是唐氏综合征、β-淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损有关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状、与阿尔茨海默氏病有关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森氏病有关的痴呆、进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

28. 权利要求 26 的方法，其中所述哺乳动物是人。

29. 治疗或预防哺乳动物 Aβ-相关病变的方法，包含对所述患者给药治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，和至少一种认知增强剂、记忆增强剂或胆碱酯酶抑制剂。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述 Aβ-相关病变是唐氏综合征、β-淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、与认知缺损有关的障碍、MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状、与阿尔茨海默氏病有关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆、与帕金森氏病有关的痴呆、进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

31. 权利要求 29 的方法，其中所述哺乳动物是人。

32. 一种药物组合物，包含权利要求 1 至 19 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

取代的氨基化合物及其用途

技术领域

本发明涉及新颖的取代的氨基化合物、其药物组合物、使用方法以及制备这些化合物的方法。此外，本发明涉及用于治疗和/预防淀粉样-β-蛋白-相关病变(“Aβ-相关病变”)，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI (“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括具有混合型血管起源和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性(cortical basal degeneration)的治疗方法。

背景技术

数个小组已经签定和分离出具有β-分泌酶活性的天冬氨酸蛋白酶(Hussain 等人, 1999; Lin 等人, 2000; Yan 等人, 1999; Sinha 等人., 1999 和 Vassar 等人, 1999)。在相关文献中β-分泌酶还被称作 Asp2 (Yan 等人, 1999)、β位 APP (淀粉样前体蛋白)裂解酶(BACE) (Vassar 等人., 1999)或 memapsin-2 (Lin 等人, 2000)。BACE 的签定采用了多种实验手段，例如 EST 数据库分析(Hussain 等人. 1999); 表达克隆(Vassar 等人. 1999); 由预测的 *C. elegans* 蛋白的公共数据库签定了人同系物(Yan 等人. 1999)并最终使用抑制剂纯化来自人脑的蛋白(Sinha 等人. 1999)。因此，五个小组采用三种不同的实验手段签定出相同的酶，因而坚信 BACE 为β-分泌酶。还可以提及下述专利文献: WO96/40885、EP871720、美国专利号 5,942,400 和 5,744,346、EP855444、US 6,319,689、WO99/64587、WO99/31236、EP1037977、WO00/17369、WO01/23533、WO0047618、WO00/58479、WO00/69262、WO01/00663、WO01/00665、US 6,313,268。

BACE 被认为是胃蛋白酶样天冬氨酸蛋白酶(pepsin-like aspartic proteinase)，这种成熟酶由 N-末端催化结构域、跨膜结构域和小胞质结构域

组成。BACE 在 pH 4.0-5.0 时具有最佳活性(Vassar 等人, 1999)，且被标准胃蛋白酶抑制剂例如胃酶抑制剂轻微抑制。已经显示出，减去跨膜结构域和胞质结构域的催化结构域具有抗底物肽活性(Lin 等人, 2000)。BACE 是膜结合的 1 型蛋白，其是作为部分活性的酶原合成的，大量表达在脑组织中。它被认为代表主要的β-分泌酶活性，并且被认为是产生淀粉样-β-蛋白(Aβ)的限速步骤。因此，BACE 在阿尔茨海默氏病病变以及开发用于治疗阿尔茨海默氏病的药物中受到关注。

Aβ或淀粉样-β-蛋白是脑斑的制药成分，脑斑是阿尔茨海默氏病所特有的(De Strooper 等人, 1999)。Aβ是由被称作 APP 或淀粉样前体蛋白的 I 类跨膜蛋白的特异性裂解所形成的 39-42 个残基肽。Aβ-分泌酶活性在残基 Met671 和 Asp672 (APP 的 770aa 同工型的编号)之间裂解上述蛋白，形成 Aβ的 N-末端。该肽的二次裂解与 γ-分泌酶有关，形成 Aβ肽的 C-末端。

阿尔茨海默氏病(AD)据估计折磨世界上两千万人以上，相信是最普遍的痴呆形式。阿尔茨海默氏病是一种进行性痴呆，其中所聚集的蛋白质分解产物的大块沉积物——淀粉样斑和神经原纤维缠结物蓄积在脑中。淀粉样斑被认为是造成阿尔茨海默氏病患者中发现心智衰退的原因。

形成阿尔茨海默氏病的可能性随年龄增加，并且随着发达国家的老龄人口增加，这种疾病成为日益严重的问题。除此以外，阿尔茨海默氏病存在家族性联系，所以具备双重 APP 突变(被称为 Swedish 突变，其中突变的 APP 构成 BACE 的相当大改进的底物)的任何个体形成 AD 的机会要大得多，并且也可在早期形成(另外参见 US 6,245,964 和 US 5,877,399 关于包含 APP-Swedish 的转基因啮齿动物)。因此，也强烈需要开发能够以预防性方式用于这些个体的化合物。

编码 APP 的基因被发现位于染色体 21 上，这也是被发现在唐氏综合征中作为额外副本的染色体。唐氏综合征患者趋于早期获得阿尔茨海默氏病，40 岁以上几乎都显示阿尔茨海默氏型病变(Oyama et al., 1994)。这被认为，由于在这些患者中发现的 APP 基因的额外副本，它引起 APP 的过度表达，因此增加 APPβ的水平，导致阿尔茨海默氏病在这类人群中非常普遍。因而，BACE 抑制剂可能用于减少唐氏综合征患者中的阿尔茨海默氏型病变。

因此，减少或阻滞 BACE 活性的药物应当能够减少脑中或者其它沉积有 Aβ或其片段的地方中 Aβ水平和 Aβ片段的水平，从而延缓淀粉样斑的生

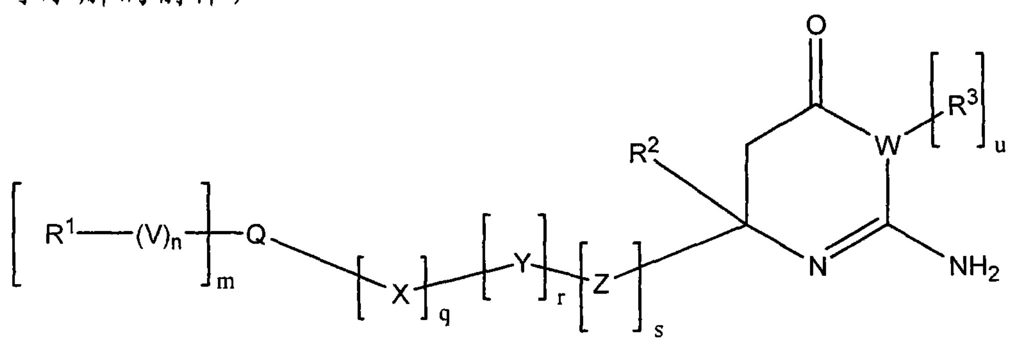
成和 AD 或者其他牵涉有 Aβ或其片段沉积的病患的进展(Yankner, 1996; De Strooper and Konig, 1999)。因此，BACE 是开发治疗和/或预防如下疾病的药物的重要候选药物：Aβ-相关病变，例如唐氏综合征，β-淀粉样血管病，例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍，例如但不限于 MCI(“轻度认知缺损”)、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意涣散症状，与疾病有关的神经变性，例如阿尔茨海默氏病或者痴呆，包括混合型血管和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

因此，通过用抑制剂，例如本文所提供的化合物抑制 BACE，可有效抑制 Aβ及其部分的沉积。

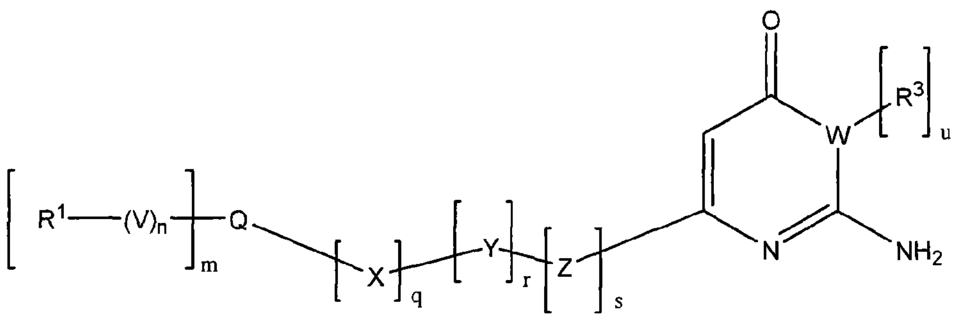
抑制 Aβ沉积的治疗潜力已经激励很多研究小组来分离并鉴定分泌酶以及鉴别它们的潜在抑制剂(例如，参见 WO01/23533 A2、EP0855444、WO00/17369、WO00/58479、WO00/47618、WO00/77030、WO01/00665、WO01/00663、WO01/29563、WO02/25276、US5,942,400、US6,245,884、US6,221,667、US6,211,235、WO02/02505、WO02/02506、WO02/02512、WO02/02518、WO02/02520、WO02/14264)。

发明内容

本文提供新颖的式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，



Ia



Ib

其中:

W是C或N;

Q选自C_{3-12}环烷基、C_{3-12}环烯基、C_{6-14}芳基或者C_{5-15}杂环基;

R^1各自独立地选自H、卤素、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基或者C_{5-15}杂环基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-12}环烷基、所述C_{6-10}芳基、所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基或者所述C_{5-15}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代: 卤素、CN、NH_2、OH、COOH、OC_{1-6}烷基、CH_2OH、SO_2H、S(=O)、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-R^a、OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)C_{1-6}烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6}烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、SO_2N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)-R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-R^a、OC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)C_{6-10}芳基-R^a、C(=O)OC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)NHC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、S(=O)C_{6-10}芳基-R^a、S(=O)NHC_{6-10}芳基-R^a、S(=O)N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、SO_2C_{6-10}芳基-R^a、SO_2NHC_{6-10}芳基-R^a、SO_2N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、NH(C_{6-10}芳基)-R^a、N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、NC(=O)C_{6-10}芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、S(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、SO_2N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NH(C_{5-6}杂环基-R^a)、N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{5-6}杂环基、SO_2R^a、S(=O)R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、N(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、N(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基

$-R^a$)、$S(=O)(C_{1-6}$烷基$-R^a)(C_{6-10}$芳基$-R^a)$、$S(=O)(C_{1-6}$烷基$-R^a)(C_{6-10}$杂芳基$-R^a)$、$S(=O)(C_{6-10}$芳基$-R^a)(C_{6-10}$杂芳基$-R^a)$、$SO_2(C_{1-6}$烷基$-R^a)(C_{6-10}$芳基$-R^a)$、$SO_2(C_{1-6}$烷基$-R^a)(C_{6-10}$杂芳基$-R^a)$或者$SO_2(C_{6-10}$芳基$-R^a)(C_{6-10}$杂芳基$-R^a)$;

R^a各自独立地选自H、卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基、$C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、SOC_{1-6}烷基、$SONHC_{1-6}$烷基、$SON(C_{1-6}$烷基$)_2$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、$SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NC(=O)C_{1-6}$烷基、C_{5-6}芳基、OC_{5-6}芳基、$C(=O)C_{5-6}$芳基、$C(=O)OC_{5-6}$芳基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$芳基、$C(=O)N(C_{5-6}$芳基$)_2$、SO_2C_{5-6}芳基、SO_2NHC_{5-6}芳基、$SO_2N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基)、$N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}杂环基、$C(=O)C_{5-6}$杂环基、$C(=O)OC_{5-6}$杂环基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$S(=O)C_{5-6}$杂环基、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基、$S(=O)N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、SO_2NHC_{5-6}杂环基、$SO_2N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基)、$N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$杂环基、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基C_{5-6}芳基、NR^bR^b、$C(=O)R^b$、$C(=O)NR^bR^b$、$OC(=O)NR^bR^b$、$S(=O)R^b$、$S(=O)NR^bR^b$或者$SO_2NR^bR^b$;

R^b各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基或者C_{5-6}杂环基;

V各自独立地选自NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、$NR^aS(=O)$、$NR^aC(O)$、$C(O)NR^a$、$S(O)_2NR^a$、$S(=O)NR^a$、OC_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或者C_{1-6}亚烷基，其中所述OC_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基和C_{1-6}亚烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代;

X、Y和Z独立地选自NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、$NR^aS(=O)$、$NR^aC(O)$、$C(O)NR^a$、$S(O)_2NR^a$、$S(=O)NR^a$或者C_{1-6}烷基，其中所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代;

m是0、1、2或3;

n、q、r、s和u各自独立地是0或1;

R^2选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基$-C_{6-10}$芳基、C_{5-10}杂环基或者C_{1-6}烷基$-C_{5-10}$杂环基，其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基$-C_{6-10}$芳基、C_{5-10}杂环基和C_{1-6}烷基$-C_{5-10}$杂环基

任选地被 1、2 或 3 个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-R^a、OC_{1-6} 烷基-R^a、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基-R^a、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基-R^a、$C(=O)N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{1-6}$烷基-R^a、$S(=O)NHC_{1-6}$ 烷基-R^a、$S(=O)N(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)_2$、SO_2C_{1-6} 烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6} 烷基-R^a、$SO_2N(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)_2$、$NH(C_{1-6}$ 烷基)-R^a、$N(C_{1-6}$ 烷基-$R^a)_2$、$NHC(=O)C_{1-6}$烷基、C_{5-6}芳基-R^a、OC_{5-6}芳基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$ 芳基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$ 芳基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6} 芳基-R^a、SO_2NHC_{5-6}芳基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基)-R^a、$N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NHC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$ 杂环基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$ 杂环基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6} 杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6} 杂环基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$ 杂环基-$R^a)_2S(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基)-R^a、$N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$或者 $NHC(=O)C_{5-6}$杂环基；

R^3 选自 R^1、C_{1-6}烷基 R^c、C_{1-6}烷基 NR^cR^c、C_{1-6}烷基 OR^c、C_{1-6}烷基 SR^c、C_{1-6} 烷基 NHC_{1-6} 烷基 C_{5-6} 芳基 R^d、C_{1-6} 烷基 NHC_{6-10} 芳基 R^d、C_{1-6} 烷基 $NHC(O)C_{6-10}$芳基 R^d、C_{1-6}烷基 OC_{1-6}烷基 C_{5-6}芳基 R^d、C_{1-6}烷基 SC_{1-6}烷基 C_{5-6}芳基 R^d、C_{1-6}烷基 C_{5-9}杂环基 R^d、C_{1-6}烷基 C_{3-9}环烷基 R^d、C_{1-6}烷基 NHC_{1-6}烷基 C_{5-9}杂环基 R^d、C_{1-6}烷基 NHC_{5-9}杂环基$(R^d)_t$、C_{1-6}烷基 $NHC(O)C_{5-9}$杂环基 R^d、C_{1-6}烷基 OC_{1-6}烷基 C_{5-9}杂环基 R^d、C_{1-6}烷基 SC_{1-6}烷基 C_{5-9}杂环基 R^d、C_{1-6}烷基 NHC_{1-6}烷基 C_{3-9}环烷基 R^d、C_{1-6}烷基 OC_{1-6}烷基 C_{3-9}环烷基 R^d 或者 C_{1-6}烷基 SC_{1-6}烷基 C_{3-9}环烷基 R^d；

t 是 0、1、2、3、4 或 5；

R^c 各自独立地选自 H、$C(=O)C_{1-4}$ 烷基、$C(=O)C_{1-4}$ 烷基 OC_{1-4} 烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基 $C(=O)OC_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基 $C(=O)OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基 $OC(=O)C_{1-4}$ 烷基、C_{5-6} 芳基 R^d、C_{5-9} 杂环基 R^d、C_{3-9} 环烷基 R^d、$C(=O)C_{5-6}$ 芳基 R^d、$C(=O)C_{5-9}$杂环基 R^d、$C(=O)C_{3-9}$环烷基 R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-6}芳基 R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-9}杂环基 R^d 或者 C_{1-4}烷基-C_{3-9}环烷基 R^d；以及

R^d 选自 H、C_{1-3}烷基、NH_2、OH、COOH、OC_{1-3}烷基或者 OC_{1-3}烷基 OH。

本发明进一步提供一种组合物，其包含式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上

可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明进一步提供调节 BACE 活性的方法，包含使 BACE 与式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体接触。

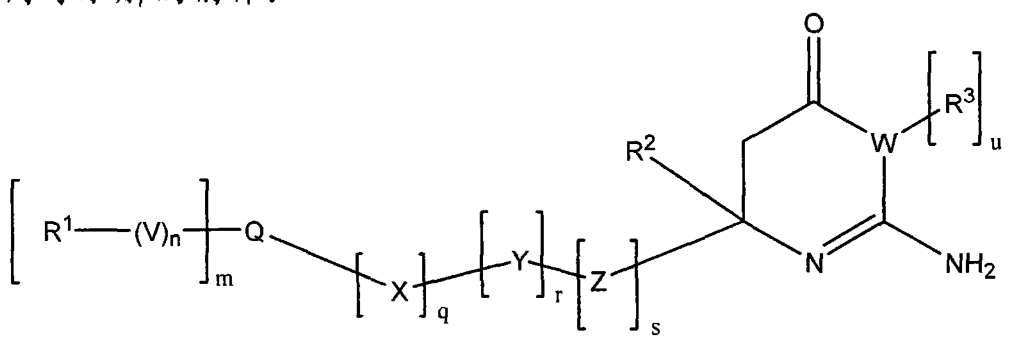
本发明进一步提供治疗或预防患者 Aβ-相关病变的方法，包含对患者给药治疗有效量的式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

本发明进一步提供本文所述式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其用作药物。

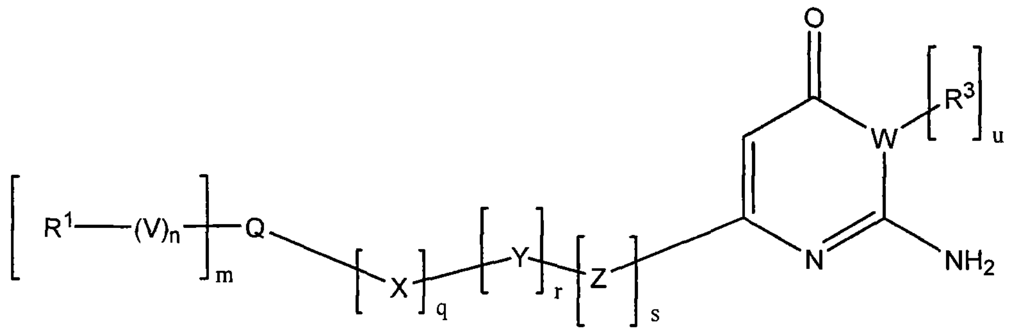
本发明进一步提供本文所述式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其用于制造药物。

具体实施方式

本文提供新颖的结构式 Ia 或 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体:



Ia



Ib

其中:

W 是 C 或 N;

Q 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、C_{6-14} 芳基或者 C_{5-15} 杂环基;

R^1各自独立地选自H、卤素、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基或者C_{5-15}杂环基，其中所述C_{1-6}烷基、所述C_{3-12}环烷基、所述C_{6-10}芳基、所述C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基或者所述C_{5-15}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、NH_2、OH、COOH、OC_{1-6}烷基、CH_2OH、SO_2H、S(=O)、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基-R^a、OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)C_{1-6}烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6}烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、SO_2N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)-R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基-R^a、OC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)C_{6-10}芳基-R^a、C(=O)OC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)NHC_{6-10}芳基-R^a、C(=O)N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、S(=O)C_{6-10}芳基-R^a、S(=O)NHC_{6-10}芳基-R^a、S(=O)N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、SO_2C_{6-10}芳基-R^a、SO_2NHC_{6-10}芳基-R^a、SO_2N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、NH(C_{6-10}芳基)-R^a、N(C_{6-10}芳基-R^a)$_2$、NC(=O)C_{6-10}芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、S(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、SO_2N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NH(C_{5-6}杂环基-R^a)、N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{5-6}杂环基、SO_2R^a、S(=O)R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、N(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、N(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、S(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、S(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、S(=O)(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)、SO_2(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}芳基-R^a)、SO_2(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)或者SO_2(C_{6-10}芳基-R^a)(C_{6-10}杂芳基-R^a)；

R^a各自独立地选自H、卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基、C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、SOC_{1-6}烷基、$SONHC_{1-6}$烷基、SON(C_{1-6}烷基)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、NC(=O)C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基、OC_{5-6}芳基、C(=O)C_{5-6}芳基、C(=O)OC_{5-6}芳基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{5-6}芳基、C(=O)N(C_{5-6}芳基)$_2$、SO_2C_{5-6}芳基、SO_2NHC_{5-6}芳基、

SO_2N(C_{5-6}芳基)$_2$、NH(C_{5-6}芳基)、N(C_{5-6}芳基)$_2$、NC(=O)C_{5-6}芳基、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}杂环基、C(=O)C_{5-6}杂环基、C(=O)OC_{5-6}杂环基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{5-6}杂环基、C(=O)N(C_{5-6}杂环基)$_2$、S(=O)C_{5-6}杂环基、S(=O)NHC_{5-6}杂环基、S(=O)N(C_{5-6}杂环基)$_2$、SO_2NHC_{5-6}杂环基、SO_2N(C_{5-6}杂环基)$_2$、NH(C_{5-6}杂环基)、N(C_{5-6}杂环基)$_2$、NC(=O)C_{5-6}杂环基、C(=O)NHC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基、NR^bR^b、C(=O)R^b、C(=O)NR^bR^b、OC(=O)NR^bR^b、S(=O)R^b、S(=O)NR^bR^b或者$SO_2NR^bR^b$;

R^b各自独立地选自H、C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基或者C_{5-6}杂环基;

V各自独立地选自NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a、OC_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基或者C_{1-6}亚烷基,其中所述OC_{1-6}亚烷基、C_{2-6}亚烯基和C_{1-6}亚烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代;

X、Y和Z独立地选自NH、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a或者C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被1、2或3个独立选自R^a的取代基取代;

m是0、1、2或3;

n、q、r、s和u各自独立地是0或1;

R^2选自H、卤素、C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂环基或者C_{1-6}烷基-C_{5-10}杂环基,其中所述C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{5-10}杂环基和C_{1-6}烷基-C_{5-10}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代:卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基-R^a、OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)C_{1-6}烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6}烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、SO_2N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)-R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基-R^a、OC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)C_{5-6}芳基-R^a、C(=O)OC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、S(=O)C_{5-6}芳基-R^a、S(=O)NHC_{5-6}芳基-R^a、S(=O)N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、SO_2C_{5-6}芳基-R^a、SO_2NHC_{5-6}芳基-R^a、SO_2N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、NH(C_{5-6}芳基)-R^a、N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、

$NHC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2S(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基)-R^a、$N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$或者$NHC(=O)C_{5-6}$杂环基；

R^3选自R^1、C_{1-6}烷基R^c、C_{1-6}烷基NR^cR^c、C_{1-6}烷基OR^c、C_{1-6}烷基SR^c、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{6-10}芳基R^d、C_{1-6}烷基$NHC(O)C_{6-10}$芳基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{5-9}杂环基$(R^d)_t$、C_{1-6}烷基$NHC(O)C_{5-9}$杂环基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d或者C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d；

t是0、1、2、3、4或5；

R^c各自独立地选自H、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OC_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基$OC(=O)C_{1-4}$烷基、C_{5-6}芳基R^d、C_{5-9}杂环基R^d、C_{3-9}环烷基R^d、$C(=O)C_{5-6}$芳基R^d、$C(=O)C_{5-9}$杂环基R^d、$C(=O)C_{3-9}$环烷基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-6}芳基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-9}杂环基R^d或者C_{1-4}烷基-C_{3-9}环烷基R^d；以及

R^d选自H、C_{1-3}烷基、NH_2、OH、COOH、OC_{1-3}烷基或者OC_{1-3}烷基OH。

在一些实施方式中，若化合物为式Ia，W是N，R^2是C_{1-4}烷基，q是0，r是0，s是0，则$[R^1\text{-}(V)_n]_m$-Q不是苯基。

在一些实施方式中，若化合物为式Ia，W是N，R^2是C_{1-4}烷基，q是0，r是0，s是0，Q是苯基，m是1，则$R^1\text{-}(V)_n$-不是溴、吡啶基或者甲氧基苯基。

在一些实施方式中，若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q\text{-}[Y]_r\text{-}[Z]_s$-是$-CH_2$-，则$[R^1\text{-}(V)_n]_m$-Q不是苯基。

在一些实施方式中，若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q\text{-}[Y]_r\text{-}[Z]_s$-是$-CH_2$-或者$-CH(CH_3)$-，Q是苯基，m是2，则$R^1\text{-}(V)_n$-中的至少一个不是氟。

在一些实施方式中，若化合物为式Ib，W是N，$-[X]_q\text{-}[Y]_r\text{-}[Z]_s$-是-NH-、 Q是苯基，m是2，则$R^1$-$(V)_n$-中的至少一个不是$C_{1-4}$烷基。

在一些实施方式中，若化合物为式Ib，W是N，-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-是-O-，则$[R^1$-$(V)_n]_m$-Q不是苯基。

在一些实施方式中，本发明化合物为结构式Ia。

在一些实施方式中，本发明化合物为结构式Ib。

在一些实施方式中，W是N。

在一些实施方式中，R^3选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基NR^cR^c、C_{1-6}烷基OR^c、C_{1-6}烷基NHC_{1-6}烷基C_{6-10}芳基R^d、C_{1-6}烷基NHC(O)C_{6-10}芳基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基C_{6-10}芳基R^d、C_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d或者C_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d。

在一些实施方式中，R^3选自H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基NR^cR^c或者C_{1-6}烷基-C_{5-9}杂环基R^d。

在一些实施方式中，R^3是C_{1-3}烷基。

在一些实施方式中，Q是C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基或者C_{3-10}环烯基。

在一些实施方式中，Q是C_6芳基或者C_{3-10}环烯基。

在一些实施方式中，Q是C_6芳基。

在一些实施方式中，Q是C_{3-10}环烯基。

在一些实施方式中，-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-是OC_{1-3}烷基、N(C_{1-3}烷基)C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基N(H)C_{1-3}烷基或者C_{1-3}烷基，所述烷基任选被OH取代。

在一些实施方式中，-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-是OC_{1-3}烷基或者C_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基。

在一些实施方式中，-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-是OC_{1-3}烷基。

在一些实施方式中，q是0，r是0，s是0(也就是说-$[X]_q$-$[Y]_r$-$[Z]_s$-不存在)。

在一些实施方式中，R^1各自独立地是C_{6-10}芳基或者C_{5-15}杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、NHC(=O)C_{1-4}烷基和-C_6芳基-R^a。

在一些实施方式中，R^1各自独立地是C_{6-10}芳基或者C_{5-15}杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：卤

素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、NHC(=O)C_{1-4}烷基和-C_6芳基-OC_{1-4}烷基。

在一些实施方式中:

R^1各自独立地选自C_{6-10}芳基或者C_{5-10}杂环基，各自任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、OC_{1-4}烷基、C_{5-6}杂环基或者-C_6芳基R^a;

R^a是H、OH、C_{1-6}烷基或者OC_{1-6}烷基。

在一些实施方式中，m是1，V是S，n是0或1，R^1是C_{6-10}芳基或者C_{5-15}杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、NHC(=O)C_{1-4}烷基和-C_6芳基-OC_{1-4}烷基。

在一些实施方式中，m是1，n是0，R^1是C_{6-10}芳基，其中所述芳基任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、OC_{1-4}烷基、OC_{1-4}卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4}烷基-C_{6-10}芳基、OH、NHC(=O)C_{1-4}烷基和-C_6芳基-OC_{1-4}烷基。

在一些实施方式中:

R^1独立地选自H、卤素、C_6芳基或者C_{5-6}杂环基，其中所述C_6芳基或者C_{5-6}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、OH、NH_2、CN、C(=O)NH_2、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基OH、C_{1-4}烷基OC_{1-3}烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、OC_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基OH、OC_{1-3}烷基OC(=O)C_{1-3}烷基、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)NH_2、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}芳基、-C_6芳基-OC_{1-4}烷基或者OC_{1-6}烷基-C_{5-6}芳基；以及

R^2是H或者C_{1-6}烷基;

R^3是H或者C_{1-3}烷基。

在一些实施方式中:

Q是C_6芳基或者C_{5-9}杂环基;

W是N;

R^1独立地选自H、卤素、C_6芳基或者C_{5-6}杂环基，其中所述C_6芳基或者C_{5-6}杂环基任选地被1、2或3个独立选自如下的取代基取代：卤素、OH、

NH_2、CN、$C(=O)NH_2$、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C_{1-4}烷基OH、C_{1-4}烷基OC_{1-3}烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、OC_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基OH、OC_{1-3}烷基$OC(=O)C_{1-3}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}芳基、$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基或者OC_{1-6}烷基$-C_{5-6}$芳基；以及

R^2是C_{1-3}烷基。

在一些实施方式中：

本发明化合物为式Ib；

Q是C_{6-10}芳基；

W是N；

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是OC_{1-3}烷基；

m是1；

n是0；

R^1是C_{6-10}芳基，其任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：OC_{1-4}烷基和$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基。

在一些实施方式中：

本发明化合物为式Ib；

Q是C_{3-10}环烯基；

W是N

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$不存在；

m是1；

n是0；

R^1是C_{6-10}芳基，其任选地被1或2个独立选自如下的取代基取代：OC_{1-4}烷基和$-C_6$芳基$-OC_{1-4}$烷基。

在一些实施方式中：

本发明化合物为式Ia；

Q是C_{6-10}芳基、C_{3-10}环烷基或者C_{3-10}环烯基；

W是N；

$-[X]_q-[Y]_r-[Z]_s-$是OC_{1-3}烷基、$N(C_{1-3}$烷基$)C_{1-3}$烷基、C_{1-3}烷基OC_{1-3}烷基、C_{1-3}烷基$N(H)C_{1-3}$烷基或者C_{1-3}烷基，所述烷基任选被OH取代；

m是1；

V 是 S;

n 是 0 或 1;

R^1 是 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-15} 杂环基，其中每个所述芳基和杂环基任选地被 1 或 2 个独立选自如下的取代基取代：卤素、CN、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 卤代烷基、OC_{1-4} 烷基、OC_{1-4} 卤代烷基、-C(O)H、COOH、OC_{1-4} 烷基-C_{6-10} 芳基、OH、NHC(=O)C_{1-4} 烷基和-C_6 芳基-OC_{1-4} 烷基。

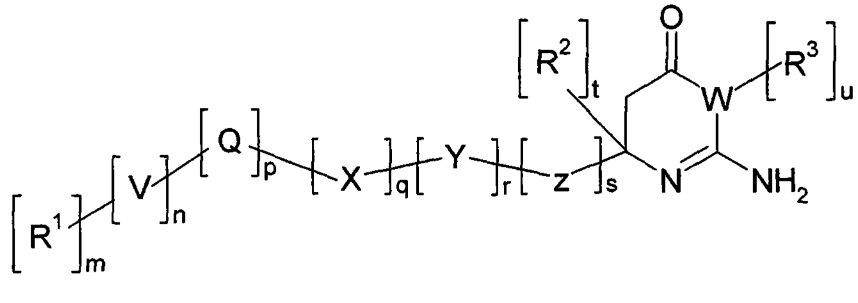
在一些实施方式中，本发明提供选自如下的式 Ia 或式 Ib 化合物：

2-氨基-6-[[3-(3-甲氧基苯基)苯氧基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮；和

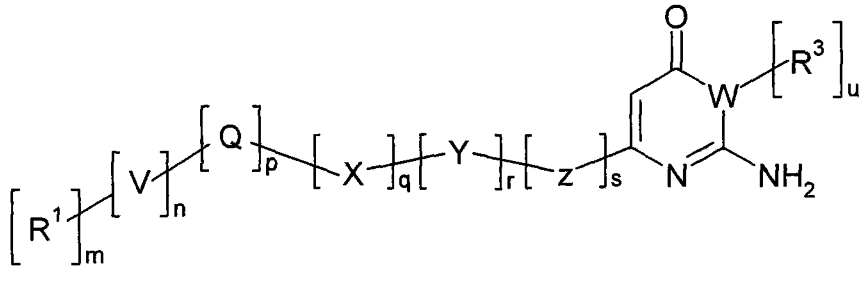
2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-二环[2.2.1]庚-5-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮，

或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

另一方面，本文提供新颖的结构式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体：



IIa



IIb

其中

W 选自 C 或 N;

Q 选自 C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 环烯基、C_{5-14} 芳基或者 C_{5-14} 杂环基；

R^1 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{5-10} 芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基-C_{5-10} 芳基或者任选取代的 C_{5-10} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、CN、NH_2、OH、COOH、

OC_{1-6}烷基、CH_2OH、SO_2H、S(=O)、C_{1-6}烷基-R^a、OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)C_{1-6}烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6}烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6}烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、SO_2N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)-R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)$_2$、NHC(=O)C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基-R^a、OC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)C_{5-6}芳基-R^a、C(=O)OC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)NHC_{5-6}芳基-R^a、C(=O)N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、S(=O)C_{5-6}芳基-R^a、S(=O)NHC_{5-6}芳基-R^a、S(=O)N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、SO_2C_{5-6}芳基-R^a、SO_2NHC_{5-6}芳基-R^a、SO_2N(C_{5-6}芳基-R^a)$_2$、NH(C_{5-6}芳基)-R^a、N(C_{5-6}芳基)$_2$-R^a、NC(=O)C_{5-6}芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)OC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、C(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、S(=O)C_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)NHC_{5-6}杂环基-R^a、S(=O)N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、SO_2N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NH(C_{5-6}杂环基)-R^a、N(C_{5-6}杂环基-R^a)$_2$、NC(=O)C_{5-6}杂环基、SO_2R^a、S(=O)R^a、N(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}芳基-R^a)、N(C_{1-6}烷基-Ra)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、N(C_{1-6}芳基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}烷基-Ra)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、C(=O)(C_{1-6}芳基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}烷基-Ra)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、C(=O)O(C_{1-6}芳基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、S(=O)(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}芳基-R^a)、S(=O)(C_{1-6}烷基-Ra)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、S(=O)(C_{1-6}芳基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、SO_2(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}芳基-R^a)、SO_2(C_{1-6}烷基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a)、SO_2(C_{1-6}芳基-R^a)(C_{1-6}杂芳基-R^a);

R^a选自H、卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、C(=O)C_{1-6}烷基、C(=O)OC_{1-6}烷基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6}烷基、C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、SOC_{1-6}烷基、$SONHC_{1-6}$烷基、SON(C_{1-6}烷基)$_2$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、SO_2N(C_{1-6}烷基)$_2$、NH(C_{1-6}烷基)、N(C_{1-6}烷基)$_2$、NC(=O)C_{1-6}烷基、C_{5-6}芳基、OC_{5-6}芳基、C(=O)C_{5-6}芳基、C(=O)OC_{5-6}芳基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{5-6}芳基、C(=O)N(C_{5-6}芳基)$_2$、SO_2C_{5-6}芳基、SO_2NHC_{5-6}芳基、SO_2N(C_{5-6}芳基)$_2$、NH(C_{5-6}芳基)、N(C_{5-6}芳基)$_2$、NC(=O)C_{5-6}芳基、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}杂环基、C(=O)C_{5-6}杂环基、C(=O)OC_{5-6}杂环基、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{5-6}杂环基-、C(=O)N(C_{5-6}杂环基)$_2$、S(=O)C_{5-6}杂环基、S(=O)NHC_{5-6}杂环基、S(=O)N(C_{5-6}杂环基)$_2$、SO_2NHC_{5-6}杂环基、SO_2N(C_{5-6}杂环基)$_2$、

NH(C_{5-6} 杂环基)、N(C_{5-6} 杂环基)$_2$、NC(=O)C_{5-6} 杂环基、C(=O)NHC_{1-6} 烷基 C_{5-6} 芳基、NR^bR^b、C(=O)R^b、C(=O)NR^bR^b、$CO_2NR^bR^b$、S(=O)R^b、S(=O)NR^bR^b、$SO_2NR^bR^b$;

R^b 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{5-6} 芳基或者 C_{5-6} 杂环基;

V 选自 N、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a 或者任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中这些取代基独立地选自 R^a;

X 选自 N、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a 或者任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中这些取代基独立地选自 R^a;

Y 选自 N、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a 或者任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中这些取代基独立地选自 R^a;

Z 选自 N、O、S、S(=O)、SO_2、NHS(=O)、$NHSO_2$、S(=O)NH、SO_2NH、NHC(=O)、C(=O)NH、NR^aSO_2、NR^aS(=O)、NR^aC(O)、C(O)NR^a、S(O)$_2NR^a$、S(=O)NR^a 或者任选取代的 C_{1-6} 烷基，其中这些取代基独立地选自 R^a;

m 是 0、1、2 或 3;

n 是 0 或 1;

p 是 0 或 1;

q 是 0 或 1;

r 是 0 或 1;

s 是 0 或 1;

t 是 0 或 1;

u 是 0 或 1;

条件是 m、n、p、q、r、s、t 和 u 不能同时都是 0;

R^2 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-12} 环烷基、任选取代的 C_{5-10} 芳基、任选取代的 C_{1-6} 烷基-C_{5-10} 芳基、任选取代的 C_{5-10} 杂环基或者任选取代的 C_{1-6} 烷基-C_{5-10} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、CN、NH_2、OH、C_{1-6} 烷基-R^a、OC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)C_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)OC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)NH_2、C(=O)NHC_{1-6} 烷基-R^a、C(=O)N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、S(=O)C_{1-6} 烷基-R^a、S(=O)NHC_{1-6} 烷基-R^a、S(=O)N(C_{1-6} 烷基-R^a)$_2$、SO_2C_{1-6}

烷基-R^a、SO_2NHC_{1-6}烷基-R^a、$SO_2N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$NH(C_{1-6}$烷基)-R^a、$N(C_{1-6}$烷基-$R^a)_2$、$NC(=O)C_{1-6}$烷基、C_{5-6}芳基-R^a、OC_{5-6}芳基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$芳基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$S(=O)C_{5-6}$芳基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$芳基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6}芳基-R^a、SO_2NHC_{5-6}芳基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基)-R^a、$N(C_{5-6}$芳基-$R^a)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$芳基、C_{5-6}杂环基-R^a、OC_{5-6}杂环基-R^a、$C(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)OC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、SO_2C_{5-6}杂环基-R^a、SO_2NHC_{5-6}杂环基-R^a、$SO_2N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2S(=O)C_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)NHC_{5-6}$杂环基-R^a、$S(=O)N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基)-R^a、$N(C_{5-6}$杂环基-$R^a)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$杂环基;

R^3独立地选自**R1**、H、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基R^cR^c、C_{1-6}烷基NR^cR^c、C_{1-6}烷基OR^cR^c、C_{1-6}烷基SR^cR^c、C_{1-6}烷基NC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d或者C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-6}芳基R^d、C_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基NC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-6}烷基NC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基OC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d、C_{1-6}烷基SC_{1-6}烷基C_{3-9}环烷基R^d;

R^c独立地选自H、$C(=O)C_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基OC_{1-4}烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OC_{1-4}$烷基、$C(=O)C_{1-4}$烷基$C(=O)OH$、$C(=O)C_{1-4}$烷基$OC(=O)C_{1-4}$烷基、C_{5-6}芳基R^d、C_{5-9}杂环基R^d、C_{3-9}环烷基R^d、$C(=O)C_{5-6}$芳基R^d、$C(=O)C_{5-9}$杂环基R^d、$C(=O)C_{3-9}$环烷基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-6}芳基R^d、C_{1-4}烷基-C_{5-9}杂环基R^d、C_{1-4}烷基-C_{3-9}环烷基R^d;

R^d独立地选自H、C_{1-3}烷基、NH_2、OH、COOH、OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基OH。

本发明的一个实施方式提供式IIa或式IIb化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中Q是C_{5-6}芳基，W、R^1、R^a、R^b、V、X、Y、Z、m、n、o、p、q、r、s、t、u、R^2、R^3、R^c和R^d具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式IIa或式IIb化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中Q是C_6芳基，W、R^1、R^a、R^b、V、X、Y、Z、m、n、o、p、q、r、s、t、u、R^2、R^3、R^c和R^d具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 R^2 是 C_{1-3} 烷基，Q、W、R^1、R^a、R^b、V、X、Y、Z、m、n、o、p、q、r、s、t、u、R^3、R^c 和 R^d 具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 R^3 是 C_{1-3} 烷基，Q、W、R^1、R^a、R^b、V、X、Y、Z、m、n、o、p、q、r、s、t、u、R^2、R^c 和 R^d 具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中 Q 是 C_9 杂环基，W、R^1、R^a、R^b、V、X、Y、Z、m、n、o、p、q、r、s、t、u、R^2、R^3、R^c 和 R^d 具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

Q 是 C_{6-10} 芳基或者 C_{5-9} 杂环基；

X 是 C_{1-3} 烷基；

q 是 0 或 1；

m 是 0 或 1 或 2；

R^1 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_{5-10} 芳基、任选取代的 OC_{5-10} 芳基或者任选取代的 C_{5-10} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、OH、NH_2、CN、$C(=O)NH_2$、C_{1-6} 烷基、OC_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基 OH、C_{1-4} 烷基 OC_{1-3} 烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6} 烷基、SO_2NHC_{1-6} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OH、OC_{1-3} 烷基 $OC(=O)C_{1-3}$ 烷基、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、$C(=O)NH_2$、C_{5-6} 杂环基、OC_{5-6} 芳基、OC_{1-6} 烷基-C_{5-6} 芳基；

R^2 是 H、C_{1-6} 烷基；

t 是 0 或 1；

R^3 独立地选自 H, C_{1-3} 烷基。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

W 是 N；

Q 是 C_6 芳基或者 C_9 杂环基;

X 是 C_{1-3} 烷基;

q 是 0 或 1;

m 是 0 或 1 或 2;

R^1 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_6 芳基或者任选取代的 C_{5-6} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、OH、NH_2、CN、C(=O)NH_2、C_{1-6} 烷基、OC_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基 OH、C_{1-4} 烷基 OC_{1-3} 烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6} 烷基、SO_2NHC_{1-6} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OH、OC_{1-3} 烷基 $OC(=O)C_{1-3}$ 烷基、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、C(=O)NH_2、C_{5-6} 杂环基、OC_{5-6} 芳基、OC_{1-6} 烷基-C_{5-6} 芳基;

R^2 是 C_{1-3} 烷基;

t 是 0 或 1;

V、Y、Z、n、o、p、r、s、u、R^3、R^c 和 R^d 具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

W 是 N;

Q 是 C_6 芳基或者 C_9 杂环基;

X 是 C_{1-3} 烷基;

q 是 0 或 1;

m 是 0 或 1 或 2;

R^1 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_6 芳基或者任选取代的 C_{5-6} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、OH、NH_2、CN、C(=O)NH_2、C_{1-6} 烷基、OC_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基 OH、C_{1-4} 烷基 OC_{1-3} 烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6} 烷基、SO_2NHC_{1-6} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OC_{1-3} 烷基、OC_{1-3} 烷基 OH、OC_{1-3} 烷基 $OC(=O)C_{1-3}$ 烷基、$C(=O)C_{1-6}$ 烷基、$C(=O)OC_{1-6}$ 烷基、C(=O)NH_2、C_{5-6} 杂环基、OC_{5-6} 芳基、OC_{1-6} 烷基-C_{5-6} 芳基;

R^2 是 C_{1-3} 烷基;

t 是 0 或 1;

R^3 是 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷基 NR^cR^c、C_{1-6} 烷基-C_{5-9} 杂环基 R^d;

V、Y、Z、n、o、p、r、s、u、R^c 和 R^d 具有任意如上所定义的含义。

本发明的一个实施方式提供式 IIa 或式 IIb 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其中：

Q 是 C_6 芳基或者 C_9 杂环基；

X 是 C_{1-3} 烷基；

q 是 0 或 1；

m 是 0 或 1 或 2；

R^1 独立地选自 H、卤素、任选取代的 C_6 芳基或者任选取代的 C_{5-6} 杂环基，其中这些取代基独立地选自：卤素、OH、NH_2、CN、$C(=O)NH_2$、C_{1-6} 烷基、OC_{1-6} 烷基、C_{1-4} 烷基 OH、C_{1-4} 烷基 OC_{1-3} 烷基、CH_2OH、SO_2H、$SO_2NHC(CH_3)_3$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、OC_{1-3}烷基 OC_{1-3}烷基、OC_{1-3}烷基 OH、OC_{1-3}烷基 $OC(=O)C_{1-3}$烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、C_{5-6} 杂环基、OC_{5-6} 芳基、OC_{1-6}烷基-C_{5-6} 芳基；

R^2 是 C_{1-3} 烷基；

t 是 0 或 1；

R^3 是 C_{1-3} 烷基；

u 是 1。

本发明化合物还包括式 Ia 和/或式 Ib 化合物的药学上可接受的盐、互变异构体和体内可水解的前体。本发明化合物进一步包括水合物和溶剂化物。

本发明化合物可用作药物。在一些实施方式中，本发明提供用作药物的式 Ia 或式 Ib 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。在一些实施方式中，本发明提供用作治疗或预防 Aβ-相关病变(Aβ-related pathology)的药物的本文所述化合物。在一些其它实施方式中，Aβ-相关病变是唐氏综合征(Downs syndrome)、β-淀粉样血管病(β-amyloid angiopathy)、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy)、遗传性脑出血(hereditary cerebral hemorrhage)、与认知缺损有关的障碍(disorder associated with cognitive impairment)、MCI(“轻度认知缺损(mild cognitive impairment)”)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer Disease)、记忆丧失(memory loss)、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状(attention deficit symptoms associated with Alzheimer disease)、与阿尔茨海默氏病有关的神经变性(neurodegeneration associated with Alzheimer disease)、混合型血管起源的痴

呆(dementia of mixed vascular origin)、变性起源的痴呆(dementia of degenerative origin)、早老性痴呆(pre-senile dementia)、老年性痴呆(senile dementia)、与帕金森氏病有关的痴呆(dementia associated with Parkinson's disease)、进行性核上麻痹(progressive supranuclear palsy)或者皮质基底变性(cortical basal degeneration)。

在一些实施方式中，本发明提式Ia或式Ib化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，其用于制造用于治疗或预防Aβ-相关病变的药物。在一些其它实施方式中，Aβ-相关病变例如包括唐氏综合征，β-淀粉样血管病，例如但不限于脑淀粉样血管病、遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍，例如但不限于MCI("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺损症状，与例如阿尔茨海默氏病或者痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

在一些实施方案中，本发明提供了抑制BACE活性的方法，所述方法包括将BACE与本发明化合物接触。BACE被认为代表了主要的β-分泌酶活性，并被视为产生淀粉样-β-蛋白(Aβ)的限速步骤。因此，通过抑制剂(例如本文所提供的化合物)抑制BACE可用于抑制Aβ及其部分的沉着。由于Aβ及其部分的沉着与诸如阿尔茨海默氏病的疾病有关，因此BACE是开发用于治疗和/或预防Aβ-相关病变的重要候选药物，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性。

在一些实施方案中，本发明提供了治疗Aβ-相关病变的方法，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合

型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性，所述方法包括向哺乳动物(包括人)给药治疗有效量的式Ia或式Ib化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

在一些实施方案中，本发明提供了预防Aβ-相关病变的方法，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性，所述方法包括向哺乳动物(包括人)给药治疗有效量的式Ia或式Ib化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体。

在一些实施方案中，本发明提供了治疗或预防Aβ-相关病变的方法，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性，所述方法通过向哺乳动物(包括人)给药式Ia或式Ib化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体以及认知和/或记忆增强剂。

在一些实施方案中，本发明提供了治疗或预防Aβ-相关病变的方法，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性，所述方法通过对哺乳动物(包括人)给药其中各组分如本文所述的式Ia或式Ib化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或体内可水解的前体，以及胆碱酯酶抑制剂

或抗炎剂。

在一些实施方案中，本发明提供了治疗或预防Aβ-相关病变的方法，所述Aβ-相关病变为，例如唐氏综合征和β-淀粉样血管病例如但不限于脑淀粉样血管病，遗传性脑出血，与认知缺损有关的障碍例如但不限于MCI ("轻度认知缺损")、阿尔茨海默氏病、记忆丧失、与阿尔茨海默氏病有关的注意力缺陷症状、与例如阿尔茨海默氏病或痴呆等疾病有关的神经变性，包括混合型血管的痴呆和变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年性痴呆和与帕金森氏病有关的痴呆，进行性核上麻痹或者皮质基底变性或者本文所述的任何其它疾病、障碍或病况，所述方法通过对哺乳动物(包括人)给药本发明化合物和非典型抗精神病药物。非典型抗精神病药物包括但不限于奥氮平(Olanzapine)(市售为Zyprexa)、阿立哌唑(Aripiprazole)(市售为Abilify)、利培酮(Risperidone)(市售为Risperdal)、喹硫平(Quetiapine)(市售为Seroquel)、氯氮平(Clozapine)(市售为Clozaril)、齐拉西酮(Ziprasidone)(市售为Geodon)和Olanzapine/Fluoxetine(奥氮平/氟西汀)(市售为Symbyax)。

在一些实施方案中，使用本发明化合物治疗的哺乳动物或人已被诊断患有特定疾病或障碍，例如本文所述的疾病或障碍。在这些情形下，所述待治疗的哺乳动物或人需要接受上述治疗。不过，诊断不必是预先进行的。

本发明还包括药物组合物，其含有作为活性成分的一种或多种本发明化合物与至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

当用于药物组合物、药物、药物制备、抑制BACE活性或治疗或预防Aβ-相关病变时，本发明化合物包括式Ia和/或式Ib化合物、及其药学上可接受的盐、互变异构体和体内可水解的前体。本发明化合物进一步包括水合物和溶剂化物。

本申请中给出的各定义是为了澄清化本申请通篇中使用的各种术语。术语"本文"是指整个申请。

本申请中使用的术语"任选取代的"是指，取代是任选的，因此所指定的原子或部分(moiety)可以是未取代的。如果需要取代，则所述取代是指所指定原子或部分上任意数目的氢被选自指定基团中的某基团替代，条件是不能超过指定原子或基团的正常化合价，并且这种取代导致稳定的化合物。例如，如果甲基(即CH_3)是任选取代，则碳原子上的3个氢可以被替代。另外例如，若取代基是氧代(即=O)，则发生取代的原子或部分的2个氢被代替。

例如，如果 V 是 O，n 是 1，那么 m 不能大于 1。适宜取代基的实例包括但不限于：卤素、CN、NH_2、OH、SO、SO_2、COOH、OC_{1-6}烷基、CH_2OH、SO_2H、C_{1-6}烷基、OC_{1-6}烷基、$C(=O)C_{1-6}$烷基、$C(=O)OC_{1-6}$烷基、$C(=O)NH_2$、$C(=O)NHC_{1-6}$烷基、$C(=O)N(C_{1-6}$烷基$)_2$、SO_2C_{1-6}烷基、SO_2NHC_{1-6}烷基、$SO_2N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NH(C_{1-6}$烷基)、$N(C_{1-6}$烷基$)_2$、$NHC(=O)C_{1-6}$烷基、$NC(=O)(C_{1-6}$烷基$)_2$、C_{5-6}芳基、OC_{5-6}芳基、$C(=O)C_{5-6}$芳基、$C(=O)OC_{5-6}$芳基、$C(=O)NHC_{5-6}$芳基、$C(=O)N(C_{5-6}$芳基$)_2$、SO_2C_{5-6}芳基、SO_2NHC_{5-6}芳基、$SO_2N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NH(C_{5-6}$芳基)、$N(C_{5-6}$芳基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$芳基、$NC(=O)(C_{5-6}$芳基$)_2$、C_{5-6}杂环基、OC_{5-6}杂环基、$C(=O)C_{5-6}$杂环基、$C(=O)OC_{5-6}$杂环基、$C(=O)NHC_{5-6}$杂环基、$C(=O)N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、SO_2C_{5-6}杂环基、SO_2NHC_{5-6}杂环基、$SO_2N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$NH(C_{5-6}$杂环基)、$N(C_{5-6}$杂环基$)_2$、$NC(=O)C_{5-6}$杂环基、$NC(=O)(C_{5-6}$杂环基$)_2$。

本发明中的各种化合物可以以特定的几何异构形式或立体异构形式存在。本发明包括所有的这些化合物，包括顺式-和反式异构体、R-和 S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、及其外消旋混合物和其它混合物，这些均涵盖在本发明范围内。额外的不对称碳原子可以存在于取代基，例如烷基中。所有这些异构体、及其混合物均意图包括在本发明范围之内。本文所述的化合物可以具有不对称中心。含有不对称取代原子的本发明化合物可以分离成光学活性或外消旋形式。如何制备光学活性形式是本领域众所周知的，例如通过拆分外消旋形式或者由具有光学活性的起始原料合成。如果需要，外消旋物质的分离可以通过本领域已知的方法实现。烯烃、C=N 双键等的多种几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，所有这些稳定的异构体也涵盖在本发明范围之内。本发明描述了本发明化合物的顺式和反式几何异构体，并且可以分离为其异构体混合物形式或者单独的异构体形式。本发明包括所有手性、非对映异构、外消旋形式和所有几何异构形式，除非具体指明了特定的立体化学或异构形式。

当与取代基连接的键显示与连接环中的两个原子的键交叉时，所述取代基可以与环上的任意原子相连。当所列出的取代基没有指明所述取代基通过与指定结构式化合物的其余部分相连的原子时，则所述取代基可以通过该取代基中的任意原子相连。只要取代基和/或变量的组合可以得到稳定的化合物，则这种组合就是允许的。

本文中单独或作为后缀或前缀使用的“烷基”、“亚烷基”或“烷撑”包括具有 1-12 个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基，或者如果规定了具体数目的碳原子，则是指该具体数目。例如，“C_{1-6}烷基”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的烷基。烷基实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。本文中使用的“C_{1-3}烷基”无论是末端取代基，还是连接两个取代基的烷撑(或亚烷基)，均被理解为具体包括直链和支链的甲基、乙基和丙基。

本文中使用的“烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的烷基。示例性的烯基包括乙烯基、丙烯基、环己烯基等。术语“亚烯基”是指二价连接的烯基。

本文中使用的“炔基”是指具有一个或多个碳-碳叁键的烷基。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基等。术语“亚炔基”是指二价连接的炔基。

本文中使用的“芳族”是指具有一个或多个具芳香特性的多元不饱和碳环(例如 $4n+2$ 个离域电子)且含有至多约 14 个碳原子的烃基。

本文中使用的术语“芳基”是指由 5-14 个碳原子组成的芳族环结构。含有 5、6、7 和 8 个碳原子的环结构可以是单环芳香基团，例如苯基。含有 8、9、10、11、12、13 或 14 的碳原子的环结构可以是多环基团，其中至少一个碳为其中任意两个相邻环所共有(例如所述环为“稠合环”)，例如萘基。所述芳族环可以在一个或多个环位置上被上述取代基取代。术语“芳基”还包括具有两个或多个环的多环环系，其中两个或多个碳为两个相邻环所共有(所述环为“稠合环”)，且其中至少一个环具有芳族，例如其它环可以是环烷基、环烯基或环炔基。术语“邻”、“间”和“对”分别适用于 1,2-、1,3-和 1,4-二取代的苯。例如名称 1,2-二甲基苯和邻-二甲基苯具有相同含义。

本文中使用的“环烷基”是指具有特定数目的碳原子的非芳族环状烃，包括环状烷基、烯基和炔基。环烷基可以包括单-或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环或桥环)基团。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降莰烷基(norbornyl)、原蒎烷基(norpinyl)、降蒈烷基(norcarnyl)、金刚烷基等。在环烷基定义中还包括具有一个或多个与环烷基环稠合(即具有共用键)的芳族环的基团，例如环戊烷(即茚满基)的苯并衍生物、环戊烯的苯并衍生物、环己烷的苯并衍生物等。术语“环烷基”进一步包括具有特定数目的碳原子的饱和环状基团。它们可以包括稠合或桥接的多环环系。优选的环烷基在其环

结构中具有 3-10 个碳原子，更优选在其环结构中具有 3、4、5 和 6 个碳。例如，“C_{3-6}环烷基”表示诸如环丙基、环丁基、环戊基或环己基的基团。

本文中使用的“环烯基”是指环中具有至少一个碳-碳双键、且具有 3-12 个碳原子的含环烃基。

本文中使用的“环炔基”是指环中具有至少一个碳-碳三键、且具有 7-12 个碳原子的含环烃基。

本文中使用的“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“抗衡离子”用于表示小的负电荷或正电荷物质，例如氯离子(Cl^-)、溴离子(Br^-)、氢氧根(OH^-)、乙酸根(CH_3COO^-)、硫酸根($SO4^{2-}$)、甲苯磺酸根(CH_3-苯基-SO_3^-)、苯磺酸根(苯基-SO_3^-)、钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)、铵离子(NH_4^+)等。

本文中使用的术语“杂环基”或“杂环的”或“杂环”是指含环的单价和二价结构，其具有一个或多个独立选自 N、O 和 S 中的杂原子作为环结构部分、且环中含有 3-20 个原子，更优选为 3-至 7-元环。杂环基中成环原子的数目在本文中以范围形式给出。例如，C_{5-10}杂环基是指含有 5-10 个成环原子的环结构，其中至少一个成环原子是 N、O 或 S。杂环基团可以是饱和或部分饱和或者不饱和的，含有一个或多个双键，且在多环环系的情形下，杂环基团可以含有不止一个环。本文所述的杂环可以在碳或杂原子上被取代，只要所得到的化合物是稳定的。如果特别指出的话，杂环基中的氮可以任选被季铵化。应该理解的是，当杂环基中 S 和 O 原子的总数超过 1 时，则这些杂原子不是彼此相邻的。

杂环基的实例包括但不限于 1H-吲唑、2-吡咯烷酮基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、2H-吡咯基、3H-吲哚基、4-哌啶酮基、4aH-咔唑、4H-喹嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、吖啶基、氮杂二环、氮杂环丁烷、氮杂环庚烷、氮丙啶、氮杂环辛四烯基(azocinyl)、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑酮基、咔唑基、4aH-咔唑基、b-咔啉基、色满基、色烯基、噌啉基、二氮杂环庚烷、四氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氧杂环戊烷基、呋喃基(furyl)、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基(furanyl)、呋咱基、高哌啶基(homopiperidinyl)、咪唑烷、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、3H-

吲哚基(indolenyl)、二氢吲哚基、吲嗪基、吲哚基、异苯并呋喃基、异色满基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、环氧乙烷、噁唑烷基、萘嵌间二氮苯基(perimidinyl)、菲啶基、菲咯啉基(phenanthrolinyl)、吩吡嗪基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噁基、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、嘌呤基、吡喃基、吡咯烷基、吡咯啉、吡咯烷、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、N-氧化物-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷基二酮、吡咯啉基、吡咯基、吡啶、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、咔啉基、四氢呋喃基、四甲基哌啶基、四氢喹啉、四氢异喹啉基、四氢噻吩、硫杂四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、硫杂丙环、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基、呫吨基。

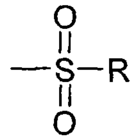
本文中使用的“烷氧基”或“烷基氧基”表示通过氧桥连接的具有指定数目的碳原子的上述烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、环丙基甲氧基、烯丙氧基和炔丙氧基。类似地，“烷硫基”或“硫代烷氧基”表示通过硫桥连接的具有指定数目的碳原子的上述烷基。

本文中使用的术语“羰基”是本领域公知的，包括可由下述通式表示的基团：

其中 X 是键或者表示氧或硫，以及 R 表示氢、烷基、烯基、$-(CH_2)_m-R''$ 或药学上可接受的盐，R’表示氢、烷基、烯基或$-(CH_2)_m-R''$，其中 m 是小于或等于 10 的整数，R”是烷基、环烷基、烯基、芳基或杂芳基。当 X 是氧，R 和 R’不是氢时，上式表示“酯”。当 X 是氧，且 R 定义同上时，该部分在本文是指羧基，特别是当 R’是氢时，上式表示“羧酸”。当 X 是氧，且 R’是氢时，上式表示“甲酸酯”。通常，当上式中的氧原子被硫替代时，上式表示

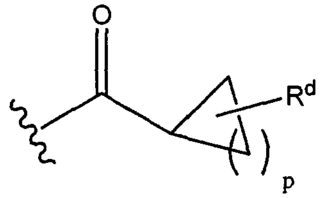
"硫代羰基"。当 X 是硫且 R 和 R'不是氢时，上式表示"硫代酯"。当 X 是硫且 R 是氢时，上式表示"硫代羧酸"。当 X 是硫且 R'是氢时，上式表示"硫代甲酸酯"。另一方面，当 X 是键，且 R 不是氢时，上式表示"酮基"。当 X 是键，且 R 是氢时，上述表示"醛基"。

本文中使用的术语"磺酰基"是指可由下述通式表示的部分:



其中 R 表示但不限于氢、烷基、环烷基、烯基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基。

如本文中所使用的，将某些取代基描述成两个或多个基团的组合。例如，表达式"C(=O)C_{3-9}环烷基 R^d"是指下述结构:



其中 p 是 1、2、3、4、5、6 或 7 (C_{3-9}环烷基); C_{3-9}环烷基被 R^d 取代; "C(=O)C_{3-9}环烷基 R^d"的连接点是通过羰基上的碳原子连接的，其位于表达式的左侧。

本文所用的一些取代基可以出现多次。例如，表达 "C_{1-6}烷基 NHC_{5-9}杂环基$(R^d)_t$" 意味着表示 R^d 可以在杂环基片段上出现 t 次，R^d 在每次出现时可以是其定义中的不同取代基。

本文中使用的短语"保护基团"是指临时取代基，其保护潜在反应性官能基团免受不需要的化学转化。这类保护基团的实例包括羧酸酯、醇的甲硅烷基醚和醛和酮的相应缩醛和缩酮。保护基团化学领域已有综述(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999)。

本文所用的"药学上可接受的"用于表示这样的化合物、材杆、组合物和/或剂型，它们在合理的医药判断范围内，适合用于与人类和动物的组织接触，没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

本文所用的"药学上可接受的盐"表示所公开的化合物的衍生物，其中

通过制备其酸或碱盐(即，还包括抗衡离子)来修饰母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(例如胺)的无机或有机酸盐；酸性残基(例如羧酸)的碱性或有机盐；等等。药学上可接受的盐包括母体化合物的常规无毒性盐或季铵盐，例如从无毒的无机或有机酸生成。例如，这些常规无毒的盐包括从无机酸(例如盐酸、磷酸等)衍生的那些；和从有机酸(例如乳酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸等)制备的盐。

本发明的药学上可接受的盐可以借助常规化学方法从含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，这种盐可以如下制备：使游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量量的适当碱或酸在水或有机溶剂或者二者的混合物中反应；通常，使用非水性介质，如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

本文所用的“体内可水解的前体”表示含有羧基或羟基的式 Ia 或式 Ib 化合物的体内可水解(或可裂解)的酯，例如氨基酸酯、C_{1-6}烷氧基甲基酯(如甲氧基甲基酯)、C_{1-6}烷酰氧基甲基酯(如新戊酰氧基甲基酯)、C_{3-8}环烷氧基羰氧基 C_{1-6}烷基酯(如 1-环己基羰氧基乙基酯)、乙酰氧基甲氧基酯或者氨基磷酸环酯。

本文所用的“互变异构体”表示因氢原子的迁移而平衡存在的其它结构异构体，例如酮-烯醇互变，其中所得化合物具有酮和不饱和醇的性质。

本文所用的“稳定的化合物”和“稳定的结构”是指化合物足够稳定从而能经受从反应混合物中分离至有用的纯度，并且配制成有效的治疗剂。

本发明化合物进一步包括水合物和溶剂化物。

本发明进一步包括同位素-标记的本发明化合物。“同位素”或“放射性”标记的化合物是这样一种本发明化合物，其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见原子质量或质量数的(即天然存在的)原子所代替或取代。可以结合在本发明化合物中的合适放射性核素包括但不限于，^{2}H(也写作 D 表示氘)、^{3}H(也写作 T 表示氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F、^{35}S、^{36}Cl、^{82}Br、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I 和 ^{131}I。结合在这些放射性-标记的化合物中的放射性核素将依赖于该放射性-标记的化合物的具体应用。例如，就体外受体标记和竞争测定而言，结合有 ^{3}H、^{14}C、^{82}Br、^{125}I 、^{131}I 或 ^{35}S 的化合物通常是最有用的。就放射性-成像应用而言，^{11}C、^{18}F、^{125}I、^{123}I、^{124}I、^{131}I、^{75}Br、^{76}Br 或 ^{77}Br 通常是最有用的。

应理解的是，“放射性-标记的化合物”是结合有至少一个放射性核素的化合物。在一些实施方式中，放射性核素选自 ^{3}H、^{14}C、^{125}I 、^{35}S 和 ^{82}Br。

本文所定义的抗痴呆治疗可应用为单独的疗法，或者包括本发明化合物在内的常规化学疗法。这些这种化学疗法可以包括一类或多类下列成分:

这些联合治疗可以借助单独的治疗组分同时、依次或独立给药来实现。这些组合产品采用本发明化合物。

本发明化合物可以通过口服、肠胃外、口腔、阴道、直肠、吸入、吹入、舌下、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和关节内注射给药。

当针对具体患者确定其最适宜的个体给药方案和剂量水平时，剂量将依赖于给药途径、疾病严重性、患者年龄与体重，以及主治医师通常考虑的其它因素。

用于治疗痴呆的本发明化合物的有效量是足以对症缓解温血动物，特别是人类中痴呆症状、延缓痴呆的进展或者减少痴呆症状患者的恶化危险的量。

为从本发明化合物制备药物组合物，惰性、药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以是一种或多种物质，它们也可以充当稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或者片剂崩解剂；它也可以是包封材料。

在粉剂中，载体是微细粉碎的固体，它是与微细粉碎的活性组分的混合物。在片剂中，活性组分与具有必要粘合性质的载体按适合的比例混合，再压制成所需形状和大小。

为了制备栓剂组合物，首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物)，然后例如通过搅拌，在其内分散活性组分。然后将熔化的均匀混合物倒入适当尺寸的模具中并使之冷却固化。

合适的载体可以为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

一些本发明化合物能够与各种无机与有机酸和碱形成盐，并且所述这些盐也在本发明的范围内。例如，这些这种常规的无毒性盐包括衍生自无机酸(例如盐酸、磷酸等)的那些盐；和由有机酸制备的盐，例如乳酸盐、马

来酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、三氟乙酸盐等。

在一些实施方式中，本发明提供了用于哺乳动物(包括人类)的治疗性处置(包括预防性处置)的式 Ia 或 Ib 化合物或其药学上可接受的盐，通常根据标准药学实践将其配制成药物组合物。

除了本发明化合物以外，本发明的药物组合物还可以含有一种或多种有治疗一种或多种本文所述病情价值的药理成分，或者与所述的一种或多种有治疗一种或多种本文所述病情价值的药理成分联合给药(同时或依次给药)。

术语“组合物”意图包括活性组分或药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的制剂。例如，本发明可以借助本领域已知的方式配制成，例如片剂、胶囊剂、水性溶液剂或油性溶液剂、混悬剂、乳剂、霜剂、软膏剂、凝胶剂、鼻喷雾剂、栓剂、吸入用微细粉碎的粉剂或气雾剂或雾化剂，以及肠胃外用(包括静脉内、肌内或输注)的无菌水性溶液剂或油性溶液剂或混悬剂或者无菌乳液。

液体形式组合物包括溶液剂、混悬剂和乳剂。作为适合于肠胃外给药的液体制剂实例，可提及活性化合物的无菌水溶液或水-丙二醇溶液。也可将液体组合物配制成在聚乙二醇水溶液中的溶液。口服给药用水溶液剂可以如下制备：将活性组分溶于水，根据需要加入适合的着色剂、矫味剂、稳定剂和增稠剂。口用水混悬剂可以如下制备：将微细粉碎的活性组分以及粘性材料分散在水中，所述粘性材料为例如，天然合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和制药领域已知的其它悬浮剂。

药物组合物可以是单元剂型。在这些这种剂型中，组合物被分为含有适量活性组分的单元剂量。单元剂型可以是包装制剂，该包装含有离散量的制剂，例如包装在小瓶或安瓿中的片剂、胶囊剂和粉剂。单元剂型也可以是胶囊剂、扁囊剂或片剂本身，或者单元剂型可以是合适量的任意这些包装形式。

可将组合物配制用于任意适合的给药途径和方式。药学上可接受的载体或稀释剂包括用在适合于如下给药的制剂中的那些：口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)。制剂可方便地呈现为单元剂型，并且可以借助药学领域中公知的任意方法来制备。

就固体组合物而言，可以使用常规的无毒性固体载体，例如包括药物级的甘露糖醇、乳糖、纤维素、纤维素衍生物、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。液态药学上可给药的组合物例如可以如下制备：将如上所定义的活性化合物和任选的药物助剂溶解、分散等在载体(例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中，由此形成溶液或混悬剂。如果需要的话，所要给予的药物组合物也可以含有微量无毒的辅助物质，例如湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂等，例如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸盐等。制备这些剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或者将是显而易见的；例如参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 15th Edition, 1975。

本发明化合物可以以各种方式衍生。如本文中所使用的，化合物的"衍生物"包括盐(例如药学上可接受的盐)、任意复合物(例如与环糊精等化合物的包合物或螯合物，或者与 Mn^{2+}和 Zn^{2+}等金属离子的配合物)、酯(例如体内可水解的酯)、游离酸或碱、多晶型的化合物、溶剂化物(例如水合物)、前体药物或脂质、偶联伴侣(coupling partner)和保护基团。"前体药物"表示例如在体内转化为生物活性化合物的任意化合物。

本发明化合物的盐优选地是生理学上耐受性良好和无毒性的盐。很多盐的实例都是本领域技术人员已知的。所有这些盐都在本发明的范围内，所指的化合物包括化合物的盐形式。

具有酸性基团(例如羧酸根、磷酸根或硫酸根)的化合物可以与碱金属或碱土金属(例如 Na、K、Mg 和 Ca)生成盐，以及与有机胺(例如三乙胺和三(2-羟基乙基)胺)生成盐。可以在具有碱性基团的化合物(例如胺)与无机酸(例如盐酸、磷酸或硫酸)或有机酸(例如乙酸、柠檬酸、苯甲酸、富马酸或酒石酸)之间生成盐。同时具有酸性和碱性基团的化合物可以生成内盐。

酸加成盐可以从多种酸(无机酸和有机酸)生成。酸加成盐的实例包括与如下酸生成的盐：盐酸、氢碘酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、苹果酸、羟乙磺酸、富马酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸、戊酸、乙酸、丙酸、丁酸、丙二酸、葡糖醛酸和乳糖酸。

如果化合物是阴离子的或者具有可以是阴离子的官能团(例如-COOH 可以是-COO^-)，那么可以与适合的阳离子生成盐。适合的无机阳离子的实

例包括但不限于，碱金属离子，例如Na^+和K^+，碱土金属阳离子，例如Ca^{2+}和Mg^{2+}，和其它阳离子，例如Al^{3+}。适合的有机阳离子的实例包括但不限于，铵离子(即NH_4^+)和取代的铵离子(例如NH_3R^+、$NH_2R_2^+$、NHR_3^+、NR_4^+)。一些适合的取代的铵离子的实例是从如下碱衍生的那些：乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苯基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇，以及氨基酸，例如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例是$N(CH_3)_4^+$。

若化合物含有胺官能，它们可以生成季铵盐，例如按照技术人员熟知的方法与烷基化剂反应生成季铵盐。这些季铵化合物在本发明的范围内。

含有胺官能的化合物也可以生成N-氧化物。本文所指的含有胺官能的化合物也包括N-氧化物。

若化合物含有若干胺官能，则可将一个或一个以上氮原子氧化成N-氧化物。N-氧化物的具体实例是叔胺或者含氮杂环氮原子的N-氧化物。

N-氧化物可以如下生成，将相应的胺用氧化剂处理，例如用过氧化氢或过酸(例如过羧酸)处理，例如参见*Advanced Organic Chemistry*, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages。更具体地，N-氧化物可以借助L. W. Deady (*Syn Comm*. 1977, 7, 509-514)的工艺制备，其中使胺化合物与间-氯过苯甲酸(MCPBA)，例如在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中反应。

利用本领域熟知的技术，在存在于化合物中的羟基或羧酸基团与适当的羧酸或醇反应伴侣(reaction partner)之间可以生成酯。酯的实例是含有基团-C(=O)OR的化合物，其中R是酯取代基，例如C_{1-7}烷基、C_{3-20}杂环基或C_{5-20}芳基，优选C_{1-7}烷基。酯基团的具体实例包括但不限于，$-C(=O)OCH_3$、$-C(=O)OCH_2CH_3$、$-C(=O)OC(CH_3)_3$和-C(=O)OPh。酰氧基(反酯)基团的实例是由-OC(=O)R所表示的，其中R是酰氧基取代基，例如C_{1-7}烷基、C_{3-20}杂环基或C_{5-20}芳基，优选C_{1-7}烷基。酰氧基的具体实例包括但不限于，$-OC(=O)CH_3$(乙酰氧基)、$-OC(=O)CH_2CH_3$、$-OC(=O)C(CH_3)_3$、-OC(=O)Ph和$-OC(=O)CH_2Ph$。

作为化合物前体药物的衍生物可在体内或体外转化为母体化合物之一。通常，化合物的至少一种生物活性将在化合物的前体药物形式中减少，并且被前体药物的转化作用活化，以释放化合物或其代谢产物。一些前体药物是活性化合物的酯，例如生理学上可接受的、代谢上不稳定的酯。在

代谢期间，酯基团(-C(=O)OR)被裂解，得到活性药物。这些酯可以借助母体化合物中的例如任意羧酸基团(-C(=O)OH)的酯化作用生成，并且如果合适的话，将存在于母体化合物中的任意其它反应性基团预先保护，然后视需要进行脱保护。

这些代谢上不稳定的酯的实例包括式-C(=O)OR 那些，其中 R 是：C_{1-7}烷基，例如-Me、-Et、-nPr、-iPr、-nBu、-sBu、-iBu、-tBu；C_{1-7}氨基烷基，例如氨基乙基、2-(N,N-二乙基氨基)乙基、2-(4-吗啉代基)乙基；和酰氧基-C_{1-7}烷基，例如酰氧基甲基、酰氧基乙基、新戊酰氧基甲基、乙酰氧基甲基、1-乙酰氧基乙基、1-(1-甲氧基-1-甲基)乙基-羰氧基乙基；1-(苯甲酰氧基)乙基；异丙氧基-羰氧基甲基、1-异丙氧基-羰氧基乙基、环己基-羰氧基甲基、1-环己基-羰氧基乙基、环己氧基-羰氧基甲基、1-环己氧基-羰氧基乙基、(4-四氢吡喃氧基)羰氧基甲基、1-(4-四氢吡喃氧基)羰氧基乙基、4-(四氢吡喃基)羰氧基甲基和 1-(4-四氢吡喃基)羰氧基乙基。

而且，一些前体药物被酶活化得到活性化合物或者在进一步的化学反应后得到活性化合物的化合物(例如在 ADEPT、GDEPT、LIDEPT 等中)。例如，前体药物可以是糖衍生物或其它糖苷缀合物，或者可以是氨基酸酯衍生物。

其它衍生物包括化合物的偶联伴侣，其中化合物与偶联伴侣连接，例如与化合物化学偶联或者物理缔合。偶联伴侣的实例包括标记或报道分子、承载物质、载体或运输分子、效应子、药物、抗体或抑制剂。偶联伴侣可以经由化合物上的适当官能团(例如羟基、羧基或氨基)与本发明化合物共价连接。其它衍生物包括用脂质体配制化合物。

若化合物含有手性中心，所有单独的旋光形式，例如对映异构体、差向异构体和非对映异构体以及化合物的外消旋混合物都在本发明的范围内。

化合物可以以多种不同的几何异构和互变异构形式存在，本文所指的化合物包括所有这些形式。为了避免疑问，若化合物可以以若干几何异构或互变异构形式之一存在，并且只具体描述或显示一种形式，则所有其它形式均涵盖在本发明的范围内。

化合物的给药量将因所治疗的患者而异，每日给药量为约 100ng/kg 体重至 100mg/kg 体重，优选为 10pg/kg 至 10mg/kg。例如，剂量可由本领域

技术人员根据本发明公开的内容和本领域的常识容易确定。因而，技术人员能够容易地确定组合物中化合物和任选添加剂、媒介物和/或载体的量和在本发明方法中给药的量。

本发明化合物已被显示了体外抑制β分泌酶(包括BACE)活性。β分泌酶的抑制剂已显示出了可用于阻滞Aβ肽的形成或聚集，因此在阿尔茨海默氏病和其它与 Aβ肽水平升高和/或沉积有关的神经变性疾病的治疗中具有有益效果。因此相信，本发明化合物可以用于治疗阿尔茨海默氏病和与痴呆有关的疾病。因此预期，本发明化合物和它们的盐有对抗年龄-相关性疾病、例如阿尔茨海默氏病以及其它 Aβ相关病变、例如唐氏综合征和 b-淀粉样血管病的活性。预期本发明化合物将最有可能与广泛的认知缺陷增强剂联合使用，但是也能够用作单一成分。

通常，本发明化合物已经在下述一种或两种测定中被鉴定为具有 100 微摩尔或以下的 IC_{50}值。例如，实施例 34 化合物具有 36nM 的 IC_{50}值。

IGEN 测定

将酶以 1:30 稀释在 40mM MES pH 5.0 中。将储备底物在 40mM MES pH 5.0 中稀释至 12μM。向底物溶液加入 PALMEB 溶液(1:100 稀释)。将化合物的 DMSO 储备溶液或者单独的 DMSO 在 40mM MES pH 5.0 中稀释至所需浓度。在获自 Nunc 的 96 孔 PCR 板中进行测定。向板加入化合物的 DMSO 溶液(3μL)，然后加入酶(27μL)，用化合物预培养 5 分钟。然后，利用底物(30μL)启动反应。最终的酶稀释比为 1:60; 最终的底物浓度为 6μM (Km 是 150μM)。在室温反应 20 分钟后，取出 10μL 反应混合物，并且将其以 1:25 稀释在 0.20M Tris pH 8.0 中，从而终止反应。手工将化合物加入板中，然后在 CyBi-well 仪器上进行所有其余的液体操作。

将所有抗体和涂有链霉抗生物素蛋白的珠粒稀释在含有 0.5% BSA 和 0.5%吐温 20 的 PBS 中。如下量化产物: 向 50μL 反应混合物的 1:25 稀释液中，加入 50μL 新生表位抗体的 1:5000 稀释液。然后加入 100μL 含有 0.2mg/mL IGEN 珠粒和钌标记的山羊抗兔(ruthinylated goat anti-rabbit, Ru-Gar)抗体的 1:5000 稀释液的 PBS (0.5% BSA, 0.5%吐温 20)。最终的新生表位抗体稀释比为 1:20,000，最终的 Ru-Gar 稀释比为 1:10,000，最终的珠粒浓度为 0.1mg/mL。混合物在室温培养 2 小时后，在 IGEN 仪器上利用

CindyAB40 程序读数。单独加入 DMSO 用于定义 100%活性。在单刺测定(single-poke assay)中，20μM 对照抑制剂用于定义 0%对照活性，100nM 抑制剂定义 50%对照活性。在剂量响应测定中也使用对照抑制剂，IC_{50} 为 100nM。

荧光测定

将酶以 1:30 稀释在 40mM MES pH 5.0 中。将储备底物在 40mM MES pH 5.0 中稀释至 30μM。向底物溶液加入 PALMEB 溶液(1:100 稀释)。在冰上保存酶和底物储备溶液，直至置于储备板中。利用 Platemate-plus 仪器进行所有液体操作。向板中加入酶(9μL)，然后加入 1μL 化合物的 DMSO 溶液，预培养 5 分钟。在测试化合物的剂量响应曲线时，在净 DMSO 中进行稀释，如上所述的那样，加入 DMSO 储备液。加入底物(10μL)，反应在室温避光进行 1 小时。在 Corning 384 孔圆底、低容量、非结合性表面(Corning #3676)上进行测定。最终的酶稀释比为 1:60；最终的底物浓度为 15μM (Km 为 25μM)。利用方案标记的 Ddans 肽，在 Victor II 板读数器上测量产物的荧光，激发波长为 360nm，发射波长为 485nm。DMSO 对照定义 100%活性水平，使用 50μM 对照抑制剂定义 0%活性，也就是完全阻滞酶功能。在剂量响应测定中也使用对照抑制剂，IC_{50} 为 95nM。

β-分泌酶全细胞测定

HEK-Fc33-1 的生成:

使编码全长 BACE 的 cDNA 与三氨基酸连接物(Ala-Val-Thr)框架内融合于人 IgG1 始于氨基酸 104 的 Fc 部分。然后将 BACE-Fc 结构克隆到 GFP/pGEN-IRES-neoK 载体中(AstraZeneca 专有的载体)，供哺乳动物细胞中的蛋白质表达。利用磷酸钙法将表达载体稳定地转染到 HEK-293 细胞中。利用 250μg/mL G-418 选择菌落。进行有限的稀释克隆，以生成均匀的细胞系。利用为室内用而开发的 ELISA 测定法，借助 APP 表达的水平和在条件培养基中分泌的 Aβ，鉴别克隆。BACE/Fc 克隆 Fc33-1 的 Aβ分泌是适中的。

细胞培养:

使稳定表达人 BACE 的 HEK293 细胞(HEK-Fc33)生长在 37℃ DMEM 中，DMEM 中含有 10%热抑制的 FBS、0.5mg/mL 抗生素-抗霉菌溶液和 0.05mg/mL 选择抗生素 G-418。

Aβ40 释放测定:

当融合率在80至90%之间时收集细胞。向透明平底白色96孔细胞培养板(Costar 3610)或者透明平底96孔细胞培养板(Costar 3595)加入100μL细胞，细胞密度为1.5百万/mL，板中的细胞培养基含有100μL抑制剂，DMSO的最终浓度为1%。将板在37℃培养24小时后，将100μL细胞培养基转移至圆底96孔板(Costar 3365)，以量化Aβ40水平。保存细胞培养板，供如下ATP测定中所述的ATP测定用。向圆底板的每孔加入50μL检测溶液，其中含有0.2μg/mL RαAβ40抗体和0.25μg/mL生物素基化4G8抗体(在含有0.5% BSA和0.5%吐温20的DPBS中制备)，在4℃培养至少7小时。然后每孔加入50μL溶液(在上述相同缓冲液中制备)，其中含有0.062μg/mL ruthenylated山羊抗兔抗体和0.125mg/mL涂有链霉抗生物素蛋白的Dynabeads。在22℃板振荡器上振荡板达1小时，然后在IGEN M8分析仪中测量板的ECL数。利用已知浓度的Aβ储备溶液在用于细胞基础测定的相同细胞培养基中进行2倍连续稀释液，获得Aβ标准曲线。

ATP测定:

如上所示，在从细胞培养板转移100μL培养基供Aβ40检测后，保存仍然含有细胞的板，利用获自Cambrex BioScience的测定试剂盒(ViaLight™ Plus)，测量总细胞ATP，从而进行细胞毒性测定。简而言之，向板的各孔中加入50μL细胞溶解试剂。在室温培养板达10min。加入100μL再生ViaLight™ Plus试剂，供ATP测量后2分钟，在LJL板读数器或Wallac Topcount中测量每孔的荧光(luminescence)。

BACE Biacore方案

传感芯片制备:

通过将肽过渡态等构物(transition state isostere, TSI)或者乱序版本的肽TSI与Biacore CM5传感芯片的表面连接，在Biacore 3000仪器上测定BACE。CM5传感芯片的表面具有能够用于偶联肽的4条不同通道。乱序的肽KFES-抑胃酶氨酸-ETIAEVENV与通道1偶联，TSI抑制剂KTEEISEVN-抑胃酶氨酸-VAEF与同一芯片的通道2偶联。将两种肽以0.2mg/mL的速率溶于20mM乙酸钠pH 4.5中，然后在14K rpm下离心溶液，以除去任何颗粒。以5μL/分钟的速率注射0.5M N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺(EDC)与0.5M N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)的1:1混合物达7分钟，从而激活葡聚糖层上的羧基。然后在通道1中以5μL/分钟的速率注射对照肽的储备溶

液达 7 分钟，然后以 5μL/分钟的速率注射 1M 乙醇胺达 7 分钟，阻滞剩余的被激活羧基。

测定方案：

将 BACE 在乙酸钠缓冲液 pH 4.5(电泳缓冲液减去 DMSO)中稀释至 0.5μM，进行 BACE Biacore 测定。将经过稀释的 BACE 与 DMSO 或者化合物的 DMSO 稀释液混合，最终浓度为 5% DMSO。在 4℃培养 BACE/抑制剂混合物达 1 小时，然后以 20μL/分钟的速率注射 CM5 Biacore 芯片的通道 1 和 2。当 BACE 与芯片结合时，测量信号，以响应单位(RU)计。BACE 与通道 2 上的 TSI 抑制剂结合产生某种信号。BACE 抑制剂的存在通过与 BACE 结合和抑制与芯片上肽 TSI 的相互作用，减少该信号。任何与通道 1 的结合都是非特异性的，并从通道 2 响应值中减去。将 DMSO 对照定义为 100%，化合物的效应报道为 DMSO 对照的抑制百分比。当在 1mM 浓度下测试时，2-氨基-3-甲基-6-(2-萘-2-基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮 AZ12066871 在 BACE Biacore 测定中抑制 BACE 结合达 69%。

本发明化合物可以按照有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备。本发明化合物可以如下合成：利用下述方法合成，以及有机合成化学领域已知的合成方法，或者本领域技术人员对所述方法所领会的变化形式。这些方法包括但不限于下述那些。在此整体引入所有参考文献，作为参考。

本发明的新颖化合物可以利用本文所述反应和技术制备。反应是在适合于所用试剂和材料的溶剂中进行的，并且适合于所进行的转化作用。而且，在下述合成方法的说明中，应理解的是，选择所有所建议的反应条件、包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和操作工艺作为该反应的标准条件，这将容易为本领域技术人员所认识。有机合成领域技术人员应理解的是，存在于分子各部分上的官能团必须与所建议的试剂和反应是相容的。这种对不与反应条件相容的取代基的限制，对本领域技术人员是所显而易见，就必须采用替代方法。

本文实施例所用原料是商业上可获得的或者容易借助标准方法从已知材料制备。例如，下列反应是示例性的，而非限制本文使用的一些原料和实例的制备。

制备本发明化合物的一般工艺如下：

现在将借助下列非限制性实施例阐述发明，除非另有规定，其中：

I. 温度以摄氏度(℃)给出；除非另有规定，操作在室温或环境温度下进行，即 18-25℃范围内的温度进行；

II. 有机溶液经无水硫酸镁的干燥；利用旋转蒸发器在减压(600-4000 帕斯卡；4.5-30mmHg)下以至多 60℃的浴温进行溶剂的蒸发；

III. 色谱表示硅胶快速色谱；在硅胶板上进行薄层色谱(TLC)；

IV. 通常，借助 TLC 或 HPLC 跟踪反应过程，反应时间仅用于示例；

V. 熔点未经校正，(dec)表示分解；

VI. 终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)光谱；

VII. 当给出时，NMR 数据为主要诊断质子的 δ 值形式，以相对于内表四甲基硅烷(TMS)的百万分之份数(ppm)给出，使用氘代的氯仿(CDCl3)、二甲基亚砜(d6-DMSO)或二甲基亚砜/TFA(d6-DMSO/TFA)作为溶剂在 300MHz 下测量；使用信号形状的常规缩写；就 AB 光谱而言，报道直接观测的位移值；偶合常数(J)以 Hz 给出；当进行这样的指定时，Ar 表示芳族质子；

VIII. 减压以绝对压力给出，单位为帕斯卡(Pa)；高压以表压给出，单位为巴(bar)；

IX. 在氮气氛下进行非水性反应；

X. 溶剂比例以体积:体积(v/v)给出；

XI. 利用大气压化学电离(APCI)或者电喷雾电离(+ESI)，利用自动化系统运行质谱(MS)。通常，仅报道观察到母体质量的光谱。在同位素裂解产生多个质谱峰时(例如当氯存在时)，报道分子的最低质量主要离子 ；

XII. 商品试剂没有进一步纯化就使用；

XIII. 对按照方案 1 或 2 制备的化合物而言，酮原料，除非另有注解，是商业上可获得的或者按照下列参考文献中的工艺制备：实施例 14, Chemical Abstracts, CAN 123: 115721, AN 2000: 718846; 实施例 10, Broxton et al, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 1769-1771; 实施例 12,, Boatman et al., J. Org. Chem., 1965, 30, 3321-3324;

XIV. 用于制备烯烃的膦酰乙酸酯，例如方案 1A 中的膦酰乙酸酯，可以是膦酰乙酸三甲酯、膦酰乙酸乙基二甲基酯、膦酰乙酸叔丁基二甲基酯、膦酰乙酸三乙酯、膦酰乙酸甲基三乙基酯或者膦酰乙酸叔丁基二乙基酯；

XV. 利用 Hewlett Packard 5988A 或者 MicroMass Quattro-1 质谱计记录质谱，报道母体分子离子的 m/z；

XVI. 室温表示 20-25℃；

XVII. LC-MS HPLC 条件：柱：Agilent Zorbax SB-C8 2mm ID X 50mm，流速：1.4mL/min，梯度：95% A 至 90% B 历时 3min，保持 1 分钟，陡升至 95% A 历时 1 分钟，保持 1 分钟。其中 A=含有 0.1%甲酸的 2%乙腈/水，B=含有 0.1%甲酸的 2%水/乙腈。UV-DAD 210-400nm；

XVIII. 制备型反相 HPLC 条件(A)：利用 Agilent 系统，在 Phenomenex Luna C18 反相柱(250 X 21mm, 10 微米粒径)上纯化化合物。将粗化合物溶于乙腈:水:TFA (75:25:0.1)。梯度洗脱(0-50%乙腈历时 12min，保持 50%乙腈达 3min，50-100%乙腈历时 7min，流速 40mL/min，220nm)得到纯化的标题化合物。保留时间(tR) =min。这种方法用于实施例 1-28；

XIX. 制备型反相 HPLC 条件(B)：利用 Gilson 系统，在 Phenomenex Luna C18(2)反相柱(60 X 21.2mm, 10 微米粒径)上纯化化合物。利用 0.1%三氟乙酸水溶液和乙腈进行梯度洗脱(通常 25-75%乙腈历时 15min)，流速 50mL/min，在 220nm 下收集 UV。这种方法用于实施例 29-87；

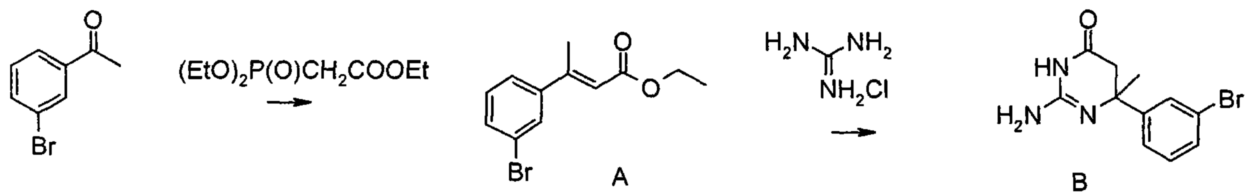
XX. 制备型反相 HPLC 条件(C)：Gilson 仪器(215 注射器, 333 泵, 155 UV/Vis 检测器)：Varian C8 反相柱(60 埃不规则负载, 8mm 粒径, 21mm ID x 25cm)。将粗化合物溶于二甲基亚砜:甲醇(~1:1)。利用 0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈进行梯度洗脱(通常 25-75%乙腈历时 30min，95%乙腈历时 7min)，流速 22mL/min，在 254nm 下收集 UV。保留时间(tR) =mins。这种方法用于实施例 88-94。

XXI. 正相色谱条件：采用快速色谱作为纯化所选择的中间体的方法。Isco CombiFlash Sq 16x 仪器：预包装的一次性 RediSep SiO2 固

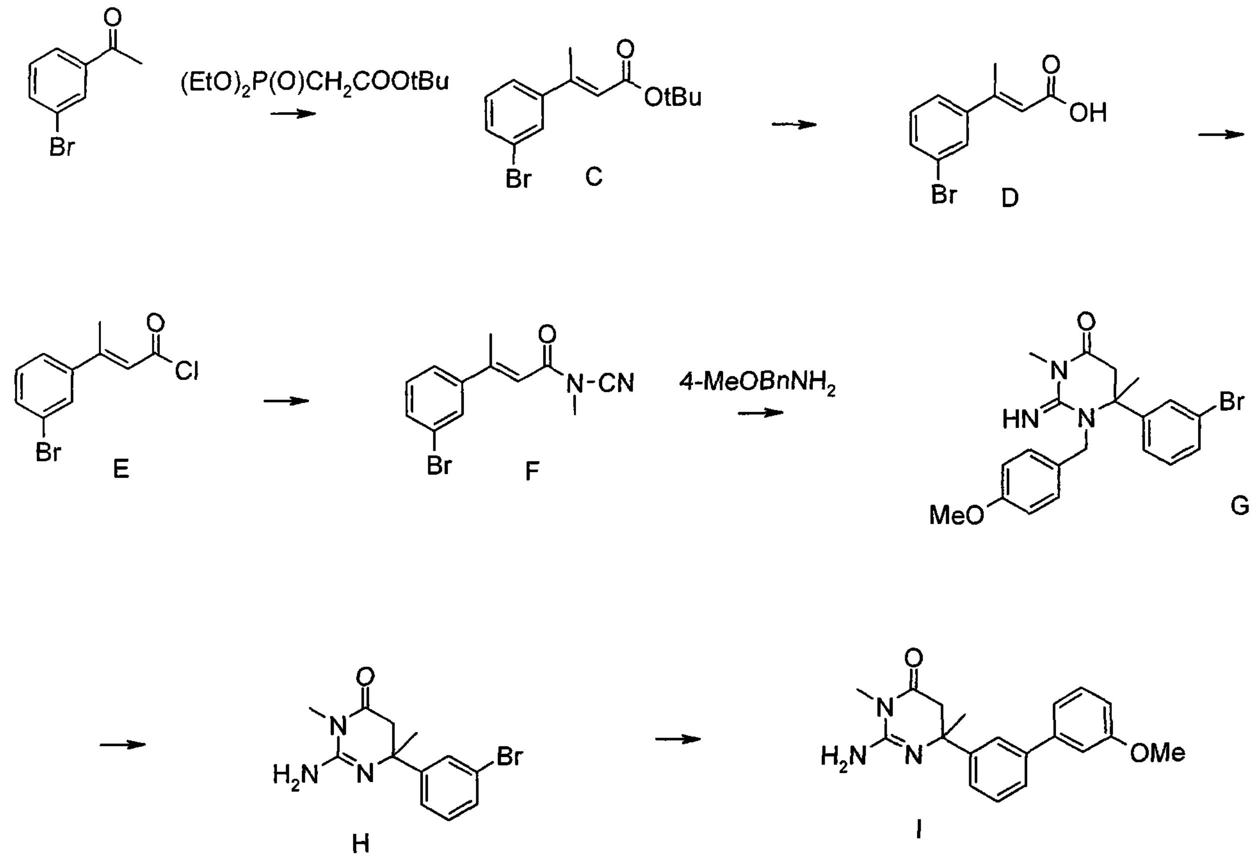
定相柱(4, 12, 40, 120 克大小)，利用所选择的双溶剂混合物的梯度洗脱，流速 5-125mL/min，UV 检测(190-760nm 范围)或者定时收集，流动池路径长度 0.1mm;

XXII. 微波加热仪器：利用 Personal Chemistry Smith Synthesizer 单元(monomodal, 2.45 GHz, 300W max)进行反应的微波加热;

XXIII. 术语和缩写：溶剂混合物组成以体积百分比或体积比例给出。在 NMR 光谱复杂的情况下，仅报道诊断信号。atm：大气压; Boc：叔丁氧羰基; Cbz：苄氧羰基; DCM：二氯甲烷; DIPEA：二异丙基乙基胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DMSO：二甲基亚砜; Et2O：二乙醚; EtOAc：乙酸乙酯; h：小时; HPLC：高效液相色谱; 分钟:min.; NMR：核磁共振; psi：磅/平方英寸; TFA：三氟乙酸; THF：四氢呋喃; ACN：乙腈。

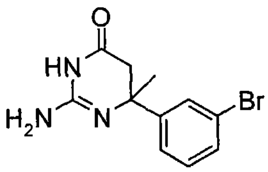


方案 1



方案 2

实施例 1:2-氨基-6-(3-溴-苯基)-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 1, B)



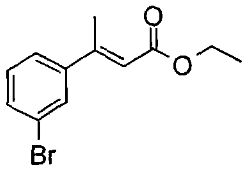
向胍盐酸盐(0.35 g, 3.72 mmol)和甲醇钠(0.16 g, 4.09 mmol)的 NMP (2 mL)溶液中，加入(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸乙酯(方案 1, A) (0.5 g, 1.86 mmol)，反应在 200°C 微波加热 15 分钟。减压除去 NMP，得到暗琥珀色浆状物。向其中加入乙腈:水:TFA (75:25:0.1, 10 ml)，除去所得到的沉淀。滤液使用 RP-HPLC 纯化(t_R=8.33)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为淡褐色粉末(0.21g, 40%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.64 (s, 3H); 3.14 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.34 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.44 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.64 (s, 1H)。m/z (ES) 282 M^+。

本领域技术人员应理解的是，用于上述环化反应中的烯烃可能是不同酯中的一种，例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基酯。然而，叔丁基酯有时在环化反应中效率略低。在这样的情形中，可以将叔丁基通过 Fisher 酯合

成转化为甲基酯，也就是使用浓硫酸的甲醇溶液(1:10 V:V)进行处理。

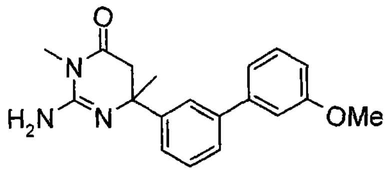
(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸乙酯(方案 1, A)如下制备。

(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸乙酯(方案 1, A)



向-78°C 的磷酰乙酸三乙酯(6.19 g, 27.63 mmol)的 THF (70 mL)搅拌溶液中，加入 n-BuLi 的己烷溶液(1.6 N, 18.06 mL, 28.89 mmol)，反应在-78°C 搅拌 30 分钟。向上述混合物中，加入 3'-溴乙酰苯(3.34 mL, 25.12 mmol)，反应在-78°C 搅拌 30 分钟。混合物温热至室温，搅拌 18 小时。减压除去 THF，得到浑浊黄色油状物。向其中加入己烷(250 mL)，反应搅拌 10 分钟。除去所得到的沉淀，收集滤液并减压浓缩。粗制化合物使用快速色谱法纯化(硅胶，5:95 乙酸乙酯:己烷)得到标题化合物，为浅黄色透明油状物(5.63 g, 83%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (t, 3H, J=7.2 Hz); 2.44 (s, 3H); 4.10 (q, 2H, J=7.2 Hz); 6.17 (s, 1H); 7.35 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.56 (m, 2H); 7.68 (s, 1H)。m/z (ES) 269 M^+。

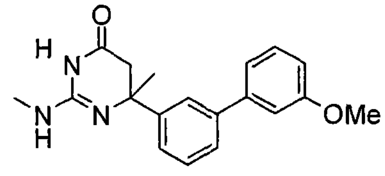
实施例 2: 2-氨基-6-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 2, I)



一般 Suzuki 条件 方法 A: 向 2-氨基-6-(3-溴-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 2, H) (47 mg, 0.132 mmol)在 1.5 mL 7:3:2 的 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇中的溶液中，加入碳酸铯(129 mg, 0.396 mmol)、3-甲氧苯基硼酸(26mg, 0.172 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (4.6mg, 0.0065 mmol)。反应在 150°C 微波加热 15 分钟，然后在氮气流下除去溶剂。向该褐色胶状物中，加入 ACN:水:TFA (75:25:0.1, 2.0 ml)，除去所得到的沉淀。滤液使用 RP-HPLC 纯化(保留时间: 14.2 mins)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为白色粉末(25mg g, 43%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.71

(s, 3H); 3.13 (s, 3H); 3.21 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.59 (d, 1H, J=16.2 Hz); 3.85 (s, 3H); 6.98 (d, 1H, J=3.9 Hz); 7.23 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.51 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.64 (d, 1H, J=7.5 Hz); 7.71 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (324.17); LCMS t_R 1.97 分钟。

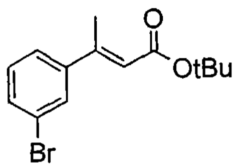
实施例 3: 6-(3'-甲氧基-1,1'-联苯-3-基)-6-甲基-2-(甲氨基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮



HPLC 纯化实施例 2，分离得到标题化合物，为白色粉末(4.7 mg, 10%)。^{1}HNMR (300.132 MHz, DMSO) d 1.77 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.13 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.48 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 6.99 (dd, J=10.0 Hz, J=2.4 Hz, 1H) 7.23 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H); m/z (ES+) M+1= 324; LCMS t_R=1.7 分钟。

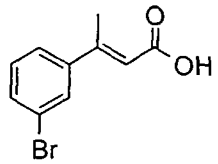
2-氨基-6-(3-溴-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(实施例 4, 方案 2, H)如下制备。

(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸叔丁基酯(方案 2, C)



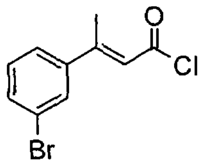
向-78°C 的叔丁基二甲基磷酰乙酸酯(21.9 mL, 0.111 mol)的 THF (150 mL)搅拌溶液中，加入 n-BuLi 的己烷溶液(1.6 N, 72.0 mL, 0.116 mol)，反应在-78°C 搅拌 10 分钟。向上述混合物中，加入 3'-溴乙酰苯(13.4 mL, 0.100 mol)，反应温热至室温，同时搅拌 18 小时。减压除去 THF，得到黄色固体。向其中加入己烷(300 mL)，固体研磨 1 小时。混合物通过硅藻土过滤，滤液减压浓缩得到标题化合物，为粗制油状物(28.9 g)。其直接用于接下来的反应中。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.47 (s, 9H); 2.44 (s, 3H); 6.05 (s, 1H); 7.36 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.53 (m, 2H); 7.71 (s, 1H)。

(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸(方案 2, D)



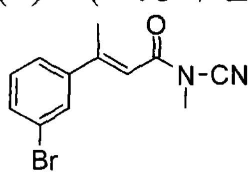
将粗制(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸叔丁基酯 C (28.9 g)的三氟乙酸:二氯甲烷(1:1, 300 mL)溶液在室温搅拌 15 min，减压除去溶剂。该粗制黄色固体在己烷(400 mL)中研磨，过滤，真空干燥得到标题化合物，为白色固体(8.87 g, 38%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.46 (s, 3H); 6.11 (s, 1H); 7.37 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.53 (m, 2H); 7.72 (t, 1H, J=1.5 Hz)。

(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酰氯(方案 2, E)



向(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酸(方案 2, D) (1.00 g, 4.148 mmol)在 10 mL 二氯甲烷中的悬浮液中，加入草酰氯(434 μL, 4.98 mmol)，再加入 DMF (15 μL, 0.207 mmol)，反应在室温搅拌。2 小时后，减压除去溶剂得到标题化合物，为黄色固体，将其固化得到灰白色固体。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.51 (s, 3H); 6.44 (s, 1H); 7.29 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.43 (d, 1H, J=7.8 Hz); 7.57 (d, 1H, J=8.7 Hz); 7.63 (t, 1H, J=1.8 Hz)。

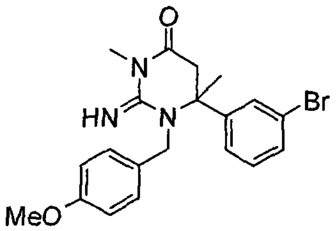
(E)-3-(3-溴-苯基)-N-氰基-N-甲基-丁-2-烯酰胺(方案 2, F)



向-60°C 搅拌着的溴化氰(4.24 g, 40.00 mmol)的 100 mL THF 溶液中，加入碳酸钠(6.36 g, 60.00 mmol)，再逐滴加入 2.0 M 甲胺的 THF 溶液(20.0 mL 40.00 mmol)。浴温保持低于-20°C，持续 2 小时。反应在氮气层下通过硅藻土过滤，向滤液中加入(E)-3-(3-溴-苯基)-丁-2-烯酰氯(方案 2, E) (5.19 g, 20.00 mmol)的 100 mL THF 溶液。向上述混合物中，加入 N,N-二异丙基乙基胺(4.2

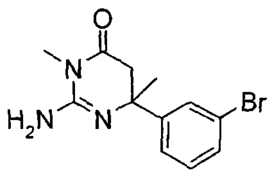
mL, 24.00 mmol)，反应在室温搅拌 2 小时。减压除去溶剂，所得到的油状物置于高真空下过夜。利用 DCM 洗脱，通过硅胶快速色谱法纯化粗制化合物，得到标题化合物，为灰白色固体(4.29 g, 75%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.44 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 6.65 (s, 1H); 7.42 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7.58 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.65 (d, 1H, J=7.8 Hz); 7.76 (t, 1H, J=1.8 Hz)。

6-(3-溴-苯基)-1-(4-甲氧基-苄氨基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 2, G)



向(E)-3-(3-溴-苯基)-N-氰基-N-甲基-丁-2-烯酰胺(方案 2, F) (12.77 g, 45.75 mmol)的 50 mL DMF 溶液中，加入 4-甲氧基苄基胺(14.9 mL, 114.38 mmol)。4 小时后，减压除去溶剂，所得到的粘性油状物置于高真空下过夜。粗制化合物使用连续快速色谱法纯化。使用 DCM、2.5:97.5 的 MeOH:DCM、5:95 的 MeOH:DCM 洗脱，在硅胶上进行第一次纯化，得到 18.96 g 粗制产物。使用 Et_2O、EtOAc、5:95 的 MeOH:EtOAc、10:90 的 MeOH:EtOAc 洗脱，在硅胶上进行第二次纯化，得到干净标题化合物，为灰白色固体(15.48 g, 81%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.20 (s, 3H); 3.30 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.58 (d, 1H, J=16.8 Hz); 3.78 (s, 3H); 4.97 (dd, 2H, J=4.8 Hz); 6.96 (d, 2H, J=8.7 Hz); 7.34 (m, 4H); 7.57 (m, 2H); m/z (APCI+) M+1 (416.08); LCMS t_R 1.80 分钟。

实施例 4: 2-氨基-6-(3-溴-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 2, H)

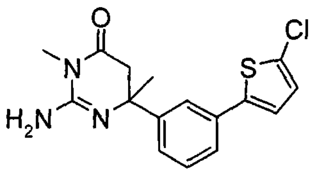


向 6-(3-溴-苯基)-1-(4-甲氧基-苄氨基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 2, G) (15.48 g, 37.18 mmol)的 150 mL CAN 溶液中，加入 50 mL 水，再加入硝酸铈铵(61.15 g, 111.55 mmol)，反应搅拌 18 小时。依次加入硅藻土

(32 g)和碳酸氢钠(31.23 g, 371.8 mmol)，反应搅拌 2 小时。在中点加入另外的硅藻土(15 g)。反应通过硅藻土过滤，滤液减压浓缩。所得到的橙色固体置于高真空下。使用 15:85:0.1 的 MeOH:DCM:乙酸洗脱，通过硅胶进行初步纯化。所得到的橙色固体用甲醇研磨，得到第一批标题化合物。从滤液中减压除去溶剂，所得到的橙色固体用乙醇研磨，得到第二批标题化合物。合并两批产物得到标题化合物(8.75 g, 79%)，为灰白色固体。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.64 (s, 3H); 3.14 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.49 (d, 1H, J=16.2 Hz); 7.39 (m, 2H); 7.55 (m, 1H); 7.67 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (296.0); LCMS t_R 1.30 分钟。

在部分实施例中，1-(4-甲氧基-苄氨基)基团可以用 1-苄氨基替代。在该情形下，苄基的裂解可以通过 10% Pd/C 在 5%甲酸/甲醇中的混合物催化转移氢化实现(例如实施例 5, 表 1)。

实施例 6: 2-氨基-6-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮

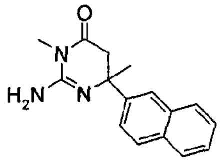
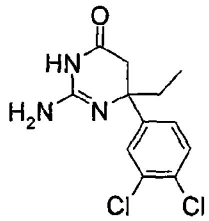
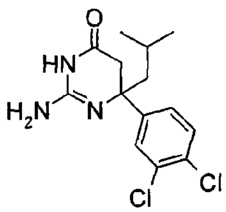
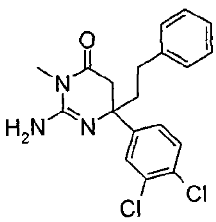


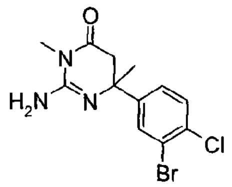
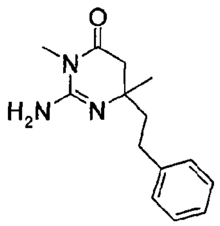
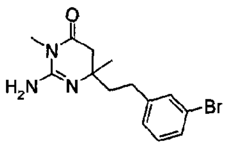
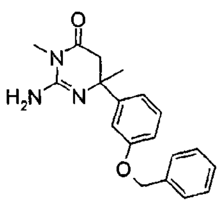
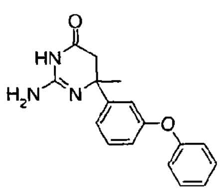
一般 Suzuki 条件 方法 B: 在小瓶中，向来自实施例 4 的固体产物(47 mg, 0.13 mmol)中，加入磷酸三钾(83mg, 0.39 mmol)、5-氯噻吩-2-硼酸(55 mg, 0.33 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (12 mg, 0.016 mmol)和 2.0 mL 7:3:2 的 1,2-二甲氧基乙烷:水:乙醇。反应密闭后置于 100°C 浴中持续 15 min，然后真空除去溶剂。向该褐色胶状物中，加入乙腈:水:TFA (75:25:0.1, 2.0 ml)，除去所得到的沉淀。滤液使用 RP-HPLC 纯化(保留时间: 15.0 mins)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为白色粉末(46mg, 61%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.68 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.21 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.54 (d, 1H, J=16.2 Hz); 7.16 (d, 1H, J=3.9 Hz); 7.43 (m, 3H); 7.57 (d, 1H, J=7.8 Hz); 7.66 (s, 1H); m/z (APCI+) M+1 (334.0); LCMS t_R 1.91 分钟。

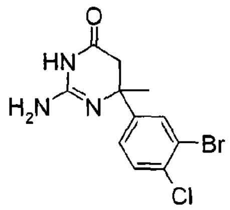
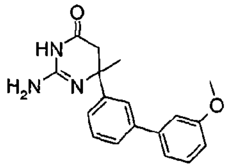
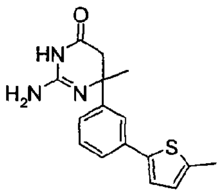
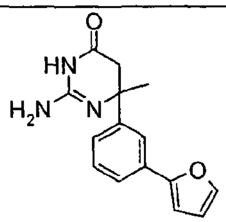
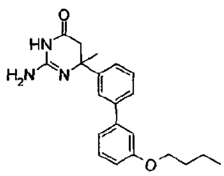
下述化合物采用类似于前面实施例 1 或 4 所述的方法，使用适宜的商购得到的硼酸合成。”方法”栏包括 3 列: 第一列是所使用的方案; 第二列

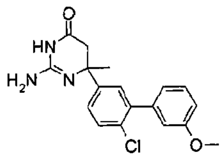
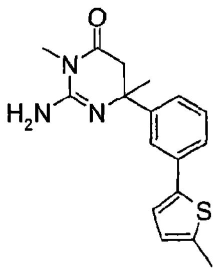
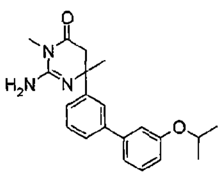
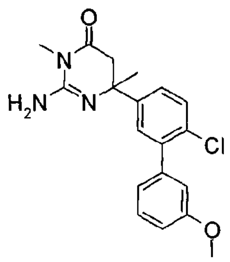
是实施例 2 (A)或实施例 6 (B)中描述的 Suzuki 方法；第三列是用于 Suzuki 中的芳基溴化物。NA 表示没有使用与芳基溴化物的 Suzuki 偶联。

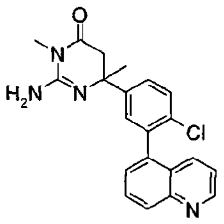
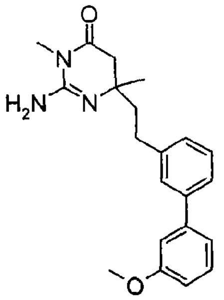
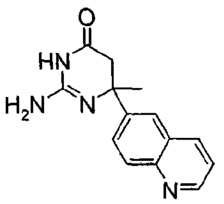
表 1

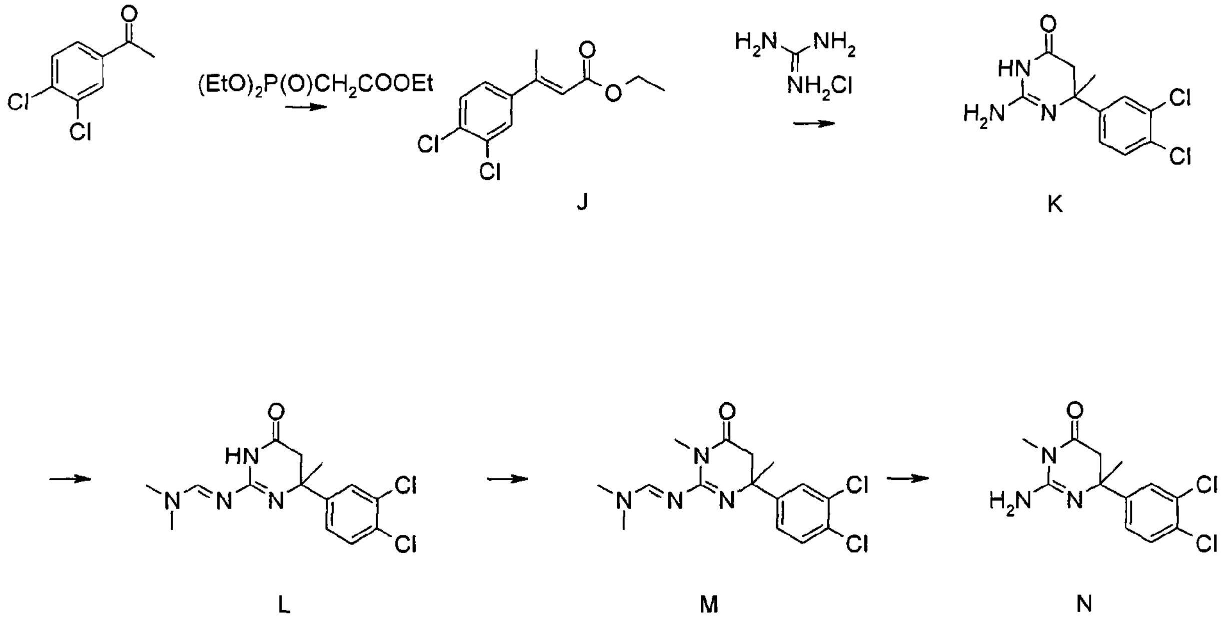
实施例	化合物	结构	方法	NMR	m/z M+1 (电离)	LCMS t_R (min)
5	2-氨基-3,6-二甲基-6-萘-2-基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 72 (s, 3H), 3 07 (s, 3H), 3 21 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J=16 5 Hz, 1H), 7 57 (m, 3H), 7 94 (m, 4H)	268 (APCI+)	1 67
7	2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-6-乙基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 0.80 (t, 3H, J=7.4 Hz); 1.94 (m, 2H); 3.18 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3.34 (d, 1H, J=16 5 Hz); 6.37 (dd, 1H, J=8 6 Hz); 7.69 (m, 2H)	288 (ES+)	1 45
8	2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-6-异丁基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 NA	^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 0.7 (d, J= 6 6 Hz, 3H), 0.82 (d, J=6 6 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 3.20 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.37 (d, J=16 5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J= 8.4, 2 3 Hz, 1H), 7.68 (d, J=2 3 Hz, 1H), 7 76 (s, 1H)	314 (ES+)	1.99
9	2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-6-(2-苯乙基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 2 26 (m, 2H), 2 48 (m,1H), 2 60 (m, 1H), 3 35 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3 53 (d, J=16 5 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7 40 (dd, J= 8 4, 2 3 Hz, 1H), 7 68 (d, J=2 3 Hz, 1H), 7 73 (s, 1H)	376 (ES+)	1 93

10	2-氨基-6-(3-臭-4-氯苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.63 (s, 3H), 3 11 (s, 3H), 3 20 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 50 (d, J=16 5 Hz, 1H), 7 40 (dd, J= 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7 66 (d, J=8 4 Hz, 1H), 7 85 (d, J=2.4 Hz, 1H)	330 (ES+)	1 76
11	2-氨基-3,6-二甲基-6-(2-苯乙基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.36 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 2 59 (m, 2H), 2 73 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.94 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 7.16-7.32 (br m, 5H)	246 (ES+)	1.33
12	2-氨基-6-[2-(3-臭-苯基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.33 (s, 3H), 1 86 (m, 2H), 2.64 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.79 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.94 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 7.26 (d, J=5 0 Hz, 2H), 7.40 (td, J=4.5, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H)	324 (APCI+)	1.83
13	2-氨基-6-[3-(苄氧基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.61 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.15 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3.44 (d, J=16.5 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.94-7 05 (br m, 3H), 7.31-7 47 (br m, 6H)	324 (ES+)	1 65
14	2-氨基-6-甲基-6-(3-苯氧基苯基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 65 (s, 3H), 3 14 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3 31 (d, 1H, J=16 5 Hz); 6 93 (dd, 1H, J=8 0 Hz), 7 02 (d, 2H, J=7 8 Hz), 7 17 (m, 3H); 7 42 (m, 3H)	296 (ES+)	1 46

15	2-氨基-6-(3-臭-4-氯苯基)-6-甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 NA	[1]H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 65 (s, 3H), 3 15 (d, J=16 6 Hz, 1H), 3 36 (d, J=16 6 Hz, 1H), 7 45 (dd, J=8 5, 2 4 Hz, 1H), 7 70 (d, J=8 5 Hz, 1H), 7 85 (d, J=2 3 Hz, 1H)	316 (ES+)	1 37
16	2-氨基-6-(3'-甲氧基-1,1'-联苯-3-基)-6-甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzuki-A 1	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 71 (s, 3H); 3 17 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3 45 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3.85 (s, 3H); 6 98 (d, 1H, J=8.1 Hz); 7 23 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7 52 (m, 1H); 7.68 (m, 2H)	310 (APCI+)	1 89
17	2-氨基-6-甲基-6-[3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzuki-A 1		300 (ES+)	1 65
18	2-氨基-6-[3-(2-呋喃基)苯基]-6-甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzuki-A 1		270 (APCI+)	1.65
19	2-氨基-6-(3'-丁氧基-1,1'-联苯-3-基)-6-甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzukı-A 1	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 0.95 (m, 3H); 1.47 (m, 2H); 1.71 (m, 5H); 3 17 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.46 (d, 1H, J=16 5 Hz); 4 06 (t, 2H, J=6 3 Hz); 6 95 (m, 1H); 7 24 (m, 2H); 7 38 (m, 2H); 7 52 (t, 1H, J=7 8), 7 66 (m, 2H)	352 (APCI+)	2.22

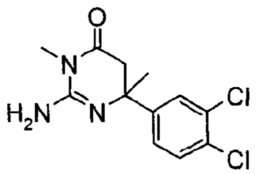
20	2-氨基-6-(6-氯-3'-甲氧基-1,1'-联苯-3-基)-6-甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzuki A 15	[1]H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 68 (s, 3H), 3 15 (d, J=16 6 Hz, 1H), 3 40 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 82 (s, 3H), 6 99-7 03 (m, 3H), 7 38-7.53 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 1H)	344 (ES+)	1 65
21	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(5-甲基噻吩-2-基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 Suzuki B 4	[1]H NMR (300 132 MHz, DMSO) δ 1 68 (s, 3H), 2 49 (s, 3H), 3 12 (s, 3H), 3 20 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J=16 4 Hz, 1H), 6 84 (d, J=2 5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H)	314 (APCI+)	1.97
22	2-氨基-6-(3'-异丙氧基-1,1'-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-2 Suzuki B 4	[1]H NMR (300 132 MHz, DMSO) δ 1 32 (d, J=6 0 Hz, 6H), 1.70 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.21 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.72 (七重峰, J=6.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.38 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 63 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H)	352 (ES+)	1 82
23	2-氨基-6-(6-氯-3'-甲氧基-1,1'-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		方案-1 Suzuki A 15	[1]H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.19 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 53 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 82 (s, 3H), 7 00 (m, 3H), 7 38-7 48 (br m, 3H), 7 60 (d, J=8 4 Hz, 1H)	358 (ES+)	2 03

24	2-氨基-6-(4-氯-3-喹啉-5-基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-1 Suzuki A 15	^{1}H NMR (300 132 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 68 (s, 3H), 3 12 (s, 3H), 3 23 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3 52 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7 61 (m, 2H), 7 78 (m, 2H), 7 83 (m, 1H), 8.19 (t, J=8.4 Hz, 1H), 8 31 (m, 2H), 9 31 (d, J=4.8 Hz, 1H)	379 (APCI+)	1 50
25	2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzuki-B 12	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.37 (s, 3H), 1 94 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2 98 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3 21 (s, 3H), 3 84 (s, 3H), 6.95 (dd, J=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J=6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H)	352 (ES+)	1.83
26	2-氨基-6-甲基-6-喹啉-6-基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-1 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1.79 (s, 3H), 3.33 (d, J=16 6 Hz, 1H), 3.48 (d, J=16.6 Hz, 1H), 8 18 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 1H), 8 29 (dd, J=9 2, 1 8 Hz, 1H), 8.39 (t, J=4.4 Hz, 2H), 9.27 (d, J=8.3 Hz, 1H), 9.40 (d, J=5 3 Hz, 1H)	255 (APCI+)	0 36



方案 3

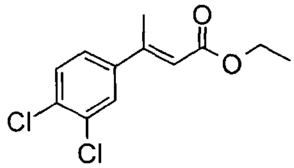
实施例 27: 2-氨基-6-(3,4-二氯-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 3, N)



向 N'-[4-(3,4-二氯-苯基)-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(方案 3, M) (0.16 g, 0.47 mmol)的 MeOH (15 mL)溶液中，加入 7 N 甲醇氨水(3 mL, 21.0 mmol)，反应加热至 60°C，持续 3 小时。减压除去 MeOH，得到琥珀色浆状物。向其中加入乙腈:水:TFA (75:25:0.1, 4 ml)，除去所得到的沉淀。滤液使用 RP-HPLC 纯化(保留时间: 13.03 mins)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为白色粉末(0.03g, 22%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$): δ 1.65 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.50 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.41 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.67 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.72 (s, 1H)。m/z MS (ES) 286 M$^+$。

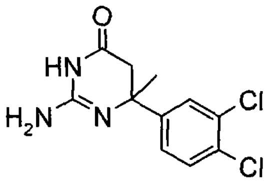
N'-[4-(3,4-二氯-苯基)-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(方案 3, M)如下制备。

(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸乙酯(方案 3, J)



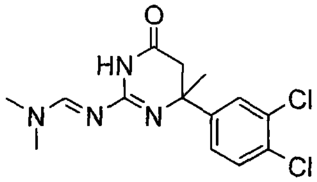
向-78°C 的三乙基磷酰乙酸酯(11.5 mL, 58.2 mmol)的 THF (100 mL)搅拌溶液中，加入 n-BuLi 的己烷(1.6 N, 38 mL, 61 mmol)溶液，反应在-78°C 搅拌 10 分钟。向上述混合物中，加入 3,4-二氯乙酰苯(10.0g, 52.9 mmol)的 THF (10 mL)溶液，反应温热至室温，同时搅拌 18 小时。减压除去溶剂，得到黄色固体。向其中加入 400 mL 1:3 的 Et_2O:乙烷，固体研磨 1 小时。所得到的沉淀通过硅藻土过滤除去，收集滤液，减压浓缩后，置于高真空下得到标题化合物，为粗制油状物(12.14 g)。其直接用于接下来的反应中。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, 3H, J=6.9); 2.48 (s, 3H); 6.22 (s, 1H); 7.50 (d, 1H, J=2.4 Hz); 7.84 (d, 2H, J=2.1 Hz)。

实施例 28: 2-氨基-6-(3,4-二氯-苯基)-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮(方案 3, K)



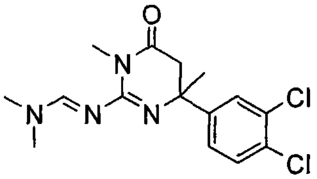
向(E)-3-(3,4-二氯-苯基)-丁-2-烯酸乙酯(方案 3, J) (100 mg, 0.386 mmol)的 2.0 mL NMP 溶液中，加入胍盐酸盐(147 mg, 1.54 mmol)、甲醇钠(62 mg, 1.62 mmol)，反应在 200°C 微波加热 10 分钟。固体由反应中滤出，滤液直接使用 RP-HPLC 纯化(保留时间: 12.6 mins)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为白色固体(49mg, 33%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.65 (s, 3H); 3.17 (m, 1H); 3.36 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.42 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.70 (m, 2H); m/z (+ES) M+1 (271.98); LCMS t_R 1.35 分钟。

N'-[4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(方案 3, L)

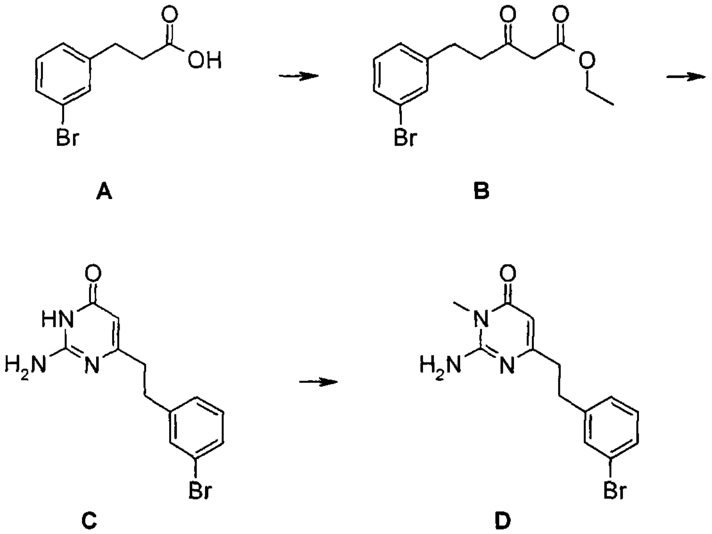


向环境温度的实施例 28 (0.25 g, 0.94 mmol)的 DMF (5 mL)搅拌溶液中，加入二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛(0.16 mL, 1.17 mmol)，反应搅拌 2 小时。减压除去 DMF，得到浅黄色油状物。该油状物通过乙醚研磨(2 X 20 mL)纯化，得到标题化合物，为透明、无色油状物(0.30 g, 99%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67 (s, 3H); 3.11-3.17 (br s, 4H); 3.20-3.29 (br s, 4H); 7.47 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.69 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.76 (s, 1H); 8.56 (s, 1H)。m/z (ES) 327 M^+。

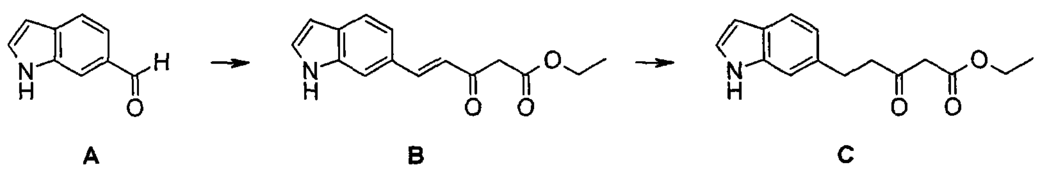
N'-[4-(3,4-二氯-苯基)-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(方案 3, M)



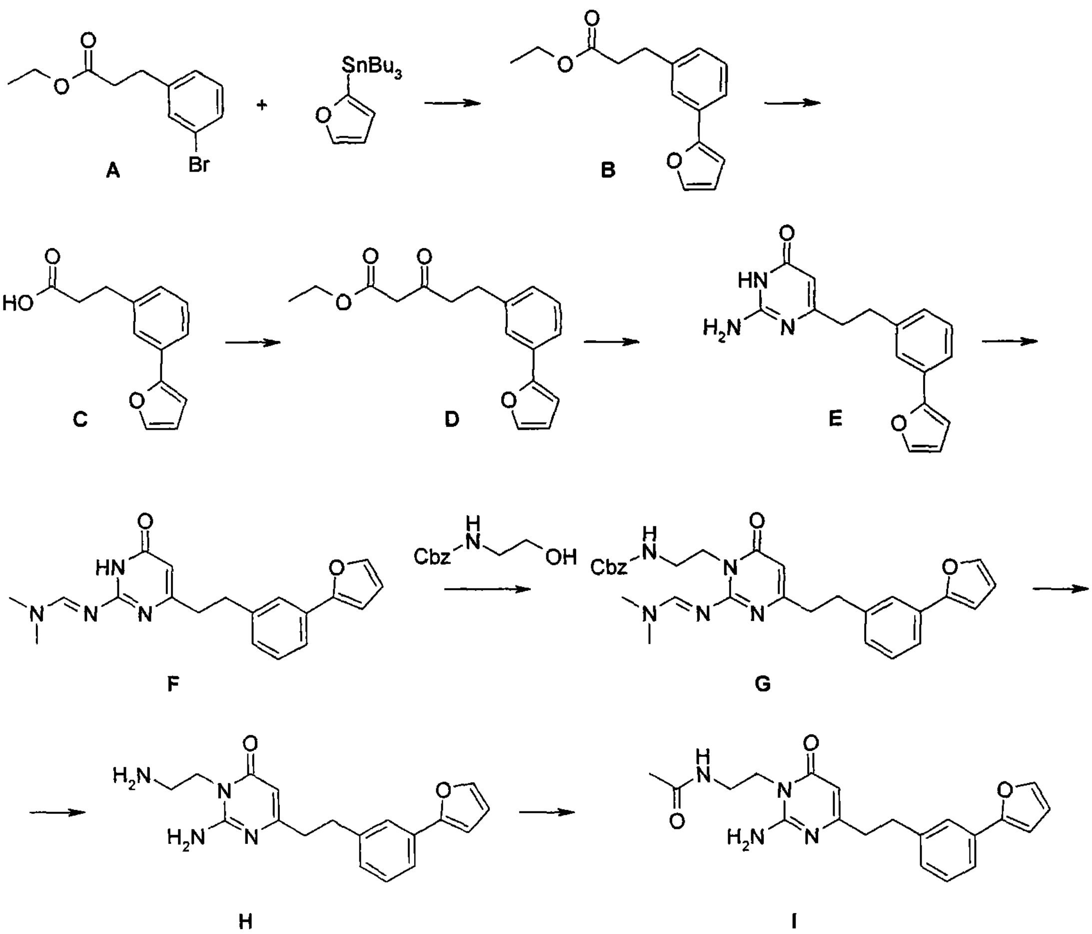
向环境温度的 N'-[4-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基]-N,N-二甲基-甲脒(方案 3, L) (0.31 g, 0.94 mmol)和碳酸钾(0.14 g, 1.03 mmol)的 DMF (70 mL)搅拌溶液中，加入碘甲烷(0.06 mL, 1.03 mmol)，反应搅拌 18 小时。向上述混合物中，加入另外的碳酸钾(0.14g, 1.03 mmol)和碘甲烷(0.06 mL, 1.03 mmol)，反应在环境温度继续搅拌 18 小时。减压除去 THF，得到混浊黄色油状物。向其中加入己烷(250 mL)，反应搅拌 10 分钟。除去所得到的沉淀，收集滤液并减压浓缩。粗制化合物使用快速色谱法纯化(硅胶, 5:95 的乙酸乙酯:己烷)，得到标题化合物，为透明、浅黄色油状物(5.63 g, 83%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.67 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.22 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.36 (s, 3H); 3.57 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.49 (d, 1H, J=8.3 Hz); 7.65 (d, 1H, J=8.4 Hz); 7.82 (s, 1H); 8.65 (s, 1H)。m/z (ES) 341 M^+。



方案4

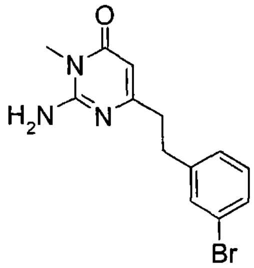


方案5



方案6

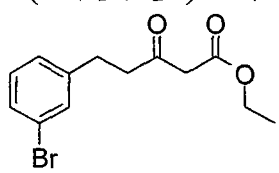
实施例29: 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(方案4, D)



该物质按照方案4制备。向2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(6.7 g, 23 mmol) (方案4, C)的DMF (410 mL)搅拌溶液中，加入碳酸钾(2.8 g, 20 mmol)和碘甲烷(1.3 mL, 20 mmol)。反应搅拌3天，然后加入另一部分碳酸钾(0.94 g, 7 mmol)和碘甲烷(0.43 mL, 7 mmol)。反应搅拌过夜，然后加入另一部分碳酸钾(0.94 g, 7 mmol)和碘甲烷(0.43 mL, 7 mmol)。反应再次搅拌过夜，然后加入大量水(约8 L)中。物质用二乙醚萃取(6×200 mL)，所得到的溶液减压浓缩。一部分所得到的固体(3.0 g)搅拌于二氯甲烷(260 mL)中，然后过滤得到所需产物，为白色固体(2.2 g, 92%)。^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (mult, 1H), 7.24 (mult, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, J=7.7Hz), 2.54 (t, 2H, J=8.5 Hz); m/z (APCI) 308 (MH^+), HRMS (ES) M^+, 实测值308.0348; $C_{13}H_{14}BrN_3O$ 理论值308.0398。

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(方案4, C)如下制备。

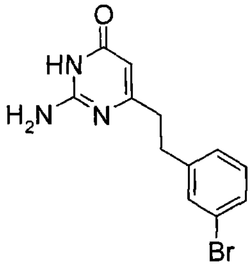
5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯(方案4, B)



向圆底烧瓶中，加入氯化镁(10.4 g, 109 mmol)、乙腈(580 mL)、乙基丙二酸钾(15.6 g, 92 mmol)和三乙胺(19.5 mL, 140 mmol)。单独将3-(3-溴苯基)丙酸(10 g, 44 mmol) (方案4, A)溶解于乙腈(200 mL)中，向其中加入1,1'羰基二咪唑(CDI) (7.8 g, 48 mmol)。两者均搅拌约2.5小时，然后将3-(3-溴苯基)丙酸/CDI溶液逐滴加至含有$MgCl_2$、乙基丙二酸钾和Et_3N的混合物中。反应搅拌过夜，然后在90°C加热3 h。随后冷却至室温，过滤并用乙腈清洗(3×100 mL)。合并的滤液减压浓缩后分配至二氯甲烷和水之间。将产物萃取至二氯甲烷层中，然后用10%柠檬酸水溶液洗涤，硫酸钠干燥并减压浓缩

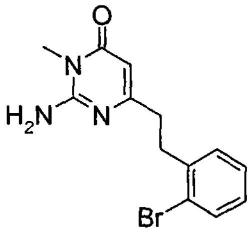
得到所需产物(9.72 g, 75%)。该物质没有纯化直接使用。

2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(方案 4, C)



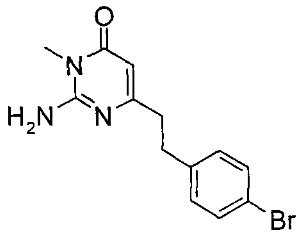
向 5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯(9.72 g, 32 mmol)的乙醇(120 mL)溶液中，加入碳酸胍(2.9 g, 16 mmol)，反应加热回流过夜。反应放冷后，所得到的固体通过过滤收集，用乙醇清洗(20 mL)。固体高真空干燥得到所需产物，为白色固体(6.8g, 71%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (mult, 1H), 7.23 (mult, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.39 (s, 1H), 2.86 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J=8.1 Hz, 2H); m/z (APCI) 294 (MH^+)。

实施例 30: 2-氨基-6-[2-(2-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



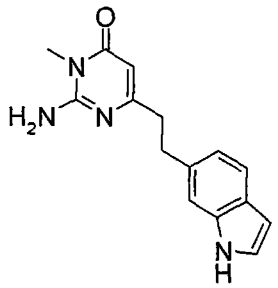
该化合物按照 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮所述的方法制备，不同的是使用 3-(2-溴苯基)丙酸替代 3-(3-溴苯基)丙酸。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (mult, 2H), 7.15 (mult, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.50 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.97 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.54 (t, J=8.4 Hz, 2H); m/z (APCI) 308.2 (MH^+), HRMS (ES) M^+, 实测值 308.037; $C_{13}H_{14}BrN_3O$ 理论值 308.0398。

实施例 31: 2-氨基-6-[2-(4-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



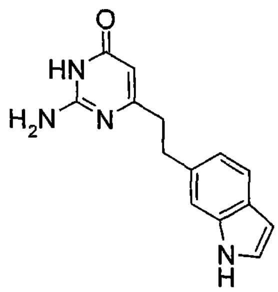
该化合物按照2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮所述方法制备，不同的是使用 3-(4-溴苯基)丙酸替代 3-(3-溴苯基)丙酸。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 5.48 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.84 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.53 (t, J=8.4 Hz, 2H); m/z (APCI) 294 (MH$^+$), HRMS (ES) M$^+$, 实测值 308.0388; $C_{13}H_{14}BrN_3O$ 理论值 308.0398。

实施例 32: 2-氨基-6-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



该化合物按照2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮所述方法制备，不同的是使用 2-氨基-6-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮替代 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.40 (bs, 1H), 7.46 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (mult, 2H), 6.90 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.95 (bs, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (t, J=9.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J=9.0 Hz, 2H);); m/z (APCI) 269 (MH$^+$)。

实施例 33: 2-氨基-6-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮

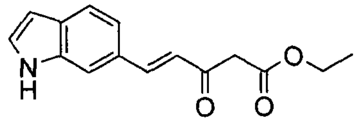


在氩气下，将 5-(1H-吲哚-6-基)-3-氧代戊酸乙酯(约 65%纯度，含有过度还原产物作为主要污染物) (20 g, 77 mmol)溶解于乙醇(160 mL)中，向其中加入碳酸胍(9.0g, 50 mmol)。反应加热回流过夜，然后浓缩至残留约 50 mL 乙醇。向其中加入水(50 mL)，混合物搅拌 3 h。所得到的固体通过过滤收集，用水清洗(约 50 mL)，然后在 60°C 高真空干燥过夜得到所需产物，为黄色

固体(7.9 g, 62%)。另一批产物(2.4 g, 19%)由滤液缓慢结晶得到。^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.34 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 2.93 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.56 (t, J=7.9 Hz, 2H); m/z (APCI) 255 (MH^+)。

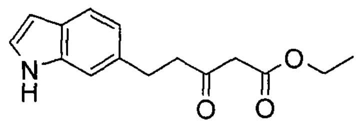
5-(1H-吲哚-6-基)-3-氧代戊酸乙酯(方案 5, C)如下制备。

(4E)-5-(1H-吲哚-6-基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯(方案 5, B)



在氩气下，将6-甲酰基吲哚(15 g, 103 mmol) (方案 5, A)溶解于无水 THF (410 mL)中，向其中加入[3-(乙氧羰基)-2-氧代丙基]三苯基氯化磷(66 g, 155 mmol)，反应冷却至 5°C。然后在 10 分钟内分批加入氢化钠(60%, 6.5 g, 412 mmol)，移去冷却浴，反应搅拌过夜。加入另一部分氢化钠(60%, 4.1 g, 102 mmol)，反应搅拌 2 小时，然后加入另一部分[3-(乙氧羰基)-2-氧代丙基]三苯基氯化磷(22 g, 51 mmol)。反应再次搅拌过夜，冷却至 5°C，向其中加入饱和氯化铵水溶液(200 mL)和水(100 mL)。加入乙酸乙酯(100 mL)，产物萃取入有机相。然后其用硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后通过硅胶色谱法纯化(30% 乙酸乙酯/己烷)得到所需产物，为油状物，随后固化(20.6 g, 78%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38 (s, 1H), 7.79 (d, J=16.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.49 (mult, 1H), 7.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J=16.1 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H); m/z (ES) 256 (M-H)-。

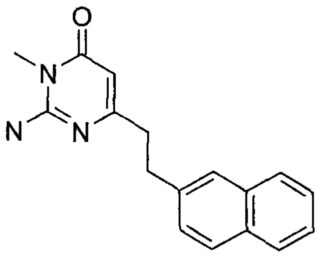
5-(1H-吲哚-6-基)-3-氧代戊酸乙酯(方案 5, C)



在氩气下，将(4E)-5-(1H-吲哚-6-基)-3-氧代戊-4-烯酸乙酯(20.6 g, 80 mmol) (方案 5, B)溶解于乙醇(160 mL)中。用氩气对溶剂脱气，然后加入 10%

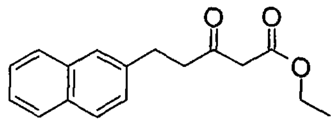
Pd/C (4.25 g, 4.0 mmol)。混合物置于 1 大气压氢气下，剧烈搅拌 2 小时。然后将其通过硅藻土过滤，用乙醇清洗，随后减压浓缩得到所需产物(20 g, 65% 纯度，其它部分是过度还原物质)； m/z (ES) 258 (M-H)-。

实施例 34: 2-氨基-3-甲基-6-[2-(2-萘基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮



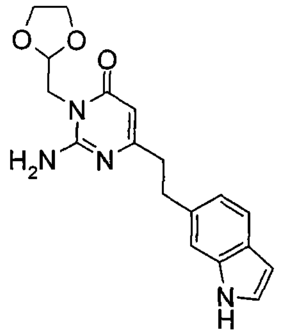
该化合物按照 2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮所述方法制备，不同的是使用 5-(2-萘基)-3-氧代戊酸乙酯替代 5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 2H), 7.86 (mult, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (mult, 3H), 5.82 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.07 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7.7 Hz, 2H)； m/z (APCI) 280 (MH^+), HRMS (ES) M^+，实测值 280.1417; $C_{17}H_{17}N_3O$ 理论值 280.145。

5-(2-萘基)-3-氧代戊酸乙酯如下制备。



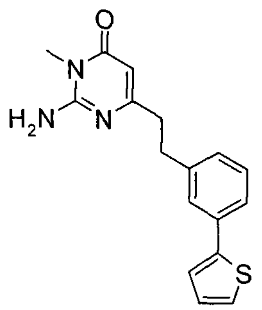
在氮气下，将二异丙基胺(8.7 mL, 62 mmol)溶解于 THF (100 mL)中，冷却至 0°C，向其中加入 N-丁基锂(1.6 M, 3.8 mL, 65 mmol)。然后，所得到的溶液加至乙酰乙酸乙酯(3.8 mL, 30 mmol)中，在 0°C 搅拌约 25 分钟。接下来，在约 45 分钟内加入 2-(溴甲基)萘(6.6 g, 30 mmol)的 THF (90 mL)溶液。反应在 0°C 搅拌 3 h，然后用浓 HCl (5.2 mL)、水 (14 mL)和二乙醚(40 mL)的混合物洗涤。混合物搅拌 20 分钟，然后分配在二乙醚(300 mL)和水(150 mL)之间。分离各层，水层再次用二乙醚萃取(150 mL)。合并的有机层用水洗涤约 10 次(10×100 mL)，硫酸钠干燥并减压浓缩。使用二氯甲烷/己烷作为洗脱剂，通过硅胶色谱法纯化所得到的物质，得到所需产物，为浅黄色液体(2.83 g, 36%)。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (mult, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.44 (mult, 2H), 7.31 (mult, 1H), 4.17 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.08 (mult, 2H), 2.97 (mult, 2H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H); m/z (APCI) 293 (MNa^+)。

实施例 35: 2-氨基-3-(1,3-二氧环戊-2-基甲基)-6-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮



向搅拌着的 2-氨基-6-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮(1.0 g, 3.9 mmol)的 DMF (20 mL)溶液中，加入碳酸钾(0.82 g, 5.91 mmol)和 2-溴甲基-1,3-二氧戊环(0.57 mL, 5.51 mmol)。反应在 90°C 加热 2 小时，加入碘化钠(0.03 g, 0.2 mmol)，随后混合物在 100°C 加热过夜。将温度升至 110°C 保持 2 小时，然后升至 120°C 再保持 2 小时。温度随后降至 100°C，加入另一部分 2-溴甲基-1,3-二氧戊环(0.08 mL, 0.8 mmol)和碳酸钾(0.11 g, 0.8 mmol)。反应搅拌 8 小时，冷却后减压浓缩。将其用乙酸乙酯稀释，水洗涤，再次减压浓缩。所得到的物质通过硅胶色谱法纯化(60-100% 乙酸乙酯/己烷, 1% 甲醇/乙酸乙酯)得到所需产物，为固体(370 mg, 28%)。^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7.42 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.87 (mult, 1H), 6.35 (mult, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.09 (t, J=4.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.93 (mult, 4H), 3.00 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 341 (MH^+), HRMS (ES) M^+, 实测值 341.1595; $C_{18}H_{20}N_4O_3$ 理论值 341.1613。

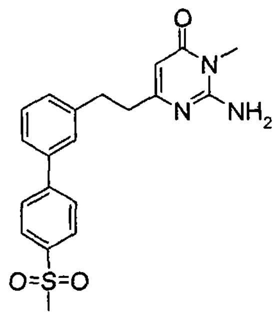
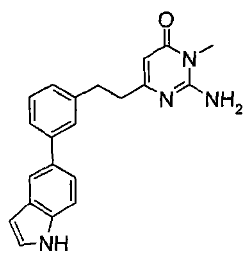
实施例 36: 2-氨基-3-甲基-6-{2-[3-(2-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮

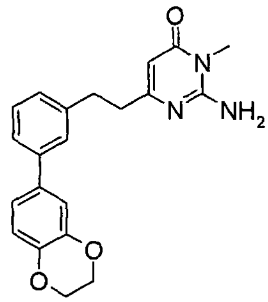
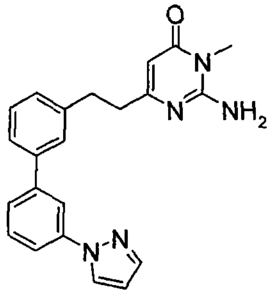
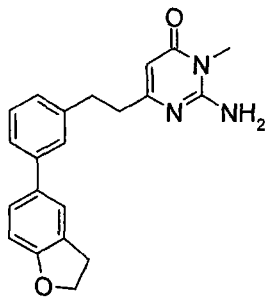
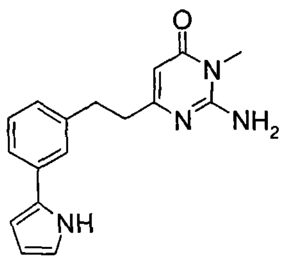


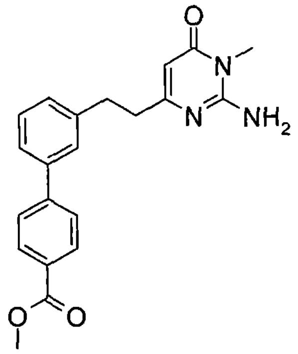
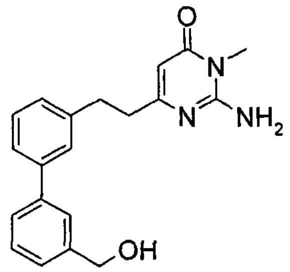
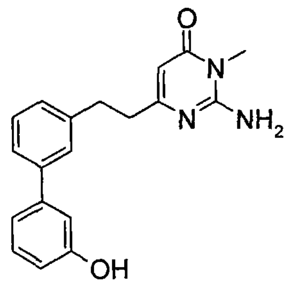
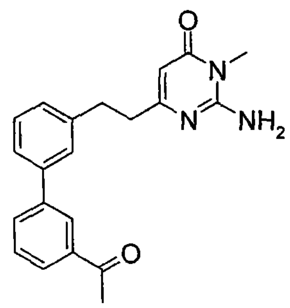
将2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(0.15 g, 0.49 mmol)与二甲氧基乙烷/水/乙醇(7:3:2比例, 4 mL)合并。接下来，加入噻吩-2-硼酸(0.081 g, 0.63 mmol)、碳酸铯(0.32 g, 0.97 mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.017 g, 0.024 mmol)，混合物在150°C微波加热15分钟。不溶性物质随后通过过滤除去，溶液通过反相HPLC纯化(CH_3CN/H_2O/0.1% TFA)得到所需产物，为白色固体(70 mg, 45%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.30 (s, 2H), 7.52 (mult, 4H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (mult, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.74 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 312 (MH^+)。

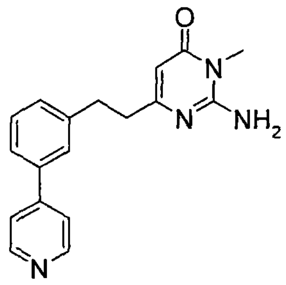
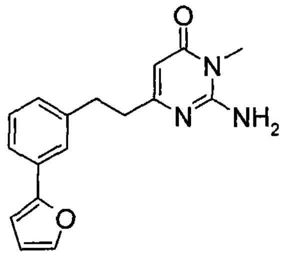
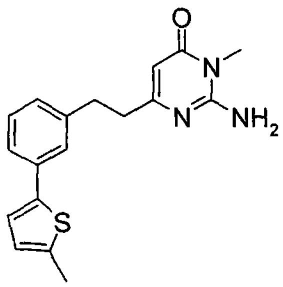
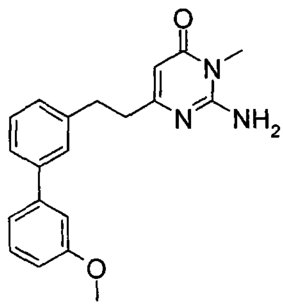
采用类似于实施例36所述的方法，使用下面所示的适宜硼酸和前体芳基溴化物制备下述化合物。

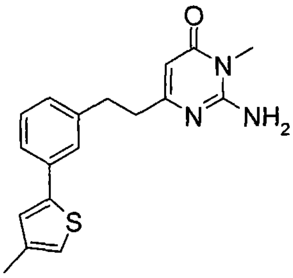
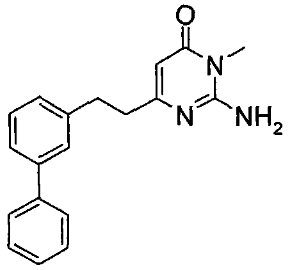
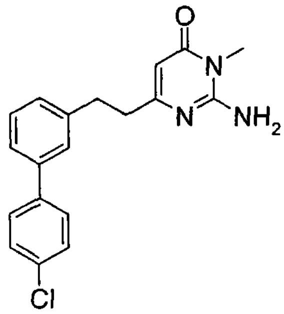
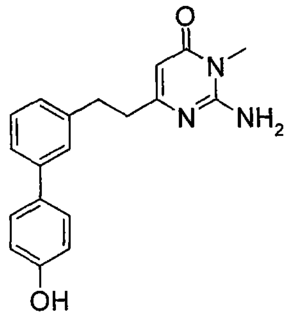
表2

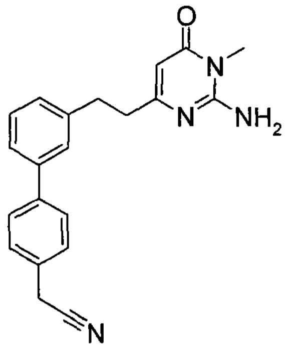
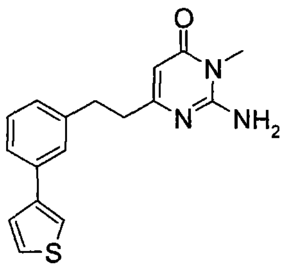
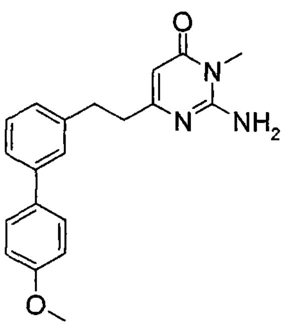
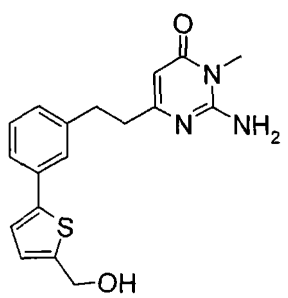
实施例	化合物	结构	^{1}H NMR	m/z	前体芳基臭化物
37	2-氨基-3-甲基-6-{2-[4'-(甲磺酰基)联苯-3-基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.99 (d, J=8 4 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57 (mult, 2H), 7.42 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5 54 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3 22 (s, 3H), 2.97 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 62 (t, J=7.8 Hz, 2H)	384	29
38	2-氨基-6-{2-[3-(1H-吲哚-5-基)苯基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11 12 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7 48 (mult, 3H), 7 36 (mult, 3H), 7.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5 83 (s, 1H), 3 27 (s, 3H), 2 97 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2 77 (t, J=7 7 Hz, 2H)	345	29

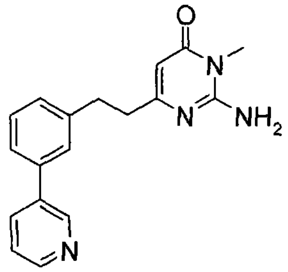
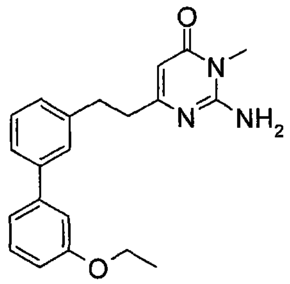
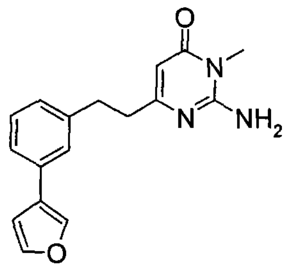
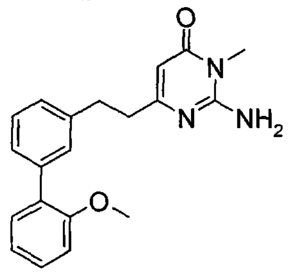
39	2-氨基-6-{2-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯-6-基)苯基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 DMSO) δ 7 39 (mult, 2H), 7 30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7 11 (mult, 5H), 6 91 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5 52 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 59 (t, J=7.9 Hz, 2H)	364	29
40	2-氨基-3-甲基-6-{2-[3'-(1H-吡唑-1-基)联苯-3-基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8 07 (s, 1H), 7 84 (mult, 1H), 7.77 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.58 (mult, 4H), 7.40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 26 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.57 (t, J=2.1 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 3 22 (s, 3H), 2.97 (t, J=7 9 Hz, 2H), 2.63 (t, J=7.9 Hz, 2H)	372	29
41	2-氨基-6-{2-[3-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.49 (s, 1H), 7.34 (mult, 4H), 7 12 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.56 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3 22 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2 59 (t, J=7.7 Hz, 2H)	348	29
42	2-氨基-3-甲基-6-{2-[3-(1H-吡咯-2-基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.25 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.52 (mult, 2H), 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 03 (d, J=7 5 Hz, 1H), 6 84 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6 10 (mult, 1H), 5.81 (s, 1H), 3 25 (s, 3H), 2 90 (mult, 2H), 2 75 (t, J=7 5 Hz, 2H)	295	29

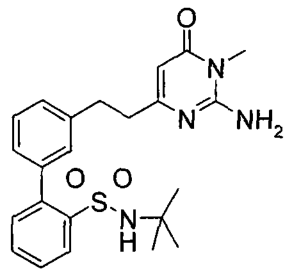
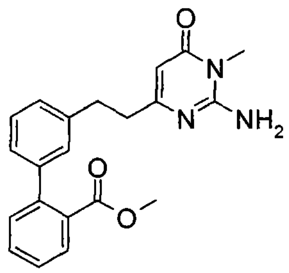
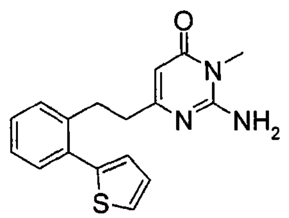
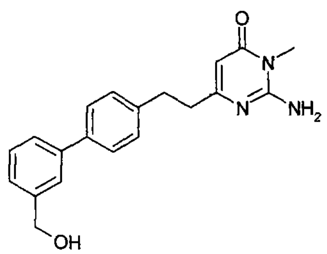
43	3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]联苯-4-羧酸甲酯		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 03 (d, J=8 3 Hz, 2H), 7 80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56 (mult, 2H), 7 40 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 27 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 2H), 5 53 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3 22 (s, 3H), 2.96 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 61 (t, J=7.8 Hz, 2H)	364	29
44	2-氨基-6-{2-[3'-(羟甲基)联苯-3-基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 1H), 7.40 (mult, 6H), 7 20 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5 20 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3 22 (s, 3H), 2.94 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7 8 Hz, 2H)	336	29
45	2-氨基-6-[2-(3'-羟基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9 51 (s, 1H), 7.20 (mult, 9H), 6.75 (mult, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (t, J=7 9 Hz, 2H), 2.59 (t, J=7.9 Hz, 2H)	322	29
46	6-[2-(3'-乙酰基联苯-3-基)乙基]-2-氨基-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (mult, 2H), 7.58 (mult, 3H), 7.40 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7 06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2 97 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2 63 (mult, 5H)	348	29

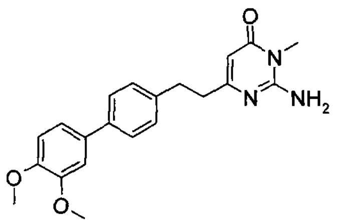
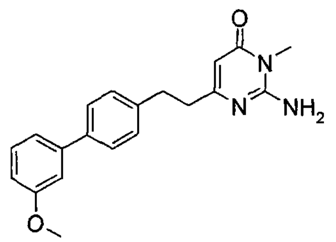
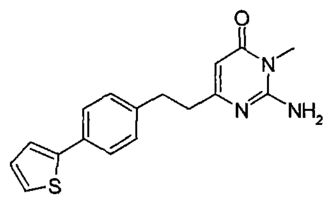
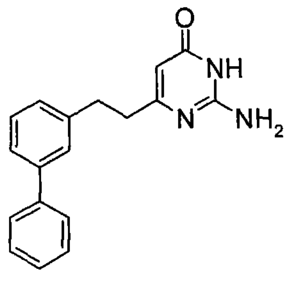
47	2-氨基-3-甲基-6-[2-(3-吡啶-4-基苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 81 (d, J=6.3 Hz, 2H), 8.55 (s, 2H), 8.06 (d, J=6 3 Hz, 2H), 7 83 (s, 1H), 7 77 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7 49 (mult, 2H), 5 82 (s, 1H), 3.01 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2.79 (t, J=7 8 Hz, 2H)	307	29
48	2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.52 (mult, 2H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 13 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 06 (s, 2H), 6 91 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.58 (mult, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2 91 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.9 Hz, 2H)	296	29
49	2-氨基-3-甲基-6-{2-[3-(5-甲基-2-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 2H), 7 42 (mult, 2H), 7.30 (mult, 2H), 7.15 (d, J=6.5 Hz, 1H), 6 81 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (mult, 2H), 2.72 (mult, 2H), 2.46 (s, 3H)	326	29
50	2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.47 (mult, 2H), 7.36 (mult, 2H), 7.18 (mult, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (mult, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2 61 (t, J=7 7 Hz, 2H)	336	29

51	2-氨基-3-甲基-6-{2-[3-(4-甲基-2-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 132 MHz, DMSO) δ 8 29 (s, 2H), 7.47 (mult, 2H), 7 32 (mult, 2H), 7 18 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7 11 (s, 1H), 5 80 (s, 1H), 3 26 (s, 3H), 2 92 (mult, 2H), 2 73 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H)	326	29
52	2-氨基-6-(2-联苯-3-基乙基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7 63 (d, J=7 3 Hz, 2H), 7 46 (mult, 4H), 7.36 (mult, 2H), 7.21 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7 07 (s, 2H), 5 54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2 94 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.7 Hz, 2H)	306	29
53	2-氨基-6-[2-(4'-氯联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J=8 5 Hz, 2H), 7.49 (mult, 4H), 7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 22 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7 05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2 94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.60 (mult, 2H)	340	29
54	2-氨基-6-[2-(4'-羟基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.33 (mult, 3H), 7.09 (mult, 3H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5 53 (s, 1H), 3 22 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.59 (t, J=7 8 Hz, 2H)	322	29

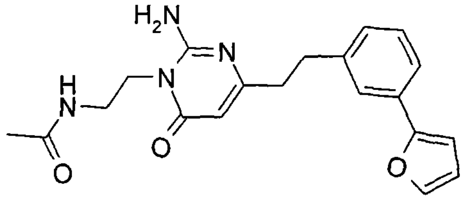
55	{3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]联苯-4-基}乙腈		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 29 (s, 2H), 7 68 (d, J=8 2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7.41 (mult, 3H), 7 26 (d, J=7 4 Hz, 1H), 5 81 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3 26 (s, 3H), 2 97 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 76 (t, J=7.8 Hz, 2H)	345	29
56	2-氨基-3-甲基-6-{2-[3-(3-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.82 (mult, 1H), 7.62 (mult, 1H), 7.53 (mult, 3H), 7.30 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.91 (mult, 2H), 2.60 (mult, 2H)	312	29
57	2-氨基-6-[2-(4'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 32 (s, 2H), 7.58 (d, J=8 7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7 45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 19 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2 95 (mult, 2H), 2 75 (t, J=7.7 Hz, 2H)	336	29
58	2-氨基-6-(2-{3-[5-(羟甲基)-2-噻吩基]苯基}乙基)-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 2H), 7 46 (mult, 2H), 7.32 (mult, 2H), 7 16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6 95 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5 76 (s, 1H), 4 63 (s, 2H), 3 25 (s, 3H), 2 92 (mult, 2H), 2 71 (t, J=7 3 Hz, 2H)	342	29

59	2-氨基-3-甲基-6-[2-(3-吡啶-3-基苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 99 (s, 1H), 8 68 (d, J=4 9 Hz, 3H), 8 30 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7 65 (mult, 3H), 7 47 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7 36 (d, J=7 6 Hz, 1H), 5 86 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2 99 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2 80 (t, J=7 7 Hz, 2H)	307	29
60	2-氨基-6-[2-(3'-乙氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.46 (mult, 2H), 7.35 (mult, 2H), 7.19 (mult, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6 91 (mult, 1H), 5 53 (s, 1H), 4.10 (q, J=6 9 Hz, 2H), 3 22 (s, 3H), 2 94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7 9 Hz, 2H), 1.35 (t, J=6.9 Hz, 3H)	350	29
61	2-氨基-6-{2-[3-(3-呋喃基)苯基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7 29 (mult, 5H), 7.08 (mult, 5H), 5 53 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3 22 (s, 3H), 2 90 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2 58 (t, J=7.8 Hz, 2H)	296	29
62	2-氨基-6-[2-(2'-甲氧基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.29 (mult, 5H), 7.08 (mult, 5H), 5.53 (s, 1H), 3 75 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2 90 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.8 Hz, 2H)	336	29

63	3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]-N-(叔丁基)联苯-2-磺酰胺		^{1}H NMR (300 MHz), DMSO) δ 8 04 (d, J=6 8 Hz, 1H), 7 58 (mult 2H), 7 28 (mult 5H), 7 04 (s, 2H), 6 18 (s, 1H), 5 51 (s, 1H), 3 21 (s, 3H), 2.91 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 58 (t, J=7 8 Hz, 2H), 0.98 (s, 9H)	441	29
64	3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]联苯-2-羧酸甲酯		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 26 (s, 2H), 7 73 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7 37 (mult, 2H), 7.25 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7 13 (d, J=6 8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2 93 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.4 Hz, 2H)。	364	29
65	2-氨基-3-甲基-6-{2-[2-(2-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7 60 (mult 1H), 7.29 (mult 4H), 7.16 (mult 2H), 7.03 (mult 2H), 5.37 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.97 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J=8.1 Hz, 2H)	312	30
66	2-氨基-6-{2-[3'-(羟甲基)联苯-4-基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.53 (mult, 4H), 7.39 (mult, 2H), 7.29 (mult, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5 18 (t, J=5 6 Hz, 1H), 4.56 (d, J=4.5 Hz, 2H), 3 22 (s, 3H), 2 91 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 58 (t, J=7 9 Hz, 2H)	336	31

67	2-氨基-6-[2-(3',4'-二甲氧基联苯-4-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7 60 (d, J=8 1 Hz, 2H), 7 35 (d, J=2 7 Hz, 2H), 7 33 (d, J=2.8 Hz, 3H), 7 19 (mult, 2H), 6 92 (mult, 1H), 5 80 (s, 1H), 3 82 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2 94 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J=7 7 Hz, 2H)	366	31
68	2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基联苯-4-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 24 (s, 2H), 7.60 (d, J=8 1 Hz, 2H), 7 35 (mult, 3H), 7 19 (mult, 2H), 6 92 (mult, 1H), 5 80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2 73 (t, J~7.7 Hz, 2H)	336	31
69	2-氨基-3-甲基-6-{2-[4-(2-噻吩基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.58 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7 51 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J=3.4 Hz, 2H), 7 29 (d, J=8 1 Hz, 2H), 7.12 (t, J=4.3 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2 71 (t, J=7.7 Hz, 2H)	312	31
70	2-氨基-6-[2-(1,1'-联苯-3-基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.63 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.6 Hz, 4H), 7.36 (t, J=7 2 Hz, 2H), 7.21 (d, J=7 1 Hz, 1H), 7 07 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2 61 (t, J=7 7 Hz, 2H)	292	29

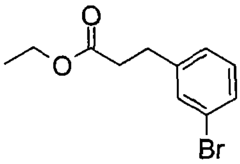
实施例 71: N-{2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}乙酰胺(方案 6, I)



该物质按照方案 6 制备。向搅拌着的 2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(40 mg, 0.072 mmol 二-TFA 盐)在 CH_2Cl_2 (1 mL)和 DMF (0.5 mL)中的溶液中，加入三乙胺(33 μL, 0.24 mmol)，然后再加入乙酰氯(5.7 μL, 0.080 mmol)。反应搅拌 15 分钟，然后浓缩除去 CH_2Cl_2。随后加入 EtOH (0.5 mL)和 H_2O (0.5 mL)，该物质通过反相 HPLC 纯化(CH_3CN/ H_2O/ 0.1% TFA)得到所需产物，为白色固体(20 mg, 77%)。^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 7.55 (mult, 2H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.50 (mult, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.09 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.83 (t, J=7.8 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H); m/z (APCI) 367 (MH^+)。

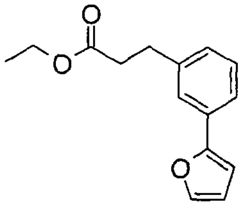
2-氨基-3-(2-氨基-乙基)-6-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-3H-嘧啶-4-酮(方案 6, H)如下制备。

3-(3-溴-苯基)-丙酸乙酯(方案 6, A)



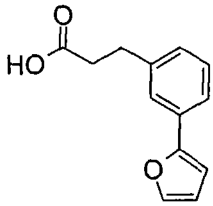
向 3-(3-溴苯基)-丙酸(25.0 g, 109 mmol)的 DCM (300.0 mL)溶液中，加入草酰氯(11.9 mL, 136 mmol)和 2 滴 DMF。搅拌 2 小时后，溶液减压浓缩，溶解于 DCM (80 mL)中，冷却至-10°C。向上述溶液中逐滴加入乙醇(80 mL)，在室温搅拌 4 小时。溶液减压浓缩后真空干燥得到定量收率的产物。^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 7.45 (s, 1H), 7.38 (mult 1H), 7.24 (d, J=20.8 Hz, 2H), 4.04 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7.5 Hz, 2H), 2.62 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.15 (t, J=7.1 Hz, 3H); m/z (APCI) 258 (MH^+)。

3-(3-呋喃-2-基-苯基)-丙酸乙酯(方案 6, B)



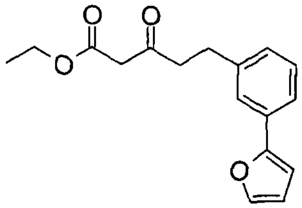
向 3-(3-溴-苯基)-丙酸乙酯(13.0 g, 50.5 mmol)的二氧杂环乙烷(338 mL)溶液中，加入 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃(9.5 mL, 30.3 mmol, 0.6 当量)和双-(三苯基膦)二氯化钯(2.48 g, 3.53 mmol, 0.07 当量)。混合物在 100°C 加热 20 分钟，然后以 20 分钟为间隔加入多份 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃(9.5 mL, 30.3 mmol, 0.6 当量)，直到起始原料消耗完全。溶液减压浓缩后，在硅胶上吸附并通过快速色谱法纯化(乙烷，乙烷:DCM; 9.5/0.5 DCM，乙烷:DCM; 4/1，乙烷:DCM; 1/1)得到所需产物(11.16 g, 45.68 mmol, 90%)，为黄色/褐色固体。^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.33 (mult 1H), 7.14 (d, J=12.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.58 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.05 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.65 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.15 (t, J=8.0 Hz, 3H); m/z (APCI) 245 (MH^+)。

3-(3-呋喃-2-基-苯基)-丙酸(方案 6, C)



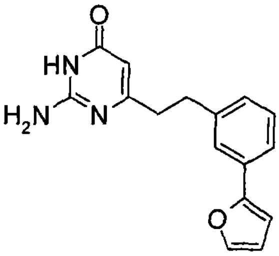
向 3-(3-呋喃-2-基-苯基)-丙酸乙酯(23.23 g, 95.09 mmol)的 THF (438 mL)和水(218 mL)溶液中，逐滴加入 LiOH (4.38 g, 104 mmol)的水(40 mL)溶液。搅拌过夜后，混合物减压浓缩除去 THF。所得到的溶液用二乙醚洗涤，水相通过加入 HCl 酸化，用 DCM 洗涤。DCM 溶液干燥(Na_2SO_4)后，减压浓缩并真空干燥得到所需产物(18.32 g, 84.72 mmol, 90%)，为黄色固体。^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 12.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.87 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.57 (t, J=7.6 Hz, 2H); m/z (APCI) 217 (MH^+)。

5-(3-呋喃-2-基-苯基)-3-氧代-戊酸乙酯(方案 6, D)



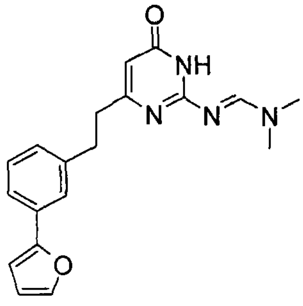
该物质按照5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯所述方法制备，不同的是使用3-(3-呋喃-2-基-苯基)-丙酸替代3-(3-溴苯基)丙酸得到所需产物(11.69 g, 40.83 mmol, 48%)。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.1 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.58 (mult, 1H), 4.08 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.87 (mult, 4H), 1.17 (t, J=7.1 Hz, 3H); m/z (APCI) 287 (MH^+)。

2-氨基-6-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-3H-嘧啶-4-酮(方案6, E)



该物质按照2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]嘧啶-4(3H)-酮所述步骤制备，不同的是使用5-(3-呋喃-2-基-苯基)-3-氧代-戊酸乙酯替代5-(3-溴苯基)-3-氧代戊酸乙酯得到所需产物，为浅褐色固体(8.86 g, 31.4 mmol, 77%)。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.32 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.56 (mult, 4H), 5.40 (s, 1H), 2.90 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.9 Hz, 2H); m/z (APCI) 282 (MH^+)。

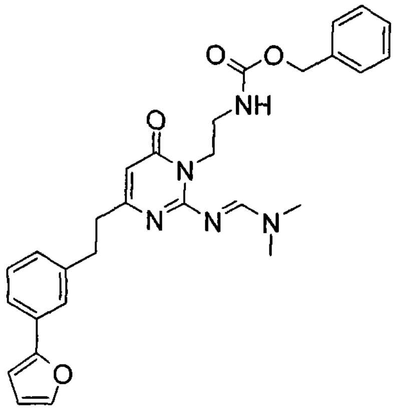
N'-(4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(方案6, F)



在氮气下，向搅拌着的2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(5.0 g, 17.8 mmol)的DMF (54 mL)溶液中，加入DMF二甲基乙缩

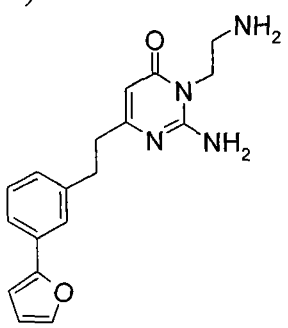
醛(3.5 mL, 26.7 mmol)。反应搅拌过夜，然后加入 H_2O (0.5 mL)，溶液减压浓缩。所得到的物质然后溶解于 CH_3CN 中，再次减压浓缩得到为胶状物的所需产物(定量收率)。^{1}HNMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 8.58 (s, 1H), 7.52 (mult, 3H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.49 (mult, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (mult, 2H), 2.78 (mult, 2H); m/z (APCI) 337 (MH^+)。

{2-[2-{[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]氨基}-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨甲酸苄酯(方案 6, G)



在氮气氛下，向搅拌着的 N'-(4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(4.0 g, 11.9 mmol)的 THF (60 mL)溶液中，加入 N-(2-羟乙基)氨甲酸苄酯(4.6 g, 23.8 mmol)和三苯基膦(6.2 g, 23.8 mmol)。溶液搅拌 10 分钟，然后加入偶氮二羧酸二乙酯(DEAD) (3.7 mL, 238 mmol)，反应搅拌 0.5 小时。加入后出现温和放热。该物质没有纯化直接使用。m/z (APCI) 514 (MH^+)。

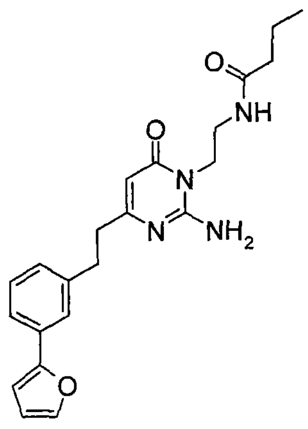
2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(方案 6, H)

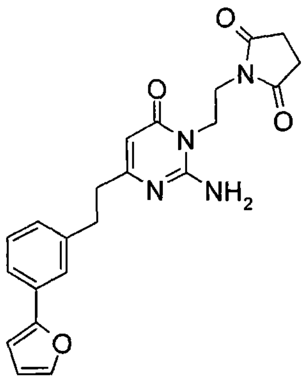
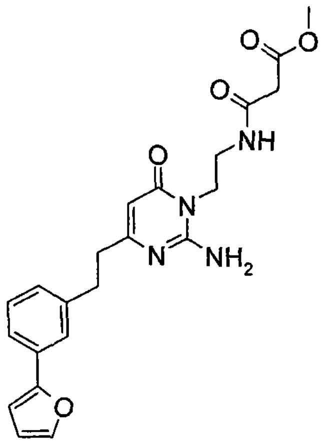
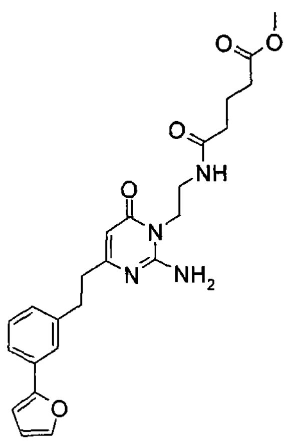


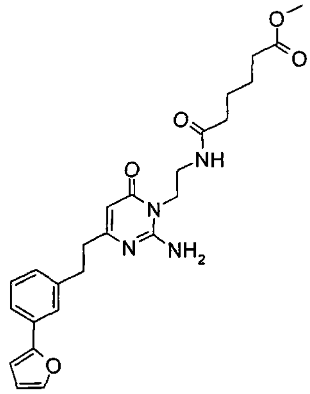
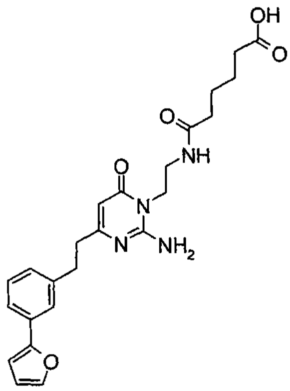
在氮气氛下，将{2-[2-{[(1E)-(二甲氨基)亚甲基]氨基}-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨甲酸苄酯(11.9 mmol)溶解于 EtOH 中。使用氮气对溶液进行脱气，然后加入 Pd/C (10%, 4.0 g)，混合物置于 1 大气压氢气下。反应剧烈搅拌 2.5 小时，过滤除去催化剂，残留溶液减压浓缩。残余物随后溶解于 CH_3CN (50 mL)中，向其中加入 NH_4OH 水溶液(50 mL)，反应在密闭容器中于 70°C 加热 6 小时。冷却后减压浓缩，分配在 DCM 和 1N HCl 水溶液之间。分离各层，水层用 DCM 再次洗涤。水层随后用 50% 氢氧化钠水溶液洗涤，EtOAc 萃取(2×)。然后有机溶液用 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩并通过反相 HPLC 纯化(CH_3CN/H_2O，含有 0.1% TFA)得到所需产物，为白色固体(2.7 g 二-TFA 盐, 3 步; 40 %)。^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7.61 (s, 1H), 7.54 (mult, 2H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.50 (mult, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.29 (mult, 2H), 3.25 (mult, 2H), 3.01 (mult, 2H), 2.83 (mult, 2H); m/z (APCI) 325 (MH^+)。

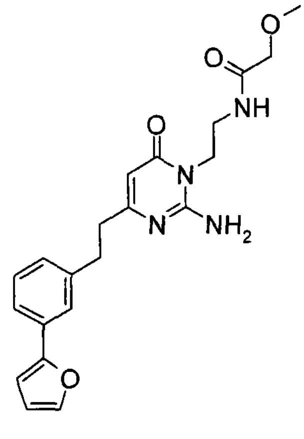
按照实施例 71 所述的操作，借助 2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(方案 6, H)与适宜酰氯的反应制备下列化合物。

表 3

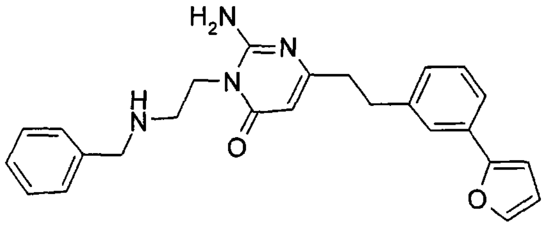
实施例	化合物	结构	^{1}H NMR	m/z
72	N-{2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}丁酰胺		^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7.50 (mult, 3H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 11 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6 71 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6 48 (mult, 1H), 5.63 (s, 1H), 4 04 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.38 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2 96 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 67 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 16 (t, J=7 4 Hz, 2H), 1 62 (mult, 2H), 0 93 (t, J=7 4 Hz, 3H)	395

73	1-{2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}吡咯烷-2,5-二酮		^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7 51 (mult, 3H), 7 28 (q, J=5 1 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7 6 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3 3 Hz, 1H), 6 48 (mult, 1H), 5 54 (s, 1H), 4 18 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3 80 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2 95 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2 65 (mult, 2H), 2.58 (s, 4H)	407
74	3-({2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨基)-3-氧代丙酸甲酯		^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7.50 (mult, 3H), 7.28 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3 3 Hz, 1H), 6 49 (mult, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.07 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.43 (t, J=6 9 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7 8 Hz, 2H)	425
75	5-({2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨基)-5-氧代戊酸甲酯		^{1}H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7.50 (mult, 3H), 7 28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.48 (mult, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.05 (t, J=7 0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3 38 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2 96 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2 67 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 35 (t, J=7 4 Hz, 2H), 2 23 (t, J=7 4 Hz, 2H), 1 88 (mult, 2H)	453

76	6-({2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨基)-6-氧代己酸甲酯		[1]H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7 50 (mult, 3H), 7 28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7 9 Hz, 1H), 6 71 (d, J=2 7 Hz, 1H), 6.48 (mult, 1H), 5 63 (s, 1H), 4.05 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3 38 (t, J=7 0 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2 67 (q, J=5 2 Hz, 2H), 2.34 (mult, 2H), 2.20 (mult, 2H), 1.61 (mult, 4H)	467
77	6-({2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}氨基)-6-氧代己酸		[1]H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7 50 (mult, 3H), 7.27 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.48 (mult, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.04 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.38 (t, J=7 0 Hz, 2H), 2.96 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2 67 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2.30 (t, J=6 9 Hz, 2H), 2.21 (t, J=7.0 Hz, 2H), 1.62 (t, J=3.5 Hz, 4H)	453

78	N-{2-[2-氨基-4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代嘧啶-1(6H)-基]乙基}-2-甲氧基乙酰胺		[1]H NMR (300 MHz, d_3-MeOD) δ 7 56 (mult, 3H), 7 33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 16 (d, J=7 6 Hz, 1H), 6 75 (d, J=3 3 Hz, 1H), 6 50 (mult, 1H), 5.83 (s, 1H), 4 13 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3 83 (s, 2H), 3 50 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3 00 (t, J=7 7 Hz, 2H), 2 82 (t, J=7 7 Hz, 2H)	397

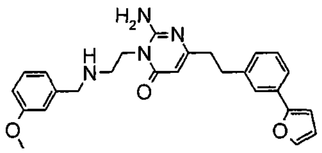
实施例 79：2-氨基-3-[2-(苄氨基)乙基]-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮



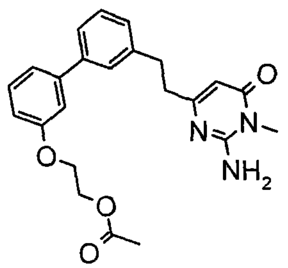
向 2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(方案 6, H) (40 mg, 0.073 mmol)的 MeOH (800 mL)溶液中，加入苯甲醛(7.7 mg, 0.073 mmol)和 Et_3N (14.7 mg 0.145 mmol)。搅拌 30 分钟后，加入 $NaBH_3CN$ (6.9 mg, 0.109 mmol)的 MeOH (200 mL)溶液，同时搅拌 30 分钟。溶液减压浓缩后，利用含有 0.1% TFA 的水/乙腈洗脱，通过反相 HPLC 纯化，得到所需产物(6.0 mg, 0.015 mmol, 20%)，为白色固体。[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.50 (mult, 9H), 7.33 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.59 (mult, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.18 (mult, 5H), 3.17 (mult, 2H), 2.92 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J=8.1 Hz, 2H); m/z (APCI) 415 (MH^+)。

表 4

实施例	化合物	结构	[1]H NMR	m/z

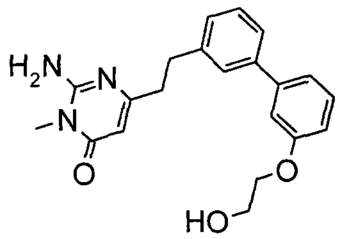
80	2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-3-{2-[(3-甲氧基苄基)氨基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8 71 (s, 1H), 7 73 (s, 1H), 7 55 (mult, 3H), 7 35 (mult, 2H), 7 16 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7 03 (mult, 3H), 6 92 (d, J=3 4 Hz, 1H), 6 59 (s, 1H), 5 71 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.78 (s, 8H), 2.92 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2 65 (t, J=7 8 Hz, 2H)	445

实施例 81: 2-({3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]-1,1'-联苯-3-基}氧基)乙基乙酸酯



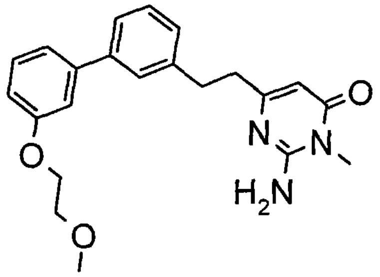
向 2-氨基-6-[2-(3'-羟基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(实施例 45) (80 mg, 0.249 mmol)的 DMF (2.60 mL)溶液中，加入 K_2CO_3 (0.0344g, 0.2489 mmol)、乙酸 2-溴乙基酯(0.42 mg, 0.25 mmol)，同时搅拌过夜。每 6 小时加入另外的 K_2CO_3 和乙酸 2-溴乙基酯(1 当量)，直到起始原料消耗完全。使用含有 0.1% TFA 的水/乙腈洗脱，通过反相 HPLC 纯化混合物，得到所需产物(24 mg, 0.059 mmol, 24%)，为白色固体。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.48 (mult, 2H), 7.36 (mult, 2H), 7.20 (mult, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (mult, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.36 (mult, 2H), 4.27 (mult, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H); m/z (APCI) 408 (MH^+)。

实施例 82: 2-氨基-6-{2-[3'-(2-羟基乙氧基)-1,1'-联苯-3-基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



向 2-({3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]-1,1'-联苯-3-基}氧基)乙基乙酸酯(实施例 81) (10 mg, 0.025 mmol)的 CH_3CN (0.200 mL)、H_2O (0.200 mL)水溶液中，加入 1N NaOH (0.0246 mL)。4 小时后，加入另外的 1N NaOH (0.0140 mL)。混合物通过加入 1N AcOH (0.0386 mL)中和，使用含有 0.1% TFA 的水/乙腈洗脱，通过反相 HPLC 纯化，得到所需产物(7 mg, 0.019 mmol, 78%)，为白色固体。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.47 (d, J=11.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.18 (mult, 3H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (mult, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.06 (t, J=5.0 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 366 (MH^+)。

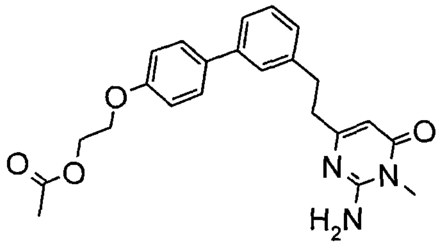
实施例 83: 2-氨基-6-{2-[3'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯-3-基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮



该化合物按照 2-({3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]-1,1'-联苯-3-基}氧基)乙基乙酸酯(实施例 81)所述方法制备，不同的是使用 2-溴乙基甲基醚替代乙酸 2-溴乙基酯得到所需产物(30 mg, 0.079 mmol, 32%)，为白色固体。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.47 (mult, 2H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.18 (mult, 3H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (mult, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.17 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J=4.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 380 (MH^+)。

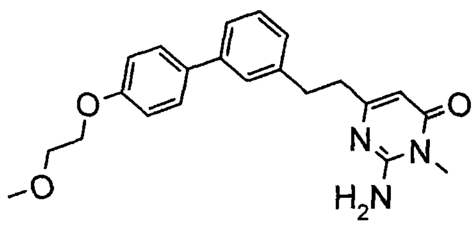
实施例 84: 2-({3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙

基]-1,1'-联苯-4-基}氧基)乙基乙酸酯



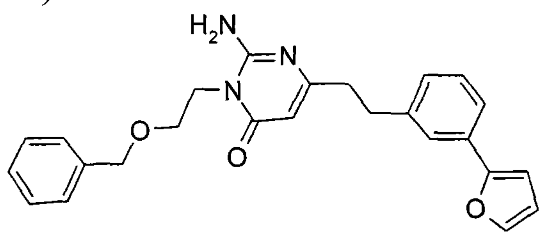
向 2-氨基-6-[2-(4'-羟基联苯-3-基)乙基]-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮(实施例 54)(0.80g, 0.249 mmol)的 DMF (2.60 mL)溶液中，加入 K_2CO_3 (0.0344g, 0.2489 mmol)、2-溴乙基乙酸酯(0.0416g, 0.2489 mmol)，同时搅拌过夜。加入更多 K_2CO_3 和乙酸 2-溴乙基酯(1 当量, 每隔 6 小时)，直到起始原料消耗完全。使用含有 0.1% TFA 的水/乙腈洗脱，通过反相 HPLC 纯化混合物，得到所需产物(34.0 mg, 0.084 mmol, 34%)，为白色固体。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (mult, 2H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.7 Hz, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.35 (mult, 2H), 4.23 (mult, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H); m/z (APCI) 408 (MH$^+$)。

实施例 85: 2-氨基-6-{2-[4'-(2-甲氧基乙氧基)-1,1'-联苯-3-基]乙基}-3-甲基嘧啶-4(3H)-酮

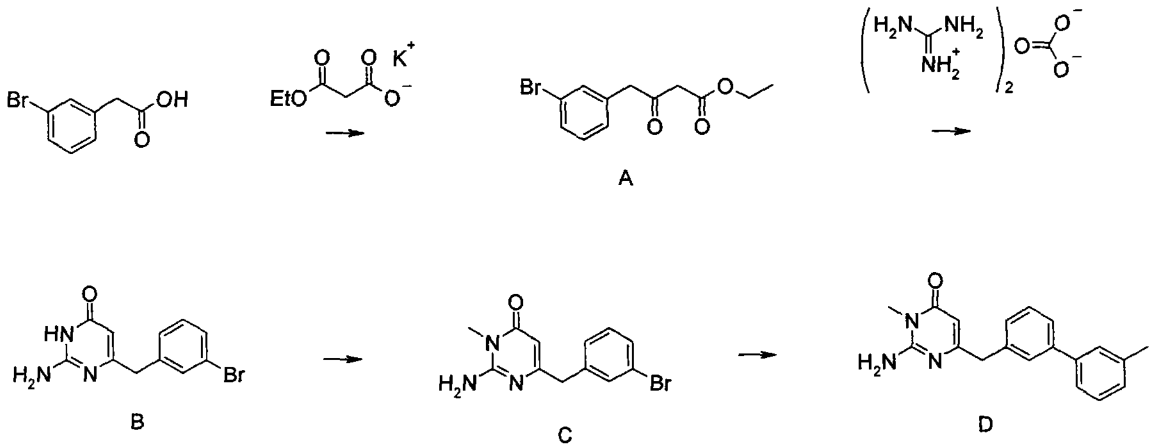


该化合物按照 2-({3'-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)乙基]-1,1'-联苯-4-基}氧基)乙基乙酸酯(实施例 84)所述方法制备，不同的是使用 2-溴乙基甲基醚替代乙酸 2-溴乙基酯得到所需产物(16.0 mg, 0.042 mmol, 17%)，为白色固体。^{1}H NMR (300. MHz, DMSO) δ 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.42 (mult, 2H), 7.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.14 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.03 (t, J=7.9 Hz, 3H), 5.53 (s, 1H), 4.13 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.68 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 380 (MH$^+$)。

实施例 86: 2-氨基-3-[2-(苄氧基)乙基]-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮



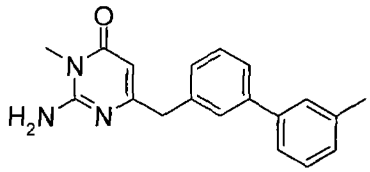
向 2-氨基-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3H)-酮(方案 6, E) (60 mg, 0.21 mmol)的 DMF (2.0 mL)溶液中，加入 K_2CO_3 (30 mg, 0.21 mmol)、苄基-2-溴乙基醚(46 mg, 0.21 mmol)，混合物在室温搅拌。加入另外的 K_2CO_3 (30 mg, 0.21 mmol)、苄基-2-溴乙基醚(46 mg, 0.21 mmol)，继续搅拌直到起始原料消耗完全。使用含有 0.1% TFA 的水/乙腈洗脱，通过反相 HPLC 纯化混合物，得到所需产物(14 mg, 0.034 mmol 16%)，为白色固体。^{1}H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (mult, 6H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.62 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J=7.8 Hz, 2H); m/z (APCI) 416 (MH^+), HRMS (ES) M^+, 实测值 416.1959; $C_{25}H_{25}N_3O_3$ 理论值 416.1974。



方案 7

实施例 87: 2-氨基-3-甲基-6-(3'-甲基-联苯-3-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮

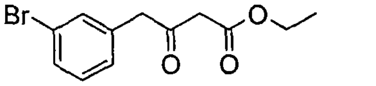
(方案 7, D)



在厚壁玻璃小瓶中用搅拌棒装入 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, C) (60 mg, 0.2 mmol)、3-甲基苯基硼酸(26 mg, 0.19 mmol)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II) (2.7 mg, 0.003 mmol)、Cs_2CO_3 (123 mg, 0.38 mmol)和 DME/H_2O/EtOH (7:3:2-约 5 mL)。压折密封，在 150°C 经受微波辐射 5 分钟。所得到的黑色浆状物通过硅藻土和 0.7μm GMF 过滤器过滤，用 MeOH 洗涤(3 x 3 mL)然后真空浓缩。所得到的残余物通过 RP-HPLC 纯化(t_R=11.1 min)。适宜级分通过离心蒸发浓缩，得到标题化合物的白色三氟乙酸盐(62 mg, 78%)。^{1}HNMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 2.40 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.38-7.46 (m, 3H), 7.52-7.57 (m, 2H); m/z (APCI+) M+1=306.2; LCMS t_R=1.81 分钟。

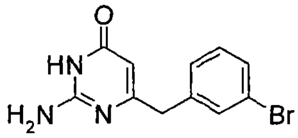
2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, C)如下制备。

4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 7, A)



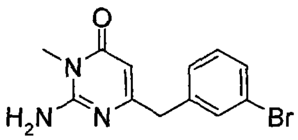
在环境温度和氩气氛下，向搅拌着的乙基丙二酸钾(7.42 g, 43.6 mmol)的无水乙腈(100 mL)悬浮液中，加入三乙胺(9.0 mL, 64.4 mmol)和氯化镁(4.94 g, 51.9 mmol)。继续搅拌 3 小时，然后迅速加入 2-(3-溴苯基)乙酰咪唑(2-(3-bromophenyl) ethanoic imidazolide)在相同溶剂(60 mL)中的溶液，2-(3-溴苯基)乙酰咪唑是由 3-溴苯基乙酸(4.47 g, 20.8mmol)和 1,1'-羰基二咪唑(4.04 g, 24.9 mmol)在无水乙腈(60 mL)中反应制得的。反应混合物在室温搅拌 17 小时，接着加热至回流 1.5 小时，然后在 5°C 缓慢加入约 13% HCl 水溶液(100 mL)。分离该澄清的两相混合物，其中有机层通过旋转蒸发，浓缩至残余物，用乙酸乙酯(80 mL)处理，水残余部分进一步用乙酸乙酯萃取(2 x 50 mL)。合并的有机萃取物用饱和碳酸钠水溶液(2 x 80 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤，$MgSO_4$ 干燥，然后真空浓缩，得到所需 4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 7, A)，为澄清的黄色油状物(5.93 g, 定量)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H); m/z (ES+) M+1=285.0; LCMS t_R=2.52 分钟。

2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, B)



向 4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 7, A) (5.93 g, 20.8 mmol)的乙醇(60 mL)溶液中，加入碳酸胍(2.06 g, 11.4 mmol)，反应加热回流 16 小时。通过旋转蒸发，浓缩至约½体积，冷却后，所得到的固体通过过滤收集，用冷乙醇洗涤(3 x 10 mL)。沉淀在高真空和 30°C 干燥过夜得到标题化合物，为白色固体(4.8 g, 83 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); m/z (ES+) M+1=280.0 LCMS t_R=1.28 分钟。

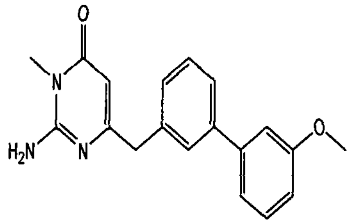
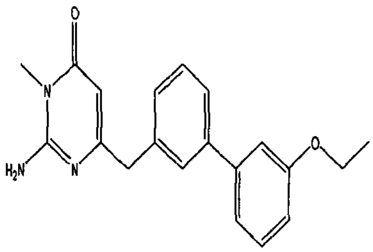
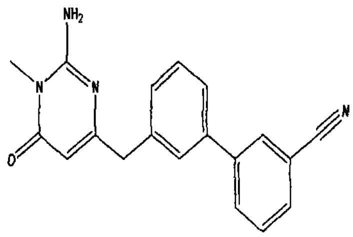
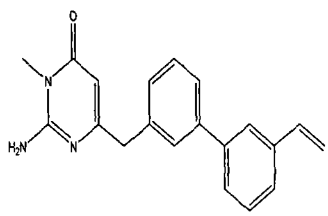
2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, C)

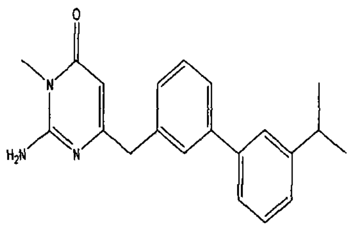
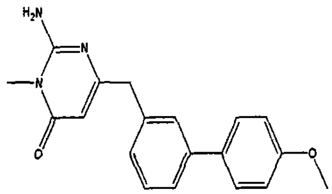


向 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, B) (1.63 g, 5.83 mmol)在无水乙醇(35 mL)中的悬浮液中，加入固体氢氧化钾(589 mg, 10.5 mmol)，搅拌直到获得均匀溶液。一次性加入碘甲烷(1.31 mL, 20.9 mmol)，反应在密闭试管中加热至 78^{0}C，持续 17 小时。结束后，真空浓缩得到浅黄色残余物，通过快速色谱法纯化(SiO_2-40 g; 梯度洗脱: 0.5% MeOH/CH_2Cl_2 持续 3 分钟，然后 0.5-5% MeOH/CH_2Cl_2 历经 24 分钟，60 mL/分钟)，得到 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 7, C)，为白色固体(1.3 g, 76%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.46 (s, 1H); m/z (ES+) M+1=294.0 LCMS t_R=1.39 分钟。

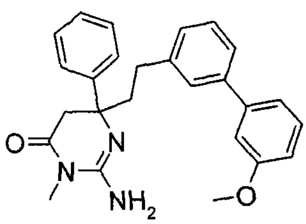
使用类似于前面实施例 87 所述的方法，使用适宜的硼酸和前体芳基溴化物；方案 7, C 制备下述化合物。

表 5

实施例	化合物名称	结构	NMR	m/z M+1	LCMS t_R (分钟)
88	2-氨基-6-(3'-甲氧基-联苯-3-基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3 27 (s, 3H), 3 83 (s, 3H), 3 93 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.96 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7 20-7 25 (m, 2H), 7 36-7 48 (m, 3H), 7 61 (d, J=7 4 Hz, 1H), 7 69 (s, 1H)。	322.1 (ES+)	1 73
89	2-氨基-6-(3'-乙氧基-联苯-3-基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.40 (t, J=7.0 Hz, 4H), 3.39 (s, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 3H), 5.83 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.52-7.67 (m, 7H)。	336.1 (ES+)	1.80
90	3'-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-4-基甲基)-联苯-3-甲腈		[1]H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 3 41 (s, 3H), 3.98 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J=8 0 Hz, 1H), 7.63-7.75 (m, 4H), 7.95-8.00 (m, 2H)。	317.1 (ES+)	1.64
91	2-氨基-3-甲基-6-(3'-乙烯基-联苯-3-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3.27 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.33 (d, J=11 0 Hz, 1H), 5 93 (d, J=17 7 Hz, 1H), 5 98 (s, 1H), 6 83 (dd, J=17 7, 11.0 Hz, 1H), 7 36-7 52 (m, 4H), 7 59 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7 62 (d, J=17 2 Hz, 1H), 7 72-7 73 (m, 2H)。	318 2 (APCI+)	2.17

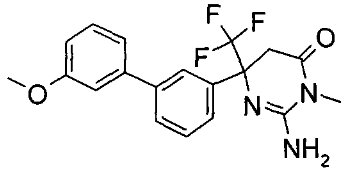
92	2-氨基-6-(3'-异丙基-联苯-3-基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 1 27 (d, J=6 9 Hz, 6H), 2 98 (五重峰, J=6 9 Hz, 1H), 3 28 (s, 3H), 3 93 (s, 2H), 5 98 (s, 1H), 7 26 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7 35-7 51 (m, 3H), 7 58-7.61 (m, 2H), 7.65 (d, J=4 2 Hz, 1H), 7 68 (s, 1H)。	334 1 (APCI+)	2 33
93	2-氨基-6-(4'-甲氧基-联苯-3-基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300MHz DMSO-d_6) δ 3 22 (s, 3H), 3 76 (s, 2H), 3 79 (s, 3H), 5.75 (s, 1H), 7.02 (d, J=8 7 Hz, 2H), 7 23 (d, J=7 7 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 49 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.92 (s, 2H)。	322.1 (ES+)	1.71

实施例 94: 2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮



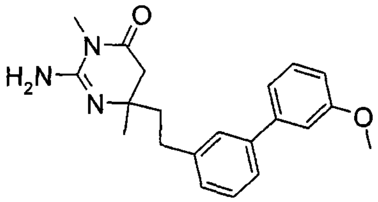
使用采用标准 Weinreb 酰胺置换反应制得的酮以及根据 Nahm,等人, Tet. Lett., 1981, 22, 3815-3818 的适宜有机金属化合物，按照方案 2 进行制备。[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 2.27 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.43 (dd, *J*=36.4, 16.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 6.94 (dd, *J*=8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.47 (m, 6H); *m/z* (APCI+) M+1 (414); LCMS t_R=2.37 分钟。

实施例 95: 2-氨基-6-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮



利用根据 Kogon 等人, Leibigs Ann. Chem., 1992, 8, 879-882 的方法、使用 NBS 作为溴化试剂制备得到的酮，按照方案 2 进行制备。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 3.18 (s, 3H), 3.75 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.02 (d, J=16.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J=7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.80-7.87 (m, 1H), 7.93 (s, 1H); *m/z* (APCI+) M+1 (378); LCMS t_R=2.05 分钟。

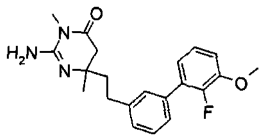
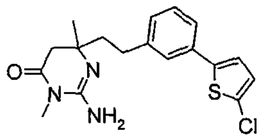
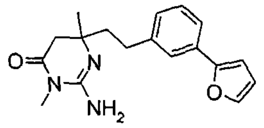
实施例 96: (R)-2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮

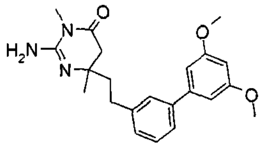
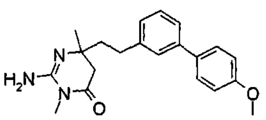
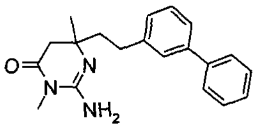
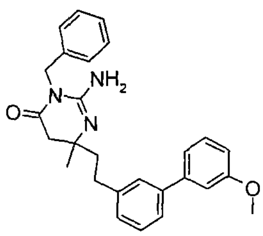


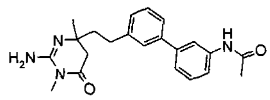
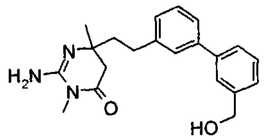
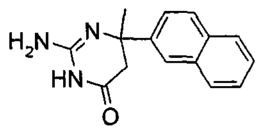
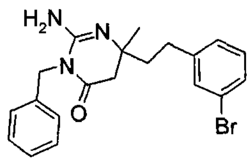
将按照方案 2 制得的外消旋 2-氨基-6-[2-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮(实施例 25 的标题化合物) 165mg 溶解于甲醇中，对映异构体通过制备型超临界流体色谱法(prep SFC)系统(保留时间: 3.78 分钟)分离，采用下述条件: 21X250mm ChiralPak AS-H 5 微米柱, 50.0 mL/min, 15:85 (含有 0.5%二甲基乙基胺的甲醇): 超临界二氧化碳, UV-260nm。在 Genevac 蒸发仪上从产物级分中除去溶剂，得到蜡状固体。所述固体随后在 Agilent RP-HPLC 纯化(保留时间: 15.58 分钟)。冻干合并的纯化级分，得到标题化合物，为白色粉末(0.036g, 22%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 3H), 1.93 (t, *J*=8.5 Hz, 2H), 2.71 (t, *J*=14.7 Hz, 2H), 2.82 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.95 (dd, *J*=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.51 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), *m/z* (APCI+) M+1 (352); LC RT 1.98 min, 分析手性 SCF RT 4.36 min >99%ee 条件: 4.6X250mm ChiralPak AS-H 5 微米柱, 2.20 mL/min, 15:85 (含有 0.5% 二甲基乙基胺的甲醇): 超临界二氧化碳, UV-260nm。

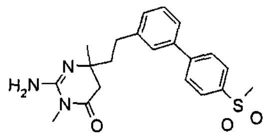
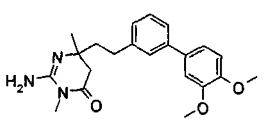
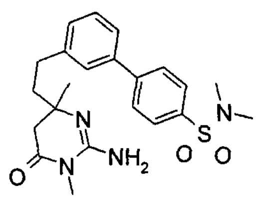
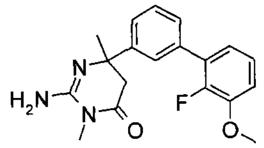
使用类似于前面实施例 94 和 95 所述的方法、使用适宜的起始原料制备下述化合物。

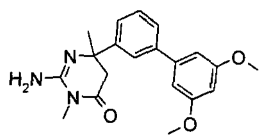
表 6

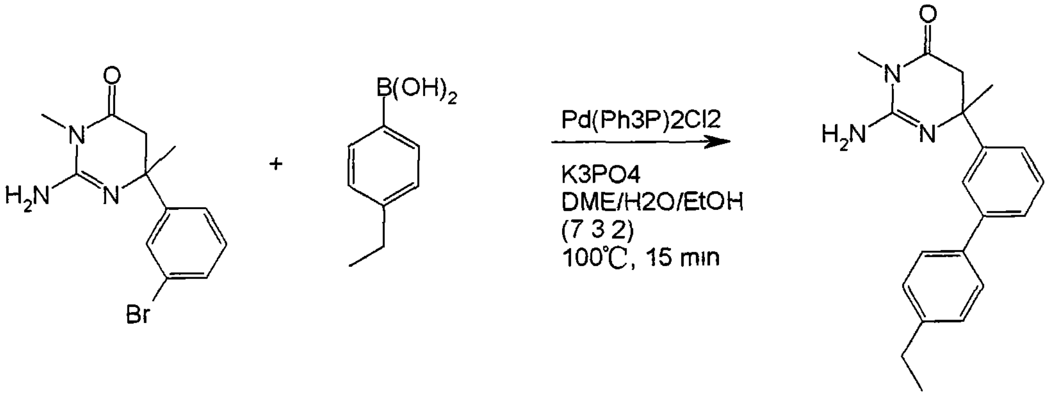
实施例	化合物	结构	NMR	*m/z M+10 (电离)*	LC t_R (min)
97	2-氨基-6-[2-(2'-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 35 (s, 3H), 1 92 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2 65-2.74 (m, 2H), 2 81 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2 96 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3 89 (s, 3H), 6 99-7.07 (m, 1H), 7.13-7.31 (m, 3H), 7.33-7.44 (m, 3H)	370 (APCI+)	1.90
98	2-氨基-6-{2-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-乙基}-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.92 (t, J=14.9 Hz, 2H), 2.68 (t, J=16 8 Hz, 2H), 2.82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 7 14 (d, J=3 9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 31-7.39 (m, 2H), 7.42-7 51 (m, 2H)	362 (ES+)	1.97
99	2-氨基-6-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1.92 (t, J=14.4 Hz, 2H), 2 68 (t, J=13.9 Hz, 2H), 2.82 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2.97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 6.59 (dd, J=3 3, 1.8 Hz, 1H), 6 91 (d, J=3 3 Hz, 1H), 7 17 (d, J=7 7 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7 55 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7 60 (s, 1H), 7 72 (d, J=1 1 Hz, 1H)	312 (ES+)	1 71

100	2-氨基-6-[2-(3',5'-二甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1 36 (s, 3H), 1.93 (t, J=8 5 Hz, 2H), 2 66-2 75 (m, 2H), 2 82 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 97 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 21 (s, 3H), 3 82 (s, 6H), 6 52 (t, J=2 1 Hz, 1H), 6.78 (d, J=2 2 Hz, 2H), 7 24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.37 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7.45-7 55 (m, 2H)	382 (APCI+)	1 94
101	2-氨基-6-[2-(4'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1.36 (s, 3H), 1 93 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2 69 (m, 2H), 2 82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2 97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7 18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 46 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 2H)	352 (APCI+)	1.97
102	2-氨基-6-(2-联苯-3-基-乙基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d). δ 1.37 (s, 3H), 1.94 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2 72 (t, J=13.9 Hz, 2H), 2 82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 7 25 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7.33-7.52 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7 66 (d, J=21.2 Hz, 2H)	322 (ES+)	1 82
103	2-氨基-3-苄基-6-[2-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-6-甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d). δ 1.37 (s, 3H), 1.82-1.92 (m, 2H), 2 56-2.77 (m, 2H), 3 02 (dd, J=28 0, 16 2 Hz, 2H), 3 84 (s, 3H), 5 09 (dd, J=21 1, 16 6 Hz, 2H), 6 96 (dd, J=8 1, 2 0 Hz, 1H), 7 10-7 33 (m, 8H), 7 34-7 43 (m, 2H), 7 43-7 53 (m, 2H)	428 (APCI+)	2 34

104	*N*-{3'-[2-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-4-基)-乙基]-联苯-3-基}-乙酰胺		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 36 (s, 3H), 1 93 (t, J=8 5 Hz, 1H), 2 08 (s, 3H), 2 70 (m, 2H), 2 82 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 97 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 7 21-7 50 (m, 7H), 7.55 (d, J=7.9 Hz, 1H)	379 (ES+)	1 72
105	2-氨基-6-[2-(3'-羟甲基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1.37 (s, 3H), 1.94 (t, J=8 5 Hz, 2H), 2 71 (t, J=16.7 Hz, 2H), 2 82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 21 (s, 3H), 4 59 (s, 2H), 7 24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30-7.58 (m, 6H), 7.61 (s, 1H)	352 (ES+)	1 50
106	2-氨基-6-甲基-6-萘-2-基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): 1 76 (s, 3H), 3 22 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.46 (d, J=16.5 Hz, 1H), 7.49-7.68 (m, 3H), 7 84-8 04 (m, 4H)	254 (APCI+)	1.48
107	2-氨基-3-苄基-6-[2-(3-溴-苯基)-乙基]-6-甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1.34 (s, 3H), 1.76-1 85 (m, 2H), 2.55-2.68 (m, 2H), 2.99 (dd, J=27 2, 16.2 Hz, 2H), 5 08 (s, 2H), 7 14 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7.19-7.45 (m, 8H)	400 (APCI+)	2.14

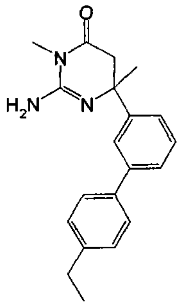
108	2-氨基-6-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1 36 (s, 3H), 1 94 (t, J=14 6 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2 82 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 97 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 20 (s, 3H), 3 25 (s, 3H), 7 33 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 45 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7 63 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8 02 (d, J=8.5 Hz, 2H)	400 (APCI+)	1 75
109	2-氨基-6-[2-(3',4'-二甲氧基-联苯-3-基)-乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d): δ 1 36 (s, 3H), 1.92 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.82 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2.97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7 03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7 35 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 12H)	382 (APCI+)	1.87
110	3'-[2-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢-嘧啶-4-基)-乙基]-联苯-4-磺酸二甲酰胺		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d). δ 1.36 (s, 3H), 1.94 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2 82 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2 97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3 20 (s, 3H), 7.33 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 45 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7 61 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7 93 (d, J=8.5 Hz, 2H), 2.63-2.77 (m, 8H)	429 (APCI+)	1 92
111	2-氨基-6-(2'-氟-3'-甲氧基-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d)· δ 1 68 (s, 3H), 3 11 (s, 3H), 3 21 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 51 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 90 (s, 3H), 7 01-7 10 (m, 1H), 7 14-7 28 (m, 2H), 7 43-7 59 (m, 4H)	342 (APCI+)	1 88

112	2-氨基-6-(3',5'-二甲氧基-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3*H*-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6/TFA-d) δ 1 69 (s, 3H), 3 11 (s, 3H), 3 21 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 58 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 83 (s, 6H), 6 56 (t, J=2 1 Hz, 1H), 6 80 (d, J=2 2 Hz, 2H), 7 40 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7 49 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7 61-7.71 (m, 2H)	354 (APCI+)	1 90



方案 8

实施例 113: 2-氨基-6-(4'-乙基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(*3H*)-酮

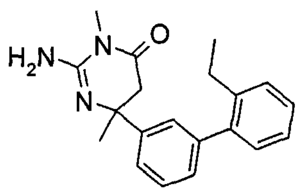
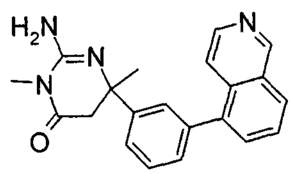
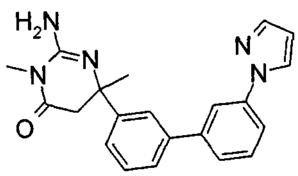


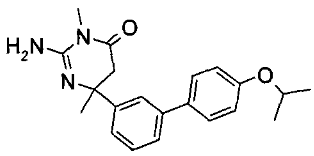
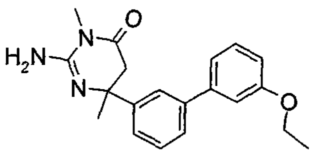
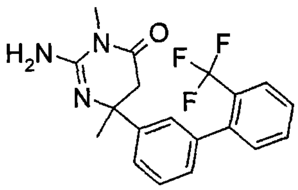
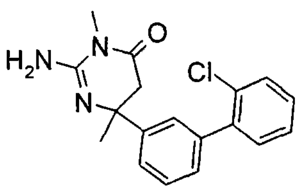
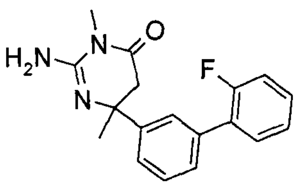
按照如方案 8 所示的方法制备标题化合物。将 2-氨基-6-(3-溴苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(*3H*)-酮(50 mg, 0.169 mmol)在 2 mL 1,2-二甲氧基乙烷/水/乙醇(7:3:2 v/v)中的溶液加至含有 4-乙基苯基硼酸(51 mg, 0.338 mmol)、磷酸钾(90 mg, 0.39 mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(12 mg, 0.017 mmol)的混合物中。所得到的混合物在 100°C 加热 15 分钟，然后冷却至室温。加入 Si-TAAcOH 树脂(Silicycle, 100 mg)作为钯清除剂(palladium scavenger)，所得到的混合物搅拌 1 小时后过滤。在 Genevac HT-4 上蒸发除去挥发物，残余物通过质量定向的 LCMS 纯化[Waters Exterra 柱, 30x100 mm, 5μ, 使用由 2.5

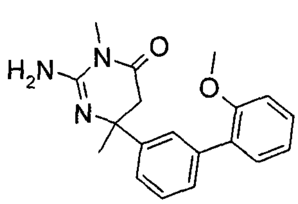
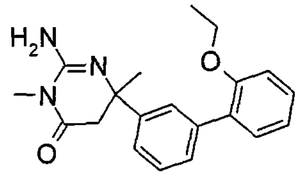
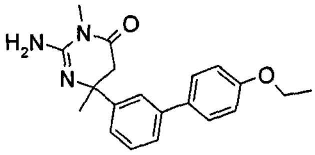
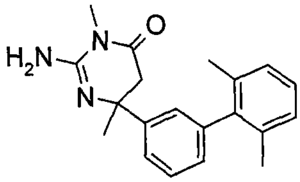
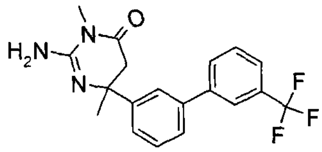
mM 醋酸铵缓冲的 12-88%乙腈/水洗脱，流速为 52 mL/min]，得到标题化合物，为灰白色固体(23 mg, 43%)。^{1}HNMR (500.132 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.49 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 3.55 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.19 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.66 (q, *J*=7.6 Hz, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.21 (t, *J*=7.6 Hz, 3H)。

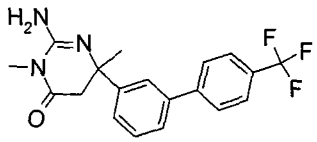
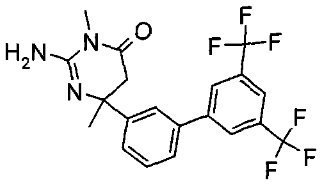
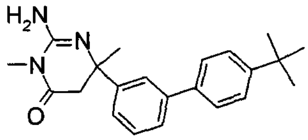
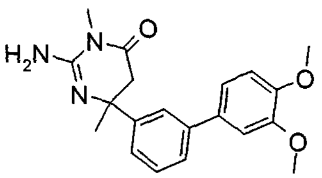
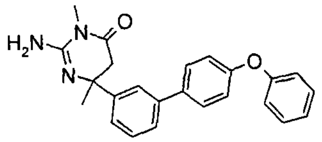
采用与前面实施例 113 所述类似的方法、使用可使用的适宜硼酸制备表 7 中的下述化合物。

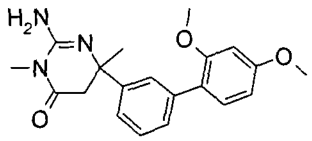
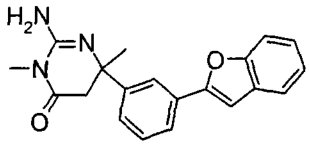
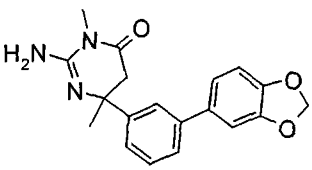
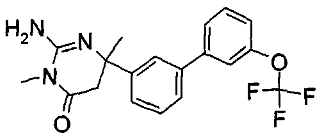
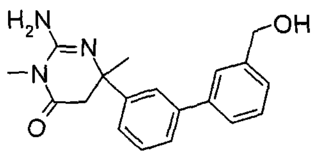
表 7

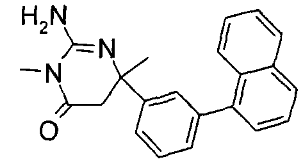
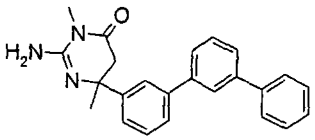
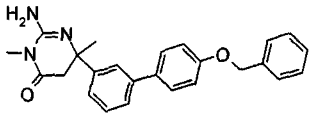
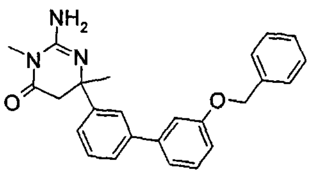
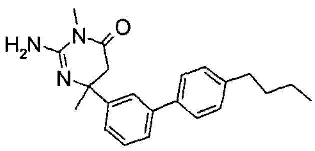
实施例	化合物	结构	NMR	*m/z M+1* (电离)	LC t_R (min)
114	2-氨基-6-(2'-乙基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8 13 (s, 1H), 7.49 (t, *J*=8 2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7 36-7.32 (m, 3H), 7 29-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.49 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3 18 (d, *J*=17.2 Hz, 1H), 3 07 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 0.99 (t, *J*=7.3 Hz, 3H)	321	6.04
115	2-氨基-6-(3-异喹啉-5-基苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.43 (s, 1H), 8.51 (d, *J*=6.1 Hz, 1H), 8.21 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7 80 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.50 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3 32-3.27 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	345	3 56
116	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3'-(1H-吡唑-1-基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8 63 (d, *J*=2 3 Hz, 1H), 8 09 (s, 1H), 7 90-7 87 (m, 1H), 7 81-7 73 (m, 3H), 7 64-7 59 (m, 2H), 7 56 (t, *J*=7 6 Hz, 1H), 7 44 (d, *J*=7 9 Hz, 1H), 6 61-6 59 (m, 1H), 3 59 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 3 32 (s, 3H), 3 21 (d, *J*=16 2 Hz, 1H), 3 10 (s, 2H), 1 70 (s, 3H)	359	5 37

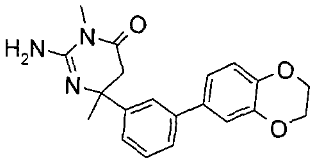
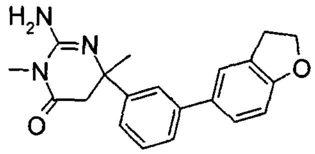
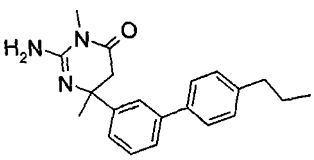
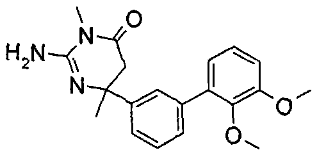
117	2-氨基-6-(4'-异丙氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7 63 (s, 1H), 7 58 (d, *J*=8 2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (t, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 31 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7 02 (d, *J*=8 7 Hz, 2H), 4 67 (七重峰, *J*=5 1 Hz, 1H), 3 55 (d, *J*=15 7 Hz, 1H), 3 18 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3 08 (s, 3H), 1 66 (s, 3H), 1.29 (d, *J*=6 0 Hz, 6H)	351	6 1
118	2-氨基-6-(3'-乙氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7 68 (s, 1H), 7 63 (d, *J*=6 6 Hz, 1H), 7 49 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.42-7 35 (m, 2H), 7.21 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.10 (q, *J*=6 4 Hz, 2H), 3.56 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.36 (t, *J*=6 6 Hz, 3H)	337	5.82
119	2-氨基-3,6-二甲基-6-[2'-(三氟甲基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7.85 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7 74 (t, *J*=7 0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7 52-7.43 (m, 2H), 7.41 (d, *J*=7 6 Hz, 1H), 7.33-7 24 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1 61 (s, 3H)	361	5 82
120	2-氨基-6-(2'-氯联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.66-7.38 (m, 8H), 3.08 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	327	5.67
121	2-氨基-6-(2'-氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.58-7 49 (m, 4H), 7 48-7 43 (m, 2H), 7 34 (m, 2H), 3.49 (d, *J*=16 7 Hz, 1H), 3 18 (d, *J*=16 7 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 66 (s, 3H)	311	5 41

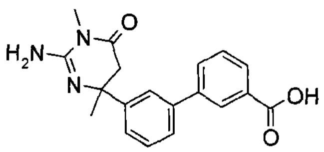
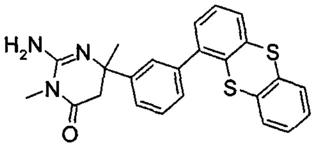
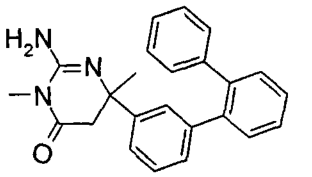
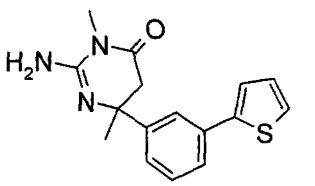
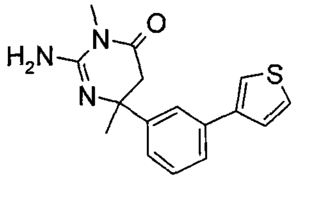
122	2-氨基-6-(2'-甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 50 (s, 1H), 7 46-7 41 (m, 2H), 7 39-7 33 (m, 2H), 7 13 (d, *J*=8 5 Hz, 1H), 7 29 (d, *J*=7 2 Hz, 1H), 7 05 (t, *J*=7 2 Hz, 1H), 3 76 (s, 3H), 3 47 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3.16 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 63 (s, 3H)	323	5 49
123	2-氨基-6-(2'-乙氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 58 (s, 1H), 7 50-7.41 (m, 2H), 7 38-7.27 (m, 3H), 7.12 (d, *J*=9 0 Hz, 1H), 7 04 (t, *J*=7 7 Hz, 1H), 4 05 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.49 (d, *J*=16 6 Hz, 1H), 3.19 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1 65 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.0 Hz, 3H)	337	5 8
124	2-氨基-6-(4'-乙氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.64 (s, 1H), 7 60 (d, *J*=8 4 Hz, 2H), 7 56 (d, *J*=7 5 Hz, 1H), 7 45 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7 03 (d, *J*=8 4 Hz, 2H), 4.08 (q, *J*=7 2 Hz, 2H), 3 07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=6 9 Hz, 3H)	337	5 81
125	2-氨基-6-(2',6'-二甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 50 (t, *J*=7 6 Hz, 1H), 7 38 (d, *J*=7 8 Hz, 1H), 7.20-7 08 (m, 5H), 3.48 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J*=16.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)	321	6.04
126	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3'-(三氟甲基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 8.02-7 98 (m, 2H), 7 80-7.77 (m, 2H), 7 75 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=7 8 Hz, 1H), 3 59 (d, *J*=16 6 Hz, 1H), 3 19 (d, *J*=16 6 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	361	6 13

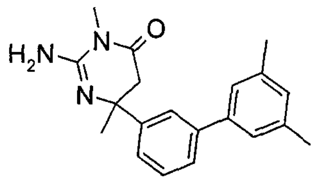
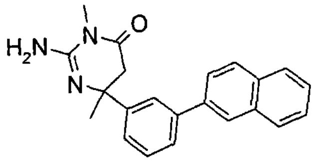
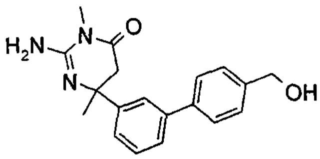
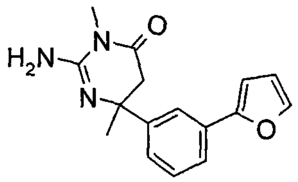
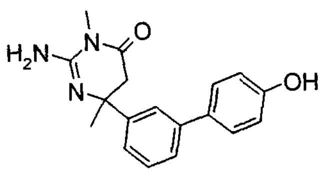
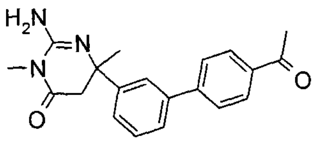
127	2-氨基-3,6-二甲基-6-[4'-(三氟甲基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 91 (d, J=7 3 Hz, 2H), 7 86 (d, J=7 3 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7 71 (d, J=7 3 Hz, 1H), 7.56 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7 46 (d, J=8 1 Hz, 1H), 3 56 (d, J=16 2 Hz, 1H), 3 19 (d, J=16 2 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	361	6 26
128	2-氨基-6-[3',5'-双(三氟甲基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 8.36 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7 85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7 59 (t, J=8 0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.63 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3 22 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1 71 (s, 3H)	429	6.83
129	2-氨基-6-(4'-叔丁基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 65 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 3H), 7.53-7 48 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.55 (d, J=16.3 Hz, 1H), 3.19 (d, J=16.3 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)	349	6.84
130	2-氨基-6-(3',4'-二甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.64-7.58 (m, 3H), 7 47 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8 1 Hz, 1H), 7.22-7 16 (m, 3H), 3 85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3 55 (d, J=16 7 Hz, 1H), 3.19 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	353	5 05
131	2-氨基-3,6-二甲基-6-(4'-苯氧基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.71 (s, 1H), 7 70-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7 50 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 43 (t, J=8 0 Hz, 2H), 7 36 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7 13 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7 07 (d, J=8 0 Hz, 2H), 3.56 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 19 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	385	6 66

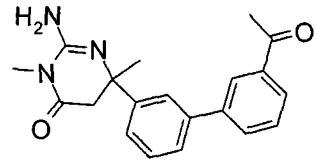
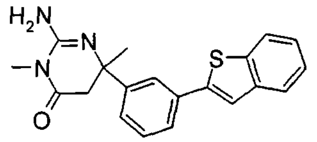
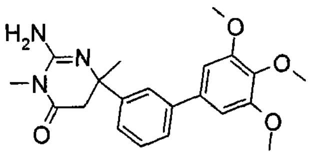
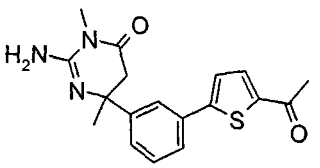
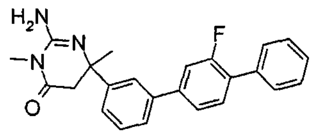
132	2-氨基-6-(2',4'-二甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 45 (s, 1H), 7 41-7 35 (m, 2H), 7 31-7 27 (m, 1H), 7 21 (d, J=8 7 Hz, 1H), 6 67 (s, 1H), 6 63 (d, J=8 7 Hz, 1H), 3 81 (s, 3H), 3 76 (s, 3H), 3 08 (s, 3H), 1 61 (s, 3H)	353	5 49
133	2-氨基-6-[3-(1-苯并呋喃-2-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7 70 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7 56 (t, J=7 5 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7 43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7 36 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3 56 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3 22 (d, J=16 7 Hz, 1H), 3 10 (s, 3H), 1 69 (s, 3H)	333	5 93
134	2-氨基-6-[3-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.58-7 54 (m, 2H), 7 46 (t, J=3 8 Hz, 1H), 7.33 (d, J=4 0 Hz, 1H), 7 28 (s, 1H), 7.16 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=4 5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 3 09 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	337	5.34
135	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3'-(三氟甲氧基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 77-7 71 (m, 2H), 7 68-7.61 (m, 3H), 7.52 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)	377	6.29
136	2-氨基-6-[3'-(羟甲基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 68 (s, 1H), 7 64-7 59 (m, 2H), 7 55-7.49 (m, 2H), 7 45 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 40-7 35 (m, 2H), 3 56 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 20 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	323	4 48

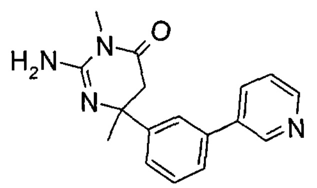
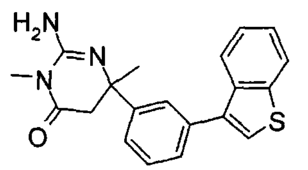
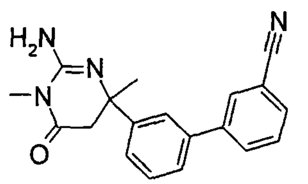
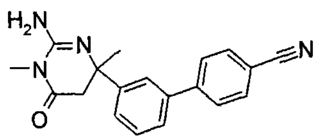
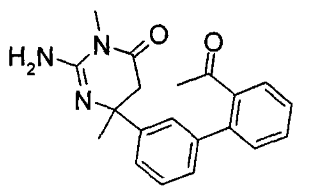
137	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(1-萘基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 03 (d, J=8 5 Hz, 1H), 7 99 (d, J=8 5 Hz, 1H), 7 70 (d, J=8 5 Hz, 1H), 7 63-7 55 (m, 3H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7 47-7.42 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1 65 (s, 3H)	343	6 09
138	2-氨基-3,6-二甲基-6-(1,1'.3',1"-联三苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 88 (s, 1H), 7 79-7.74 (m, 3H), 7 72-7 63 (m, 3H), 7.59 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7 42 (d, J=7 3 Hz, 2H), 3 07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	369	6.57
139	2-氨基-6-[4'-(苄氧基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.65-7.57 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7 41 (t, J=7 6 Hz, 2H), 7.36 (d, J=7 3 Hz, 1H), 7.32 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7 13 (d, J=9.1 Hz, 2H), 5 18 (s, 2H), 3.56 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3.18 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 67 (s, 3H)	399	6 66
140	2-氨基-6-[3'-(苄氧基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7.53-7 47 (m, 3H), 7 45-7 34 (m, 5H), 7 30 (s, 1H), 7.26 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5 20 (s, 2H), 3 57 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3.20 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	399	6.64
141	2-氨基-6-(4'-丁基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 67 (s, 1H), 7.61 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7 58 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7 49 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7 31 (d, J=8 2 Hz, 2H), 3 56 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 19 (d, J=16 4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 2.66-2 61 (m, 2H), 1 67 (s, 3H), 1 59 (五重峰, J=7 6 Hz, 2H), 1 33 (五重峰, J=7 6 Hz, 2H), 0 92 (t, J=7 5 Hz, 3H)	349	6 97

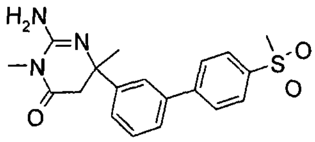
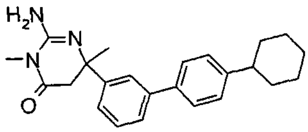
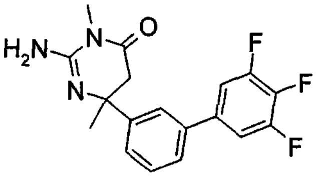
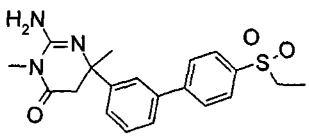
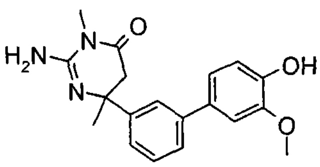
142	2-氨基-6-[3-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯-6-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 62 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=7 8 Hz, 10H), 7 46(t, *J*=7 8 Hz, 1H), 7 82 (d, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 19 (s, 1H), 7 14 (d, *J*=8 4 Hz, 1H), 6 97 (d, *J*=8 4 Hz, 1H), 4 29 (s, 4H), 3 56 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 3 17 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	351	5 34
143	2-氨基-6-[3-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7.62 (s, 1H), 7 57-7 54 (m, 2H), 7.45 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 6 87 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 4.59 (t, *J*=8.8 Hz, 2H), 3.56 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.25 (t, *J*=8.8 Hz, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	335	5 36
144	2-氨基-3,6-二甲基-6-(4'-丙基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, *J*=7 8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7 31 (d, *J*=7 9 Hz, 2H), 3 66 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3 19 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 2.61 (t, *J*=7 6 Hz, 2H), 1 67 (s, 3H), 1.64 (qt, *J*=7 4 Hz, 2H), 0.92 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)	335	6 61
145	2-氨基-6-(2',3'-二甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=7 9 Hz, 1H), 7.42-7 37 (m, 2H), 7 15 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.50 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1 60 (s, 3H)	353	5.32

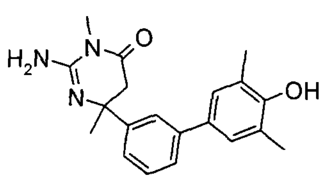
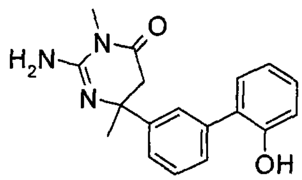
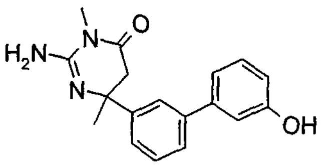
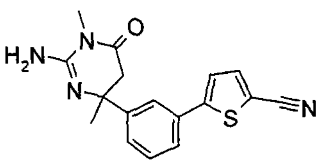
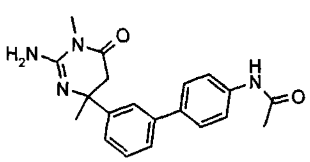
146	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-羧酸		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 19 (s, 1H), 7.97 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7 92 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7 67 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7 43 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 7 74 (s, 1H), 7 63 (t, *J*=7 4 Hz, 1H), 7 54 (t, *J*=7 8 Hz, 1H), 3 58 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 3 19 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	337	4 7
147	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3-噻蒽-1-基苯基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.66 (d, *J*=7 8 Hz, 1H), 7 62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7 57 (t, *J*=7 7 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7 43 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.41-7 35 (m, 3H), 7 31 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 3 56 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=16.7 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)	431	6 79
148	2-氨基-3,6-二甲基-6-(1,1'.2',1"-联三苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 51-7 47 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7 32 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7 26-7.18 (m, 4H), 7.15 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7 09-7.04 (m, 3H), 3 23 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 1 69 (s, 3H)	369	6 37
149	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(2-噻吩基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.67 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 3.52 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 3.19 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.67 (s, 3H)	299	5 21
150	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(3-噻吩基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 89 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7 69-7 63 (m, 2H), 7 57 (d, *J*=5 3 Hz, 1H), 7 42 (t, *J*=7 8 Hz, 1H), 7 30 (d, *J*=7 8 Hz, 1H), 3 06 (s, 3H), 1 60 (s, 3H)	299	4 94

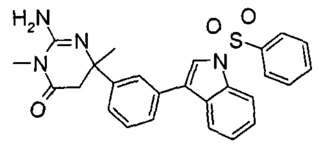
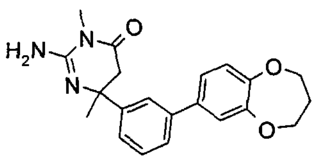
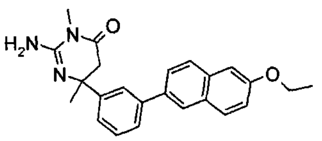
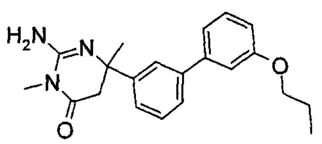
151	2-氨基-6-(3',5'-二甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 65 (s, 1H), 7 59 (d, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 48 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7 35 (d, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 26 (s, 2H), 7 03 (s, 1H), 3 55 (d, *J*=16 7 Hz, 1H), 3 18 (d, *J*=16 7 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 2 35 (s, 6H), 1 67 (s, 3H)	321	6 24
152	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(2-萘基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 21 (s, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7 89-7 79 (m, 2H), 7 70 (t, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 59-7.42 (m, 4H), 3 05 (s, 3H), 1 56 (s, 3H)	343	6 28
153	2-氨基-6-[4'-(羟甲基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 70 (s, 1H), 7 61 (d, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 4H), 4.54 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 3 03 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)	323	4 4
154	2-氨基-6-[3-(2-呋喃基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 77 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7 62 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7 32 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 6 98 (d, *J*=3 5 Hz, 1H), 6 63-6.60 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)	283	4.95
155	2-氨基-6-(4'-羟基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 61 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.38 (t, *J*=7 8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 3 03 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)	309	4 53
156	6-(4'-乙酰基联苯-3-基)-2-氨基-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7 82 (d, *J*=8 0 Hz, 2H), 7 79 (s, 1H), 7 65 (d, *J*=6 9 Hz, 1H), 7 52-7 45 (m, 2H), 3 04 (s, 3H), 2 62 (s, 3H), 1 55 (s, 3H)	335	5 03

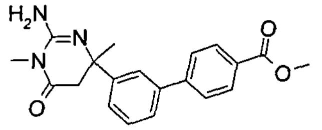
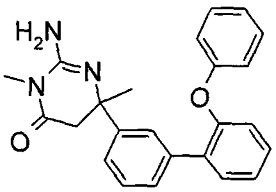
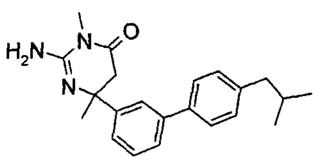
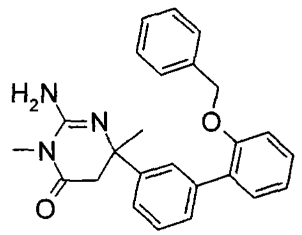
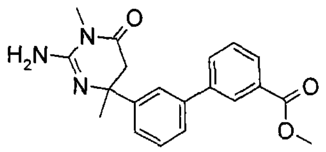
157	6-(3'-乙酰基联苯-3-基)-2-氨基-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 8 14 (s, 1H), 7 99 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7 93 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7 75 (s, 1H), 7 70-7 63 (m, 2H), 7 53 (t, J=7 2 Hz, 1H), 7 44 (d, J=8 0 Hz, 1H), 3 07 (s, 3H), 2 67 (s, 3H), 1 63 (s, 3H)	335	5 08
158	2-氨基-6-[3-(1-苯并噻吩-2-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 01 (d, J=7 4 Hz, 1H), 7 93 (s, 1H), 7 88 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J=7 4 Hz, 1H), 7 54 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7 45-7.37 (m, 3H), 3 56 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.22 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)	349	6 22
159	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3',4',5'-三甲氧基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7 64 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.13 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.45 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.63 (s, 3H)	383	5.14
160	6-[3-(5-乙酰基-2-噻吩基)苯基]-2-氨基-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 7.99 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7 75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7 69 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3.17 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3 08 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)	341	4.9
161	2-氨基-6-(3'-氟-1,1' 4',1''-联三苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.13 MHz, DMSO)δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J=12.7 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7 63-7 59 (m, 2H), 7 57-7 49 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 3.60 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 20 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 10 (s, 3H), 1 69 (s, 3H)	387	6.79

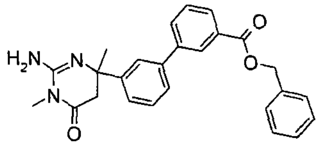
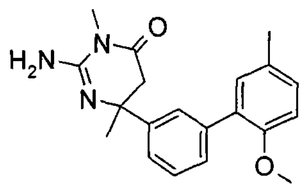
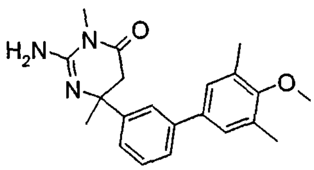
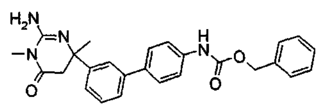
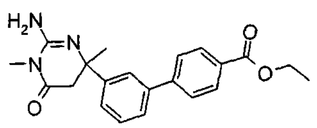
162	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3-吡啶-3-基苯基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 8 92 (s, 1H), 8 61 (d, *J*=4 9 Hz, 1H), 8 14 (s, 1H), 8 09 (d, *J*=8 1 Hz, 1H), 7 78 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=7 7 Hz, 1H), 7 59-7 50 (m, 2H), 7 44 (d, *J*=7 9 Hz, 1H), 3 56 (d, *J*=18 8 Hz, 1H), 3 18 (d, *J*=16 7 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 67 (s, 3H)	294	2 63
163	2-氨基-6-[3-(1-苯并噻吩-3-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 8.12-8.07 (m, 1H), 7 84-7 79 (m, 2H), 7 66 (s, 1H), 7.55-7 43 (m, 5H), 3 08 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)	349	6 11
164	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-甲腈		[1]H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7 86 (d, *J*=7 5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73-7 66 (m, 2H), 7.52 (t, *J*=3 8 Hz, 1H), 7.45 (d, *J*=7 8 Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)	318	5 22
165	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-甲腈		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7.98 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7 90 (d, *J*=8 0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 3 56 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)	318	5.19
166	6-(2'-乙酰基联苯-3-基)-2-氨基-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO)δ 7 64-7.57 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.47-7 43 (m, 2H), 7.40 (d, *J*=7 4 Hz, 1H), 7 28-7 24 (m, 2H), 3 05 (s, 3H), 2 07 (s, 3H), 1 52 (s, 3H)	335	4 97

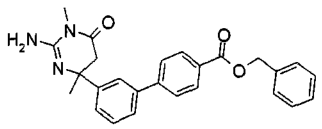
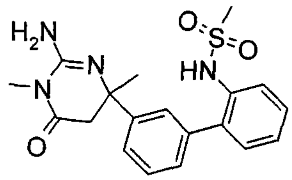
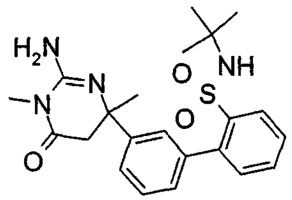
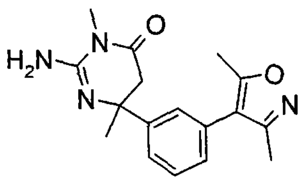
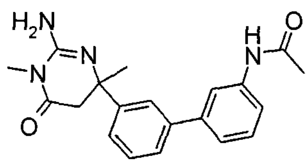
167	2-氨基-3,6-二甲基-6-[4'-(甲磺酰基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO)δ 8 04 (d, J=8 0 Hz, 2H), 7 95 (d, J=8 0 Hz, 2H), 7 78 (s, 1H), 7.73 (d, J=8 0 Hz, 1H), 7.57 (t, J=8 0 Hz, 1H), 7 46 (d, J=8 0 Hz, 1H), 3.58 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 09 (s, 3H), 1 68 (s, 3H)	371	4 99
168	2-氨基-6-(4'-环己基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 65 (s, 1H), 7.61-7 55 (m, 3H), 7.48 (t, J=7 7 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 3.55 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3 18 (d, J=16 5 Hz, 1H), 3 08 (s, 3H), 1 84-1 78 (m, 4H), 1 66 (s, 3H), 1 50-1.33 (m, 4H), 1.30-1 22 (m, 3H)	375	7 45
169	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3',4',5'-三氟联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7 49 (d, J=8 6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3 00 (s, 3H), 2.83 (d, J=16 5 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H)	347	6
170	2-氨基-6-[4'-(乙磺酰基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7 81 (d, J=8 6 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8 6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.65 (d, J=16.5 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0 98 (t, J=7.2 Hz, 3H)	385	4.64
171	2-氨基-6-(4'-羟基-3'-甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 1H), 7 45 (d, J=7 2 Hz, 1H), 7 38-7 32 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3 86 (s, 3H), 3 33-3 28 (m, 1H), 3 00 (s, 3H), 2 81 (d, J=16 5 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)	339	4.59

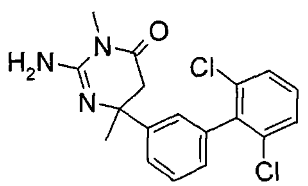
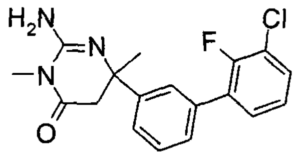
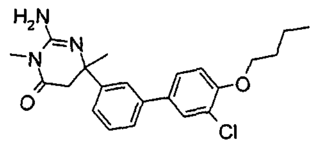
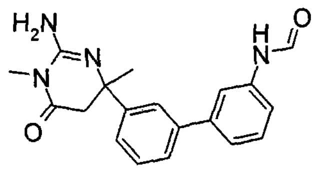
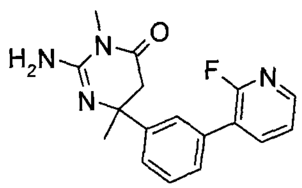
172	2-氨基-6-(4'-羟基-3',5'-二甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7 58 (s, 1H), 7 16 (s, 2H), 7 37-7 32 (m, 1H), 7 29-7 25 (m, 2H), 2 95 (s, 3H), 2 19 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)	337	5 19
173	2-氨基-6-(2'-羟基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.35 (s, 1H), 7.22-7 17 (m, 1H), 7 14-7 10 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.95 (t, *J*=7 6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.66 (t, *J*=7 6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.58 (d, *J*=16.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H)	309	4 88
174	2-氨基-6-(3'-羟基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.66 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7 26 (t, *J*=8 2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=7 3 Hz, 1H), 6 77 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.79 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H)	309	4.7
175	5-[3-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)苯基]噻吩-2-甲腈		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 8.03 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7 84 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=4 2 Hz, 1H), 7.63 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=7 7 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H)	324	5.16
176	N-[3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-基]乙酰胺		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.72-7.65 (m, 4H), 7 58 (d, *J*=8 1 Hz, 2H), 7.50-7 45 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.80 (d, *J*=16 2 Hz, 1H), 2 07 (s, 3H), 1 44 (s, 3H)	350	4 44

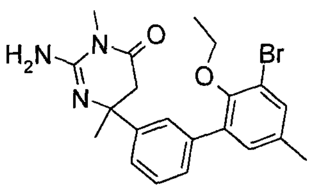
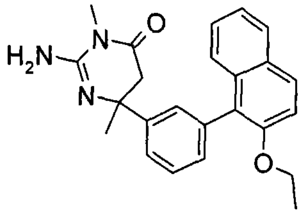
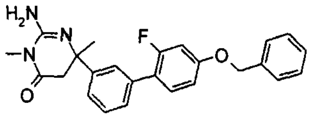
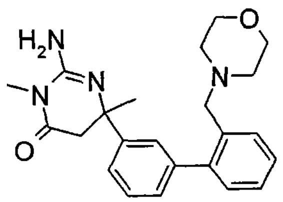
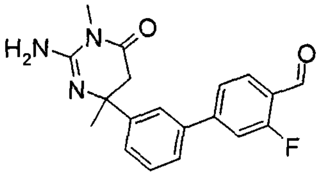
177	2-氨基-3,6-二甲基-6-{3-[1-(苯磺酰基)-1H-吲哚-3-基]苯基}-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 8 22 (s, 1H), 8 10 (s, 1H), 8 08 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8 04 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7 81 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7 78 (s, 1H), 7.71 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7 61 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 59-7 56 (m, 2H), 7 48-7.41 (m, 3H), 7 36 (t, J=7 7 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2 84 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H)	472	6 66
178	2-氨基-6-[3-(3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂䓬-7-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.67 (s, 1H), 7 48-7.43 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7 23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4 22-4 15 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2 81 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.18-2 11 (m, 2H), 1.44 (s, 3H)	365	5.52
179	2-氨基-6-[3-(6-乙氧基-2-萘基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7 65-7.61 (m, 1H), 7 45-7.42 (m, 2H), 7 35 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2 83 (d, J=16.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (t, J=7 1 Hz, 3H)	387	6.68
180	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3'-丙氧基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7 85 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.33 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.15 (t, J=6.5 Hz, 1H), 3 14 (s, 3H), 2.95 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.91 (sextet, J=7 3 Hz, 2H), 1.59 (s, 3H), 1 16 (t, J=7 3 Hz, 3H)	351	6.39

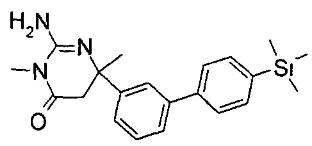
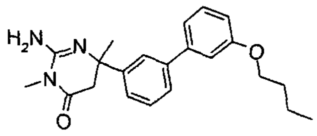
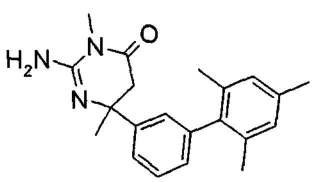
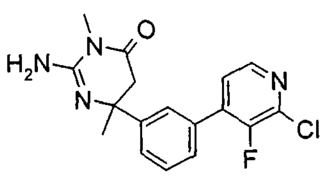
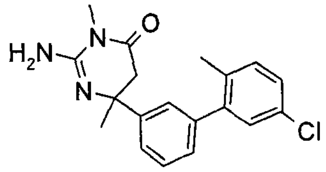
181	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-羧酸甲酯		#N/A	351	5 47
182	2-氨基-3,6-二甲基-6-(2'-苯氧基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=8 1 Hz, 1H), 7.40 (t, *J*=8 1 Hz, 1H), 7 38-7.26 (m, 6H), 7 07-6.99 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=8 1 Hz, 2H), 2 97 (s, 3H), 2.89 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.73 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 1 35 (s, 3H)	385	6.42
183	2-氨基-6-(4'-异丁基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7 16 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7 29 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 2.72 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J*=16 1 Hz, 1H), 2 90 (s, 3H), 1.78 (七重峰, *J*=6.7 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 0.80 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)	349	7.01
184	2-氨基-6-[2'-(苄氧基)联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.63 (s, 1H), 7.44-7.26 (m, 10H), 7.20 (d, *J*=9 1 Hz, 1H), 7 05 (t, *J*=7 7 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.91 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 2.77 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H)	399	6 59
185	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-羧酸甲酯		[1]H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 7 72 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7 44 (t, *J*=7 8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=7 4 Hz, 1H), 7 30-7 21 (m, 2H), 3 70 (s, 3H), 2 80 (s, 3H), 2 61 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 1 24 (s, 3H)	351	5 45

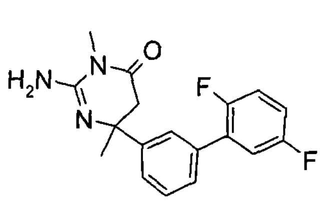
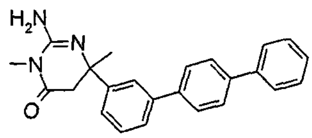
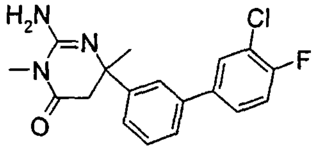
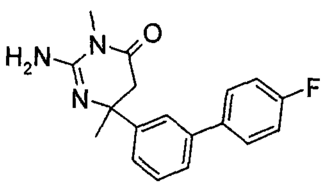
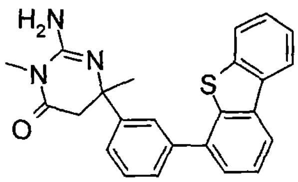
186	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-羧酸苄酯		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 8 20 (d, *J*=9 2 Hz, 2H), 8 01 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 7 93 (d, *J*=8 3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7 65 (t, *J*=8 3 Hz, 1H), 7 56-7 34 (m, 7H), 5 41 (s, 2H), 3 16 (d, *J*=15 7 Hz, 1H), 3 00 (s, 3H), 2 82 (d, *J*=15 7 Hz, 1H), 1 45 (s, 3H)	427	6 72
187	2-氨基-6-(2'-甲氧基-5'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 3 04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2 83 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2 29 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3 72 (s, 3H), 7.39-7.29 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7 08 (s, 1H), 7 14 (d, *J*=8 2 Hz, 1H), 6 99 (d, *J*=8.2 Hz, 1H)	337	5.89
188	2-氨基-6-(4'-甲氧基-3',5'-二甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 66 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3 07-2 97 (m, 4H), 2.82 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 2 30 (s, 6H), 1.45 (s, 3H)	351	6
189	[3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-基]氨甲酸苄酯		^{1}H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7 69 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 5H), 7.50-7.34 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 3 04 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3 00 (s, 3H), 2.83 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 3H)	442	6.44
190	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-羧酸乙酯		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8 05 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7 83-7.78 (m, 3H), 7.59 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7 50 (d, *J*=7 1 Hz, 1H), 7.46 (t, *J*=7 6 Hz, 1H), 4 35 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3 07-2 97 (m, 4H), 2.84 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (t, *J*=7 1 Hz, 3H)	365	5.91

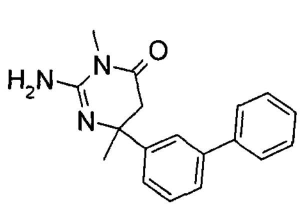
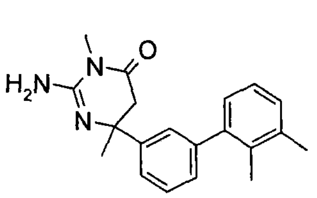
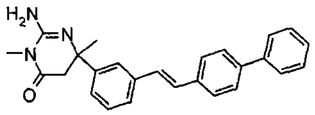
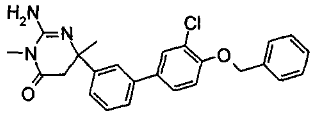
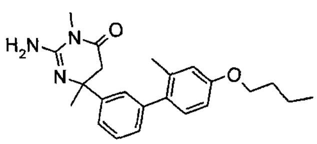
191	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-羧酸苄酯		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7 95 (d, J=7 9 Hz, 2H), 7 71-7 65 (m, 3H), 7 45 (d, J=7 1 Hz, 1H), 7.39-7 26 (m, 6H), 7 24 (t, J=7.3 Hz, 1H), 5 26 (s, 2H), 2.92-2 84 (m, 4H), 2 69 (d, J=16 1 Hz, 1H), 1 31 (s, 3H)	427	6 79
192	N-[3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-2-基]甲磺酰胺		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7.52 (s, 1H), 7 46-7.33 (m, 6H), 7.31 (d, J=7 6 Hz, 1H), 3.04 (d, J=16.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1 46 (s, 3H)	386	4 66
193	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)-N-(叔丁基)联苯-2-磺酰胺		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7 83 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7 44-7.36 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7 26 (s, 1H), 7 21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.73 (d, J=15 6 Hz, 1H), 2.56 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.72 (s, 9H)	428	5.8
194	2-氨基-6-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 22-7 14 (m, 3H), 7.00 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.78-2 73 (m, 4H), 2 55 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1 98 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)	312	4.53
195	N-[3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-基]乙酰胺		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 10 08 (s, 1H), 7 86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7 64 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 50-7 46 (m, 3H), 7 43 (t, J=8 0 Hz, 1H), 7 32 (d, J=7 6 Hz, 1H), 3 08-3 00 (m, 4H), 2 87 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 12 (s, 3H), 1 49 (s, 3H)	350	4 62

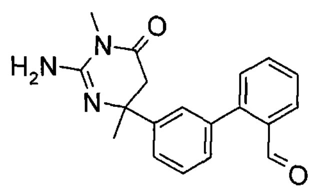
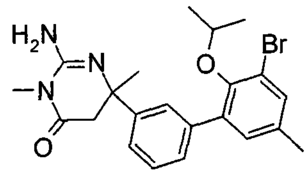
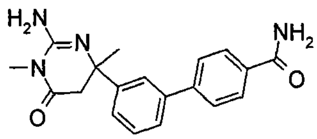
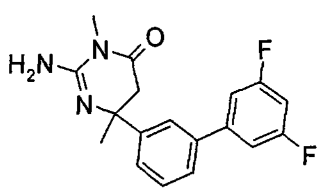
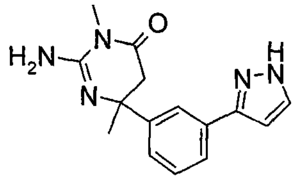
196	2-氨基-6-(2',6'-二氯联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 43-7 38 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7 29-7 23 (m, 2H), 7.16-7 13 (m, 1H), 6 94-6 91 (m, 1H), 2 92-2 76 (m, 4H), 1 23 (s, 3H)	361	5 95
197	2-氨基-6-(3'-氯-2'-氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7 66-7.59 (m, 2H), 7 53-7.44 (m, 3H), 7 41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=8 2 Hz, 1H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.83 (d, J=16.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H)	345	5 98
198	2-氨基-6-(4'-丁氧基-3'-氯联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 83-7.77 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.52-7 44 (m, 2H), 7.34 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.13 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1 85 (五重峰, J=7 0 Hz, 2H), 1 59 (sextet, J=7.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.06 (t, J=7.4 Hz, 3H)	399	7.19
199	[3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-3-基]甲酰胺		–	308	
200	2-氨基-6-[3-(2-氟吡啶-3-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 8.24 (dd, J=27.2, 3 9 Hz, 1H), 8.08 (t, J=4 0 Hz, 1H), 7 68 (s, 1H), 7 54-7 43 (m, 4H), 3 01 (s, 3H), 2 97 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 81 (d, J=16 4 Hz, 1H), 1 44 (s, 3H)	312	4 44

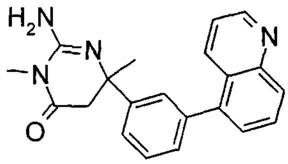
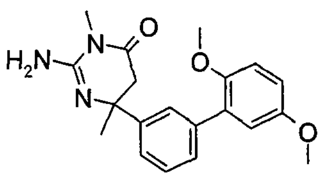
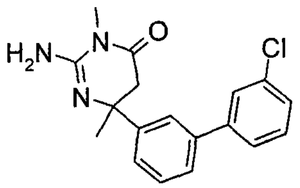
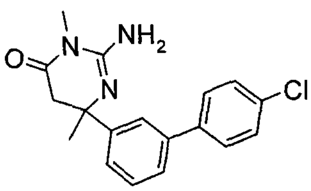
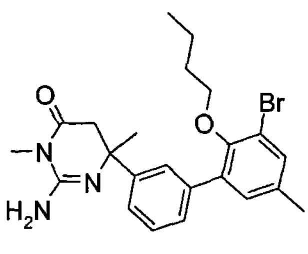
201	2-氨基-6-(3'-臭-2'-乙氧基-5'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		¹H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 67-7 51 (m, 1H), 7 49-7 28 (m, 4H), 7 17-7 10 (m, 1H), 3 48 (q, J=6 8 Hz, 2H), 2 98 (s, 3H), 2 31 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0 99 (t, J=7 0 Hz, 3H)	429	6 75
202	2-氨基-6-[3-(2-乙氧基-1-萘基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		¹H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7 93-7.89 (m, 1H), 7 53-7 49 (m, 1H), 7 48-7 43 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 4H), 7 19-7 13 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3 07-2 95 (m, 4H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1 46 (s, 3H), 1 22-1 11 (m, 3H)	387	6 48
203	2-氨基-6-[4'-(苄氧基)-2'-氟联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		¹H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.64 (d, J=12.5 Hz, 1H), 7 61-7.55 (m, 3H), 7.54-7.39 (m, 7H), 5.33 (s, 2H), 3.16 (d, J=16 3 Hz, 1H), 3 08 (s, 3H), 2.93 (d, J=16.3 Hz, 1H), 1 54 (s, 3H)	417	6 86
204	2-氨基-3,6-二甲基-6-[2'-(吗啉-4-基甲基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		¹H NMR (500.131 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 1H), 7 78 (s, 1H), 7.64 (d, J=13.2 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.54-7 39 (m, 6H), 5.33 (s, 2H), 3 16 (d, J=16.7 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2 93 (d, J=16.7 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H)	392	3 12
205	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)-3-氟联苯-4-甲醛		¹H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7 94 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7 88 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.67 (d, J=7 2 Hz, 1H), 7 55 (d, J=7 2 Hz, 1H), 7 48 (t, J=7 9 Hz, 1H), 3 05 (d, J=16 1 Hz, 1H), 3 01 (s, 3H), 2 86 (d, J=16 1 Hz, 1H), 1 46 (s, 3H)	339	5.21

206	2-氨基-3,6-二甲基-6-[4'-(三甲基甲硅烷基)联苯-3-基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 131 MHz, DMSO) δ 7 54 (s, 1H), 7 47-7 44 (m, 4H), 7 35-7.32 (m, 1H), 7 29-7 22 (m, 2H), 2 87-2 80 (m, 4H), 2 64 (d, *J*=16.3 Hz, 1H), 1 28 (s, 3H), 0 12 (s, 9H)	365	7 27
207	2-氨基-6-(3'-丁氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 62 (s, 1H), 7.41 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7 37-7 24 (m, 3H), 7.10 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3 96 (t, *J*=7 2 Hz, 2H), 2.95-2 86 (m, 4H), 2.70 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 1.65 (五重峰, *J*=7.2 Hz, 0H), 1.43-1.32 (m, 5H), 0.87 (t, *J*=7.4 Hz, 0H)	365	6 86
208	2-氨基-3,6-二甲基-6-(2',4',6'-三甲基联苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7.41-7 33 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.91 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.73 (d, *J*=16.6 Hz, 1H), 2 25 (s, 3H), 1 89 (s, 3H), 1 86 (s, 3H), 1.42 (s, 3H)	335	6 51
209	2-氨基-6-[3-(2-氯-3-氟吡啶-4-基)苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		NMR 太稀	346	5.1
210	2-氨基-6-(5'-氯-2'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 60-7 50 (m, 3H), 7 48-7 44 (m, 2H), 7 37-7 30 (m, 2H), 3 11 (s, 3H), 2 90 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 2 29 (s, 3H), 1 54 (s, 3H)	341	6 31

211	2-氨基-6-(2',5'-二氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 8 22 (s, 1H), 7 67-7 60 (m, 2H), 7 59-7 53 (m, 1H), 7 53-7 35 (m, 3H), 7 32-7.24 (m, 1H), 3 01 (s, 3H), 2 82 (d, *J*=16 0 Hz, 1H), 1 44 (s, 3H)	329	5 58
212	2-氨基-3,6-二甲基-6-(1,1' 4',1"-联三苯-3-基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 82-7.71 (m, 7H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7 50 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.46-7 43 (m, 2H), 7.40 (t, *J*=7.3 Hz, 1H), 3.06 (d, *J*=16 2 Hz, 1H), 3 02 (s, 3H), 2.84 (d, *J*=16.2 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)	369	6 73
213	2-氨基-6-(3'-氯-4'-氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500MHz, DMSO-d6)δ 8 00 (s, 1H), 7 67 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7 48-7.44 (m, 1H), 7 31 (dd, *J*=8.9, 9 3 Hz, 2H), 7.25 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.60 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H)	345	6 06
214	2-氨基-6-(4'-氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮			311	5 56
215	2-氨基-6-(3-二苯并[b,d]噻吩-4-基苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮			399	6.72

216	2-氨基-6-联苯-3-基-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 51 (s, 1H), 7 42 (d, J=7 9 Hz, 2H), 7 32-7.24 (m, 3H), 7 23-7 19 (m, 2H), 7 16 (t, J=7 4 Hz, 1H), 2 83 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2 79 (s, 3H), 2 61 (d, J=16.4 Hz, 1H), 1 24 (s, 3H)	293	5 2
217	2-氨基-6-(2',3'-二甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500 132 MHz, DMSO) δ 7 24-7 18 (m, 2H), 7 16 (s, 1H), 7 01-6.93 (m, 3H), 6 82 (d, J=7 2 Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 4H), 2 62 (d, J=16.1 Hz, 1H), 2 11 (s, 3H), 1 88 (s, 3H), 1.26 (s, 3H)	321	6 06
218	2-氨基-6-{3-[(E)-2-联苯-4-基乙烯基]苯基}-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮			395	7.21
219	2-氨基-6-[4'-(苄氧基)-3'-氯联苯-3-基]-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 65 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7 43-7 37 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 6H), 5.18 (s, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2 71 (d, J=16.2 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H)	433	7 05
220	2-氨基-6-(4'-丁氧基-2'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 39-7 33 (m, 3H), 7.18-7 11 (m, 1H), 7.09 (d, J=8 5 Hz, 1H), 6 87 (d, J=13 5 Hz, 1H), 6 82 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J=6 4 Hz, 2H), 3.07-2 95 (m, 4H), 2 80 (d, J=16 4 Hz, 1H), 2 18 (s, 3H), 1 71 (五重峰, J=7 0 Hz, 1H), 1 50-1 41 (m, 6H), 0 95 (t, J=7 4 Hz, 3H)	379	7 05

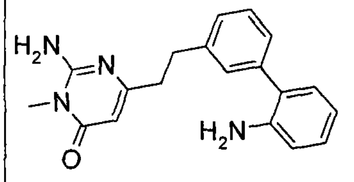
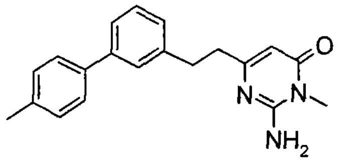
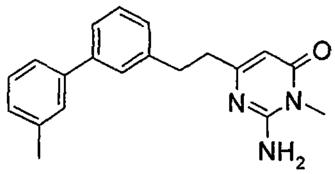
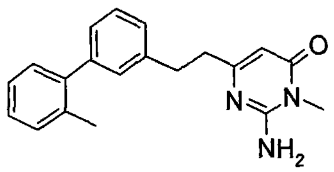
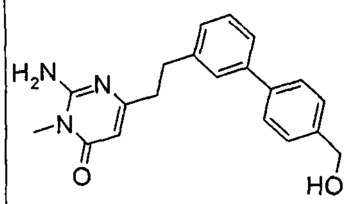
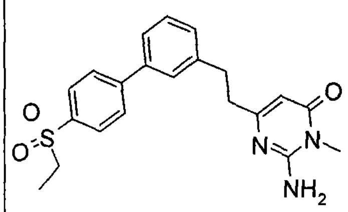
221	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-2-甲醛		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 9 58 (s, 1H), 7.70 (d, J=8 7 Hz, 1H), 7 53 (t, J=7 5 Hz, 1H), 7 36 (t, J=7 5 Hz, 1H), 7 31 (d, J=7 6 Hz, 1H), 7 29-7 21 (m, 3H), 7 09 (d, J=8 7 Hz, 1H), 2 78 (s, 3H), 2.76-2 70 (m, 1H), 2 57 (d, J=15.8 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H)	321	4 97
222	2-氨基-6-(3'-溴-2'-异丙氧基-5'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 7 57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7 41 (t, J=7 0 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8 3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.79 (七重峰, J=6.4 Hz, 1H), 2 97 (s, 3H), 2.75 (d, J=16 2 Hz, 1H), 2 31 (s, 3H), 1 41 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H)	443	6 92
223	3'-(2-氨基-1,4-二甲基-6-氧代-1,4,5,6-四氢嘧啶-4-基)联苯-4-甲酰胺		[1]H NMR (500.132 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7 51 (s, 1H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.95 (d, J=16 1 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H)	336	3.93
224	2-氨基-6-(3',5'-二氟联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (500 MHz, DMSO-d6)δ 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7 27 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.01 (t, J=9.2 Hz, 1H), 2 84-2 72 (m, 4H), 2.60 (d, J=15 8 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H)	329	5 76
225	2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(1H-吡唑-3-基)苯基]-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		[1]H NMR (300.132 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7 75-7.57 (m, 2H), 7.41-7 27 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3 07 (d, J=14 6 Hz, 1H), 2 99 (s, 3H), 2.87 (d, J=17 5 Hz, 1H), 1 46 (s, 3H)	283	3 62

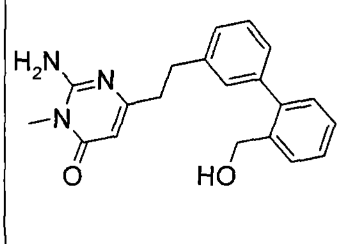
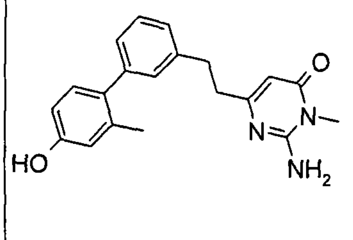
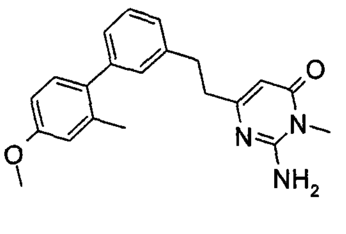
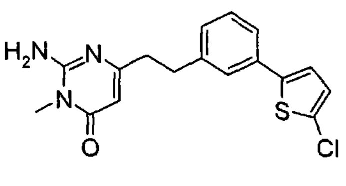
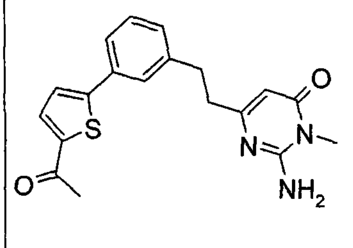
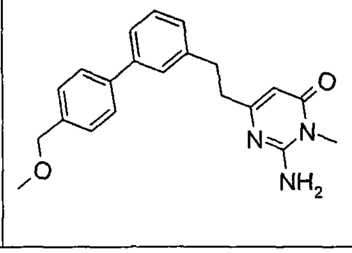
226	2-氨基-3,6-二甲基-6-(3-喹啉-5-基苯基)-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 132 MHz, DMSO) δ 8 94 (s, 1H), 8 28-8 00 (m, 3H), 7 83 (t, *J*=6 8 Hz, 1H), 7 62-7 32 (m, 5H), 3 14 (d, *J*=17.5 Hz, 1H), 3 04 (s, 3H), 2 91 (d, *J*=16 5 Hz, 1H), 1 52 (s, 3H)	344	3 43
227	2-氨基-6-(2',5'-二甲氧基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (600.134 MHz, CDCl3) δ 8.31 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.05 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J*=9.3, 2.6 Hz, 1H), 6 85 (d, *J*=3 0 Hz, 1H), 3 76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.21 (d, *J*=16 4 Hz, 1H), 3 02 (s, 3H), 2.96 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)	353	5 28
228	2-氨基-6-(3'-氯联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ 1.52 (s, 3H), 3 27 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2 97 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 7 80-7.38 (m, 8H), 8.31 (s, 1H)	328	5.76
229	2-氨基-6-(4'-氯联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ 8.31 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, *J*=9 0 Hz, 2H), 7 68-7.60 (m, 1H), 7 48 (d, *J*=4.9 Hz, 2H), 3 28 (d, *J*=16.4 Hz, 1H), 3.05-2.93 (m, 4H), 1.53 (s, 3H)	328	6 42
230	2-氨基-6-(3'-溴-2'-丁氧基-5'-甲基联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢嘧啶-4(3H)-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.31 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 3 41 (t, *J*=3.2 Hz, 21H), 3.14 (d, *J*=16 1 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1 49 (s, 3H), 1 37 (五重峰, *J*=3.3 Hz, 2H), 1 14 (五重峰, *J*=3.8 Hz, 2H), 0.65 (t, *J*=3.7 Hz, 3H)	458	7 17

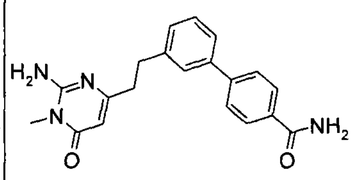
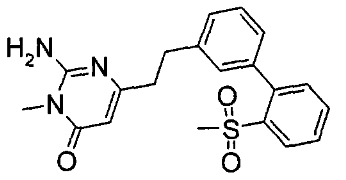
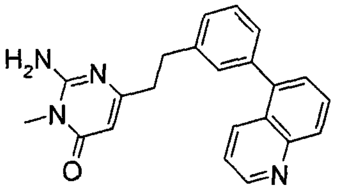
采用类似于前面实施例 36 所述的方法，使用适宜的硼酸和实施例 29 中标题化合物的前体芳基溴化物合成表 8 中的下述化合物。

表 8

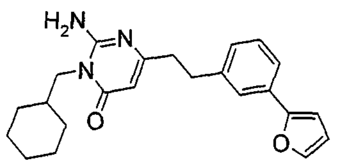
实施例	名称	结构	*m/z*	NMR 数据

231	2-氨基-6-[2-[3-(2-氨基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		321	(300 MHz, DMSO) δ 8 55 (s, 2H), 7 40 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7 32 (s, 1H), 7 28 (d, J=6.0 Hz, 2H), 7 26 (d, J=6 4 Hz, 2H), 7 14 (t, J=7 8 Hz, 1H), 7 06 (d, J=7 5 Hz, 1H), 6 92 (d, J=9 1 Hz, 1H), 6 82 (t, J=7 4 Hz, 1H), 5 85 (s, 1H), 3 2
232	2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(对甲苯基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.52 (d, J=8 0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7 43 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7 26 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5 53 (s, 1H), 3 22 (s, 3H), 2.93 (t, J=7 9 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7
233	2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(间甲苯基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.47-7 40 (m, 4H), 7.36 (d, J=7 3 Hz, 1H), 7 32 (d, J=7 3 Hz, 1H), 7.18 (t, J=8 8 Hz, 2H), 7 05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.22 (s, 3H), 2 94 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H)
234	2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(邻甲苯基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮		320	(400 MHz, DMSO) δ 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.27-7.16 (m, 4H), 7.13 (d, J=1 8 Hz, 3H), 7.03 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 3 21 (s, 3H), 2.92 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 18 (s, 3H)
235	2-氨基-6-[2-[3-[4-(羟甲基)苯基]苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		336	(400 MHz, DMSO) δ 7 59 (d, J=7.5 Hz, 3H), 7 47 (d, J=6.6 Hz, 3H), 7 45 (d, J=7.9 Hz, 4H), 7.39 (d, J=9.6 Hz, 5H), 7 35 (t, J=7.2 Hz, 4H), 7.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4 54 (d, J=5.7 Hz, 3H), 3.22 (s, 4H), 2 9
236	2-氨基-6-[2-[3-(4-乙磺酰基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		398	(400 MHz, DMSO) δ 7 93 (d, J=2 8 Hz, 4H), 7 60 (s, 1H), 7 57 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7.42 (t, J=7 6 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7 5 Hz, 1H), 7 05 (s, 2H), 5 53 (s, 1H), 3.31 (q, J=10 5 Hz, 2H), 3 22 (s, 3H), 2 96 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 62 (t, J =

237	2-氨基-6-[2-[3-[2-(羟甲基)苯基]苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		336	(400 MHz, DMSO) δ 7 56 (d, J=8 4 Hz, 1H), 7.39-7 28 (m, 3H), 7 20 (d, J=12 7 Hz, 2H), 7 18 (d, J=10 1 Hz, 2H), 7 04 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4 37 (d, J=3 1 Hz, 2H), 3 22 (s, 3H), 3.20 (t, J=5 5 Hz, 1H), 2 91 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2 58
238	2-氨基-6-[2-[3-(4-羟基-2-甲基-苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		336	(300 MHz, DMSO) δ 8 13 (s, 1H), 7 32 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7 17 (d, J=8 0 Hz, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d, J=8 6 Hz, 1H), 6 97 (d, J=9.3 Hz, 1H), 6 67 (s, 1H), 6.64 (d, J=8 6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (t, J=7 8 Hz, 2H),
239	2-氨基-6-[2-[3-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		350	(300 MHz, DMSO) δ 8 13 (s, 2H), 7 34 (t, J=8 2 Hz, 1H), 7 20 (d, J=7 8 Hz, 1H), 7 14 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7 10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.93 (t, J
240	2-氨基-6-[2-[3-(5-氯-2-噻吩基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		346	(300 MHz, DMSO) δ 7 41 (d, J=6 4 Hz, 3H), 7 36 (t, J=3.2 Hz, 1H), 7 31 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7 15 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2 91 (t, J=7 5 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.5 Hz, 2H)
241	6-[2-[3-(5-乙酰基-2-噻吩基)苯基]乙基]-2-氨基-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		354	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 2H), 7.93 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7 61 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7 37 (t, J=7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7 3 Hz, 1H), 7 06 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3 29 (s, 3H), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.59 (t, J=6)
242	2-氨基-6-[2-[3-[4-(甲氧基甲基)苯基]苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		350	(300 MHz, DMSO) δ 7 61 (d, J=10.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=12.8 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7 36 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7 20 (d, J=8 5 Hz, 1H), 7 06 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 4 45 (s, 2H), 3 31 (s, 3H), 3 22 (s, 3H), 2.94 (t, J=7 8 Hz, 2

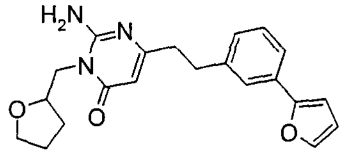
243	4-[3-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1H-嘧啶-4-基)乙基]苯基]苯甲酰胺		349	(300 MHz, DMSO) δ 7 95 (d, J=7 9 Hz, 3H), 7 72 (d, J=8 6 Hz, 2H), 7 53 (d, J=11 5 Hz, 2H), 7.39 (t, J=7 5 Hz, 1H), 7 34 (s, 1H), 7 24 (d, J=7 9 Hz, 1H), 7 06 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 3 22 (s, 3H), 2.95 (t, J=7 8 Hz, 2H), 2 61 (t, J)
244	2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(2-甲磺酰苯基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮		384	(300 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 8 01 (d, J=10 9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=11 1 Hz, 1H), 7 74 (t, J=8 8 Hz, 1H), 7 59 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7 42 (t, J=7 3 Hz, 1H), 7.29 (d, J=10 1 Hz, 1H), 7.05 (s, 2H), 5 53 (s, 1H),
245	2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(5-喹啉基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮		357	(300 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J=4 6 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=9 2 Hz, 1H), 7 81 (t, J=7 5 Hz, 1H), 7.54-7 43 (m, 3H), 7 34 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=1.8 Hz, 2H), 7 04 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 3 22 (s, 3H), 2.98 (t

实施例246: 2-氨基-3-(环己基甲基)-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮



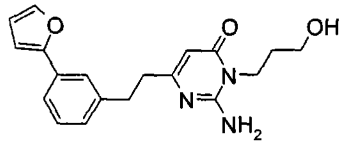
将N'-(4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-N,N-二甲基甲脒(方案6, F) (40 mg)溶液溶解于DMF (300 μL)中。混合物加热至55°C，向其中分批加入碳酸氢钾(100 mg)和环己基甲基溴(100 μL)，历时24小时。向冷却后的混合物中，加入乙腈(100 μL)和浓氢氧化铵水溶液(300 μL)。上述混合物在80°C的密闭试管中加热。加入HCl中和冷却后的溶液，通过制备型反相HPLC纯化，得到所需产物(6.7 mg)，为三氟乙酸盐。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 4H), 7.73 (s, 5H), 7.58-7.52 (m, 12H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 7H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 6H), 6.90 (s, 6H), 6.60-6.58 (m, 6H), 5.73 (s, 5H), 3.74 (d, J=7.6 Hz, 23H), 2.94 (t, J=7.8 Hz, 14H), 2.71 (t, J=7.7 Hz, 13H), 1.65-1.51 (m, 36H), 1.11 (s, 16H), 1.01-0.93 (m, 16H); m/z 378.2。

实施例 247: 2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮



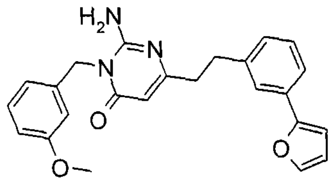
该物质按照实施例 246 所述步骤制备，不同的是使用四氢呋喃基溴化物(tetrahydrofurfuryl bromide)替代环己基甲基溴。在通过制备型反相色谱法纯化之后，所需产物中含有约 10%的相应异胞嘧啶 4-氧代醚。[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.73 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.16-3.59 (m, 4H), 2.93 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.70 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.97-1.53 (m, 4H); *m/z* 366.1。

实施例 248: 2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(3-羟丙基)-3H-嘧啶-4-酮



该物质按照实施例 246 所述的步骤制备，不同的是使用 1-溴-3-(四氢吡喃基氧基)丙烷替代环己基甲基溴。DMF 二甲基乙缩醛脱保护(如前所述，使用氢氧化铵)后，混合物用 6M HCl 稀释，并培养，直至四氢吡喃脱保护完成。混合物中和后，通过制备型反相 HPLC 纯化得到所需产物，为三氟乙酸盐。[1]H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.90 (t, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.44 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 2.93 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H); *m/z* 340.1。

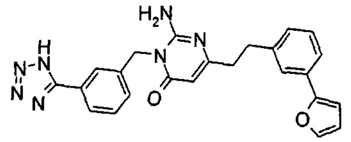
实施例 249: 2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[(3-甲氧基苯基)甲基]-3H-嘧啶-4-酮



该物质按照实施例 246 所述的步骤制备，不同的是使用 3-甲氧基苄基

溴化物替代环己基甲基溴。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.34 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 6.72 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.95 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.72 (t, *J*=7.7 Hz, 2H); *m/z* 402.2。

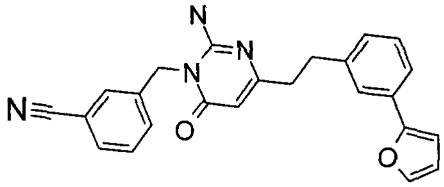
实施例 250: 2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[[3-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮



向反应试管中，加入 3-[[2-氨基-4-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基]-苯甲腈(56.6 mg, 0.126 mmol)、DMF (1.4 mL)、NaN_3 (131 mg, 2.007 mmol)、NH_4Cl (128 mg, 2.383 mmol)，并且在 100℃油浴中加热 2 小时。过滤冷却后的反应物，并通过制备型反相色谱法纯化后得到产物，为三氟乙酸盐(15 mg, 0.034 mmol, 27%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.95-7.92 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.53 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 2.97 (t, J=7.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J=8.0 Hz, 2H). m/z (APCI+) M+1 (440.0); t_R 2.17 分钟。

3-[[2-氨基-4-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基]-苯甲腈如下制备。

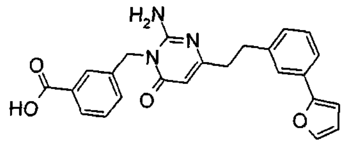
实施例 251: 3-[[2-氨基-4-[2-(3-呋喃-2-基-苯基)-乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基甲基]-苯甲腈



该物质按照实施例 252 所述的步骤制备，不同的是使用 3-溴甲基-苯甲腈(58.2 mg, 0.297 mmol)替代 3-溴甲基-苯甲酸甲酯。通过制备型反相 HPLC 纯化得到产物，为三氟乙酸盐(67.6 mg, 0.171 mmol, 58%)。^{1}H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 7.77-7.73 (m, 3H), 7.68 (s, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 7.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.59 (t, J=2.2 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.96 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.7 Hz, 2H).m/z (APCI) M (396.9); t_R 2.36 分钟。

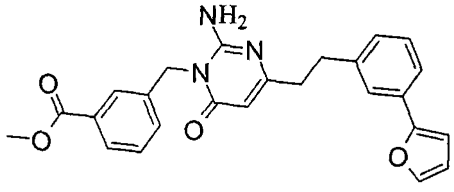
实施例 252: 3-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲酸



向反应试管中，加入 3-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲酸甲酯(43 mg, 0.100 mmol)、THF (0.46 mL)、水(0.23 mL)、LiOH (4.6 mg, 0.110 mmol)，并且在室温搅拌。1 小时后，加入另外的 LiOH (4.6 mg, 0.110 mmol)，反应搅拌过夜。混合物使用 1N-HCl 调至 pH 1-2，通过制备型反相色谱法纯化得到产物，为三氟乙酸盐(7 mg, 0.017 mmol, 17%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 7.83 (s, 2H), 7.73 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.53 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.59 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.95 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7.6 Hz, 2H); m/z (APCI+) M+1(416.1); t_R 2.17 分钟。

3-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲酸甲酯如下制备。

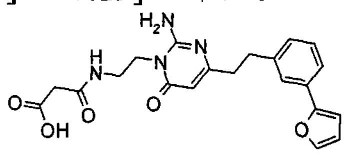
实施例 253: 3-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-6H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲酸甲酯



在反应试管中，向 N'-(4-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)-N,N 二甲基甲脒(100 mg, 0.297 mmol)的 DMF (2 mL)溶液中，加入碳酸钾(41 mg, 0.297 mmol)、3-溴甲基-苯甲酸甲酯(68 mg, 0.297 mmol)，在

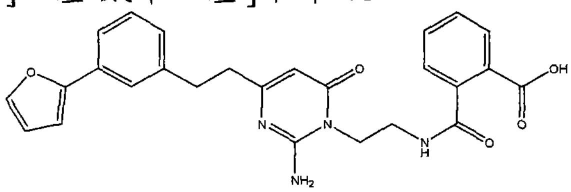
室温搅拌过夜。向反应混合物中，加入乙腈(0.30 mL)和浓氢氧化铵(0.90 mL)，并且在 80℃油浴中加热 4 小时。加入 HCl 中和冷却后的溶液，通过制备型反相 HPLC 纯化得到产物，为三氟乙酸盐(50 mg, 0.117 mmol, 39%)。[1]HNMR (300 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 2H), 7.73 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 6H), 7.34 (t, *J*=9.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J*=7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.70 (t, *J*=10.1 Hz, 2H), m/z (APCI+) M+1 (430.0); t_R 2.44 分钟。

实施例 254: 3-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙氨基]-3-氧代-丙酸



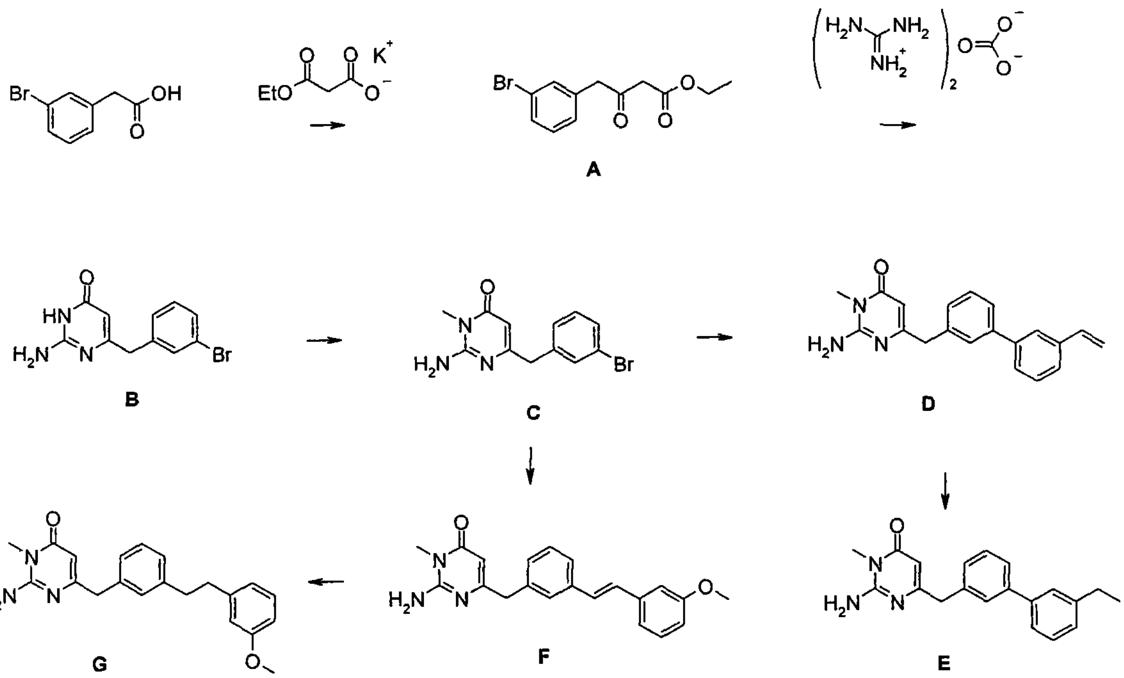
向搅拌着的 2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3*H*)-酮(30 mg 二 TFA 盐, 0.054 mmol)的 DMF (0.5 mL)溶液中，加入 Et_3N (0.023 mL, 0.17 mmol)，然后加入 3-氯-3-氧代丙酸甲酯(0.006 mL, 0.054 mmol)。反应搅拌 30 分钟，期间加入更多的 Et_3N 和 3-氯-3-氧代丙酸甲酯以使反应完成。然后加入 1N NaOH 水溶液(1 mL)，反应搅拌 1 小时，此后用 1 N HCl 中和，通过反相 HPLC 纯化得到所需产物，为白色固体(10 mg，TFA 盐, 35%)。(300 MHz, MeOH) δ 7.59-7.53 (m, 3H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.12 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.48 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.84; *m/z* 411.2。

实施例 255: 2-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基氨甲酰基]苯甲酸



将 2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-{2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基}嘧啶-4(3*H*)-酮(30 mg 二 TFA 盐, 0.054 mmol)、邻苯二甲酸氢甲酯(11 mg, 0.060 mmol)和

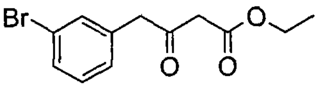
HOBt (8 mg, 0.060 mmol)合并于反应试管中，溶解于 DMF (1 mL)中。接着先后加入三乙胺(0.024 mL, 0.18 mmol)和 EDCI·HCl (12 mg, 0.065 mmol)，反应搅拌过夜。加入 1N NaOH 水溶液(0.5 mL)，反应搅拌过周。然后使用浓 HCl 将其中和至微碱性，通过反相 HPLC 纯化得到所需产物，为固体(12 mg TFA 盐, 38%)。(300 MHz, MeOH) δ 7.99-7.96 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.30 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.25 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.60 (t, J=6.8 Hz, 2H); *m/z* 473.2。



方案 9

方案 9 中的前体化合物如下制备。

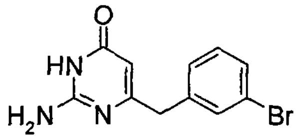
4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 9, A)



在环境温度和氩气氛下，向搅拌着的乙基丙二酸钾(7.42 g, 43.6 mmol)的无水乙腈(100 mL)悬浮液中，加入三乙胺(9.0 mL, 64.4 mmol)和氯化镁(4.94 g, 51.9 mmol)。继续搅拌 3 小时，然后迅速加入 2-(3-溴苯基)乙酰咪唑在相同溶剂(60 mL)中的溶液，2-(3-溴苯基)乙酰咪唑是由 3-溴苯基乙酸(4.47 g, 20.8mmol)和 1,1'-羰基二咪唑(4.04 g, 24.9 mmol)在无水乙腈(60 mL)溶液

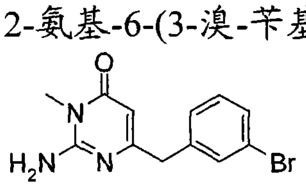
之间反应制得的。将反应混合物在室温搅拌 17 小时，然后加热至回流 1.5 小时，通过缓慢加入约 13% HCl 水溶液(100 mL)在 5°C 猝灭。分离该澄清的两相混合物，其中有机层通过旋转蒸发，浓缩至残余物，用乙酸乙酯(80 mL)处理，水残余物进一步用乙酸乙酯萃取(2 x 50 mL)。合并的有机萃取物用饱和碳酸钠水溶液(2 x 80 mL)和盐水(1 x 50 mL)洗涤，$MgSO_4$ 干燥并真空浓缩，得到所需的 4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 9, A)，为澄清的黄色油状物(5.93 g, 定量)。^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 2H); *m/z* (ES+) M+1=285.0; t_R=2.52 分钟。

2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, B)



向 4-(3-溴苯基)-3-氧代-丁酸乙酯(方案 9, A) (5.93 g, 20.8 mmol)的乙醇(60 mL)溶液中，加入碳酸胍(2.06 g, 11.4 mmol)，反应回流加热 16 小时。通过旋转蒸发至至约原始体积的一半，冷却后，所得到的固体通过过滤收集，用冷乙醇洗涤(3 x 10 mL)。沉淀在高真空和 30°C 干燥过夜，得到标题化合物，为白色固体(4.8 g, 83 %)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.63 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); *m/z* (ES+) M+=280.0; HPLC t_R=2.28 分钟。

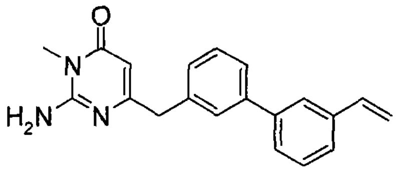
2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, C)



向 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, B) (1.63 g, 5.83 mmol)的无水乙醇(35 mL)悬浮液中，加入固体氢氧化钠(589 mg, 10.5 mmol)，将其搅拌直到获得均匀溶液。一次性加入碘甲烷(1.31 mL, 20.9 mmol)，反应物在 78°C 的密闭试管中加热 17 小时。完成后，真空浓缩得到浅黄色残余物，使用 0.5-5% MeOH 的 DCM 溶液洗脱，通过快速色谱法纯化，得到 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, C)，为白色固体(1.3 g, 76%)。^{1}HNMR

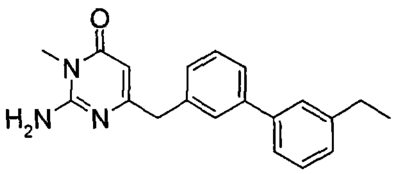
(300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.20 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.46 (s, 1H); *m/z* (ES+) M+=294.0; HPLC t_R=1.39 分钟。

2-氨基-3-甲基-6-(3'-乙烯基-联苯-3-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, D)



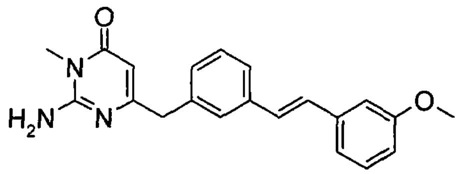
在厚壁玻璃小瓶中用搅拌棒装入 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, C) (120 mg, 0.2 mmol)、3-乙烯基苯基硼酸(46 mg, 0.39 mmol)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II) (约 6 mg, 0.006 mmol)、Cs_2CO_3 (246 mg, 0.76 mmol)和 DME/H_2O/EtOH (7:3:2; 5 mL)。小瓶压折密闭后，在 150°C 经受微波辐射 5 分钟。所得到的黑色浆状物过滤，用甲醇洗涤(3 x 3 mL)并真空浓缩。所得到的残余物随后通过反相 HPLC 纯化。适宜级分通过离心蒸发浓缩，得到标题化合物的白色三氟乙酸盐(62 mg, 35%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3.27 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 5.33 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J=17.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 6.83 (dd, J=17.7, 11.0 Hz, 1H), 7.36-7.52 (m, 4H), 7.59 (d, J=16.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J=17.2 Hz, 1H), 7.72-7.73 (m, 2H); *m/z* (APCI+) M+1=318.2; t_R=2.17 分钟。

实施例 257: 2-氨基-6-(3'-乙基-联苯-3-基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, E)



在玻璃反应容器中装入钯(10%-活性炭上，约 5 mg, ~25% w/w)和 2-氨基-3-甲基-6-(3'-乙烯基-联苯-3-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, D) (21 mg, 0.07 mmol)的乙醇(1 mL)溶液，然后用氢气(40psi)在 27°C 处理 5 分钟。所得到的黑色浆状物过滤后，用乙醇洗涤(3 x 3 mL)并真空浓缩过夜，得到标题化合物，为无色薄膜(18 mg, 82%)。^{1}H NMR (300 MHz, MeOH-d_4) δ 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.68 (q, J=7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 5.67 (s, 1H), 7.14-7.22 (m, 2H), 7.28-7.48 (m, 6H); *m/z* (ES+) M+1=320.2; t_R=1.88 分钟。

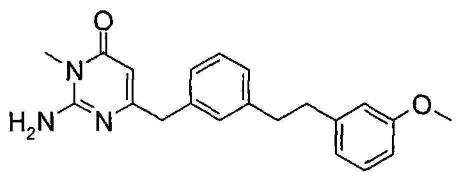
实施例 258: 2-氨基-6-{3-[(E)-2-(3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-苄基}-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, F)



在厚壁玻璃小瓶中用搅拌棒装入 2-氨基-6-(3-溴-苄基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9, C) (130 mg, 0.44 mmol)、3-乙烯基苯甲醚(89 mg, 0.66 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (8 mg, 0.009 mmol)、三叔丁基鏻四氟硼酸盐(10 mg, 0.035 mmol)、*N,N*-二环己基甲基胺(104 mg, 0.53 mmol)和无水 1,4-二氧杂环己烷(2 mL)。反应小瓶密闭后，在 150°C 经受微波辐射 1 小时。所得到的浆状物过滤，用甲醇洗涤(3 x 3 mL)并真空浓缩。所得到的残余物通过反相纯化(13-50%乙腈，历经 35 分钟)。适宜级分通过离心蒸发浓缩，得到白色的标题化合物的三氟乙酸盐(148 mg, 73%)。^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3.29 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.87 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 7.36 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=15.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H); *m/z* (ES+) M+1=348.2; t_R=1.87 分钟。

实施例 259:

2-氨基-6-{3-[2-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-苄基}-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(方案 9,G)

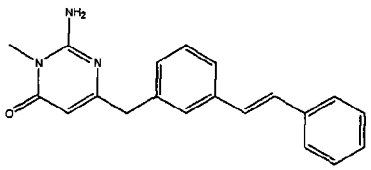
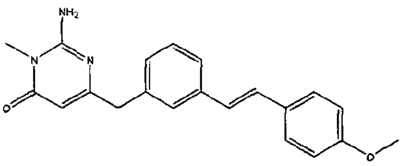
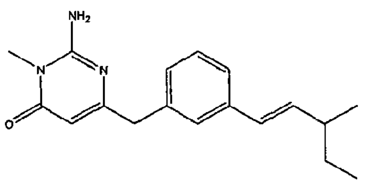


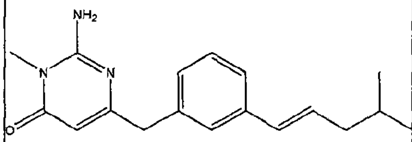
在玻璃 Endeavor©反应容器中装入钯(10%-活性炭上，约 9 mg, ~10% w/w)和 2-氨基-6-{3-[(E)-2-(3-甲氧基-苯基)-乙烯基]-苄基}-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮(实施例 258, 方案 9, F) (98 mg, 0.28 mmol)的乙酸乙酯/乙醇(1:4, 5 mL)溶液，然后使用氢气(40psi)在 27°C 处理 20 分钟。所得到的黑色浆状物过滤

后，用乙醇洗涤(3 x 3 mL)并真空浓缩。所得到的黑色残余物通过反相 HPLC 纯化(13-55%乙腈，历经 35 分钟)。适宜级分通过离心蒸发浓缩，得到标题化合物的白色三氟乙酸盐(48 mg, 37%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 2.52 (t, J=1.8 Hz, 2H), 2.87 (app s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 6.72-6.79 (m, 3H), 7.14-7.30 (m, 5H); m/z (ES+) M+1=350.1; t_R=2.18 分钟。

采用类似于前面实施例 258 (方案 9, F)所述的方法，使用适宜的芳基烯烃和方案 9, C 的前体芳基溴化物制备表 10 中的下述化合物。

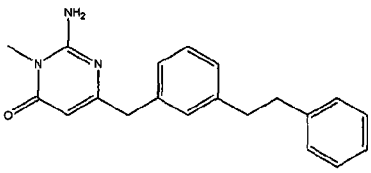
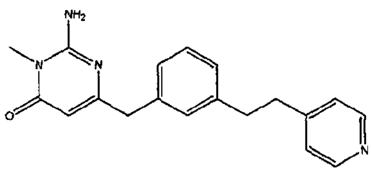
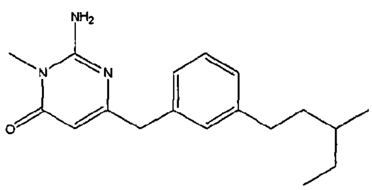
表 10

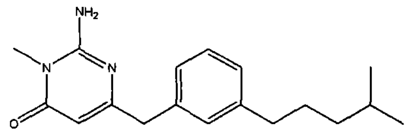
实施例	名称	结构	NMR	m/z M+1 (电离)
266	2-氨基-3-甲基-6-[3-((E)-苯乙烯基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) 3.29 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 7.25-7 31 (m, 4H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.55 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.61 (m, 3H)。	318 2 (ES+)
267	2-氨基-6-{3-[(E)-2-(4-甲氧基-苯基)-乙烯基]-苄基}-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3.28 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 5.94 (s, 1H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.07 (d, J=16.4 Hz, 1H), 7 18-7.24 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.49-7.57 (m, 3H)。	348.1 (ES+)
268	2-氨基-3-甲基-6-[3-((E)-3-甲基-戊-1-烯基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 0 87 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1 38 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3 83 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.19 (dd, J=16 1, 7.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16 1 Hz, 1H), 7 19 (d, J=6 3 Hz, 1H), 7 27-7 31 (m, 2H), 7 41 (s, 1H)。	298 1 (ES+)

269	2-氨基-3-甲基-6-[3-((E)-4-甲基-戊-1-烯基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 0 92 (d, J=6 6 Hz, 6H), 1.71 (五重峰, J=6 6 Hz, 1H), 2 08 (t, J=6 4 Hz, 2H), 3 27 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 5 92 (s, 1H), 6.25-6.34 (m, 1H), 6 38 (d, J=16 0 Hz, 1H), 7 19 (d, J=6 9 Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.40 (s, 1H)。	298 1 (ES+)

采用前面实施例259(方案9, G)中所述的方法，使用前面描述的适宜苄基苯乙烯基类似物作为前体(参见例如表10)制备表11中的下述化合物。

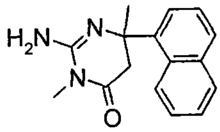
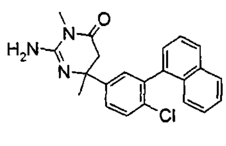
表11

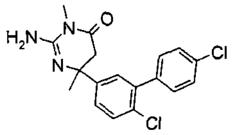
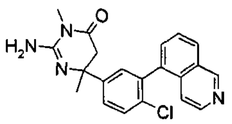
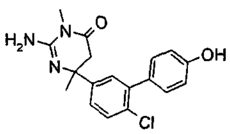
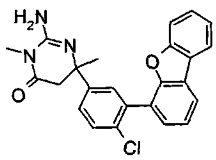
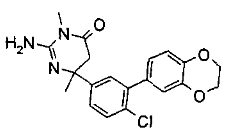
实施例	化合物	结构	NMR	*m/z M+1 (电离)*
270	2-氨基-3-甲基-6-(3-苯乙基-苄基)-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 2.88 (app s, 4H), 3.29 (s, 3H), 3 81 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.16-7.26 (m, 9H)。	320.1 (ES+)
271	2-氨基-3-甲基-6-[3-(2-吡啶-4-基-乙基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 3.02 (t, J=7 9 Hz, 2H), 3.24 (t, J=7.9 Hz, 2H), 3 29 (s, 3H), 3 81 (s, 2H), 5.74 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 4H), 7.97 (d, J=6.6 Hz, 2H), 8.83 (d, J=6.6 Hz, 2H)。	321.2 (ES+)
272	2-氨基-3-甲基-6-[3-(3-甲基-戊基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 0 85 (t, J=7 2 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6 2 Hz, 3H), 1 16 (近似五重峰, J=3 4 Hz, 1H), 1.30-1.41 (m, 3H), 1 57 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3 28 (s, 3H), 3 82 (s, 2H), 5 87 (s, 1H), 7 11-7 29 (m, 4H)。	300 4 (ES+)

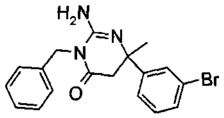
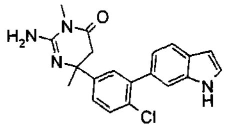
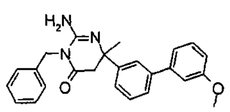
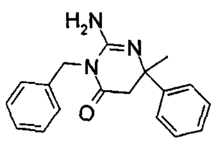
273	2-氨基-3-甲基-6-[3-(4-甲基-戊基)-苄基]-3H-嘧啶-4-酮		^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 0.85 (d, J=6 6 Hz, 6H), 1.19 (dd, J=14 7, 6 7 Hz, 2H), 1 55 (近似五重峰, J=6 7 Hz, 2H), 2.55 (m, 3H), 3 28 (s, 3H), 3 82 (s, 2H), 5 86 (s, 1H), 7 11-7 29 (m, 4H)。	300 4 (ES+)

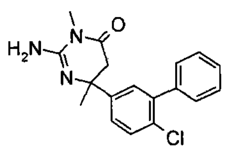
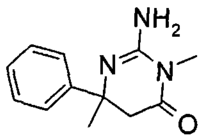
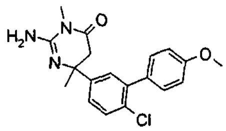
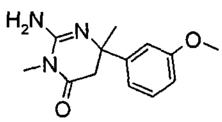
采用类似于下面实施例 1 或 4 所述的方法，使用适宜的可商购得到的硼酸合成表 12 中的下述化合物。“方法”栏包括三行：第一行是所使用的方案；第二行是实施例 2 (A)或实施例 6 (B)中描述的 Suzuki 方法；第三行是用于 Suzuki 中的芳基溴化物。NA 表示没有使用与芳基溴化物的 Suzuki 偶联。

表 12

实施例	化合物	结构	方法	NMR	*m/z M+1 (电离)*	LC t_R (min)
274	2-氨基-3,6-二甲基-6-萘-1-基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$/TFA-d): δ 1.72 (s, 3H); 3.09 (s, 3H); 3 27 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3 57 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7.59 (m, 3H); 7.97 (m, 4H)	268 (APCI+)	1.56
276	2-氨基-6-(4-氯-3-萘-1-基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$/TFA-d): δ 1 68 (s, 3H); 3.12 (d, 3H, J=6.6 Hz); 3.19 (dd, 1H, J=16 5 Hz); 3 50 (dd, 1H, J=16 5 Hz); 7.27 (t, 1H, J=7.8 Hz); 7 41-7 72 (br m, 7H), 8 02 (d, 1H, J=6.6 Hz); 8.71 (d, 1H, J=6 6 Hz)。	378 (APCI+)	2 01

277	2-氨基-6-(6,4'-二氯-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1 66 (s, 3H); 3.11 (s, 3H); 3 19 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3 52 (d, 1H, J=16 5 Hz); 7 38-7 64 (br m, 7H)。	362 (ES+)	1 89
278	2-氨基-6-(4-氯-3-异喹啉-5-基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzuki B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.69 (s, 3H); 3.13 (d, 3H, J=6 6 Hz); 3 22 (dd, 1H, J=16.5 Hz); 3.50 (dd, 1H, J=16 5 Hz); 7 62 (m, 2H); 7.78 (m, 2H); 8.17 (m, 2H); 8 66 (m, 2H) 10.66 (s, 1H)。	379 (APCI+)	1 35
279	2-氨基-6-(6-氯-4'-羟基-联苯-3-基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzuki B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 65 (s, 3H); 3 11 (s, 3H); 3.19 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.52 (d, 1H, J=16.5 Hz); 6.87 (m, 2H), 7.25-7 34 (br m, 3H), 7 42 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J=7.5 Hz)。	344 (APCI+)	1.66
280	2-氨基-6-(4-氯-3-二苯并呋喃-4-基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzuki B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.69 (s, 3H); 3.16 (s, 3H); 3 21 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.54 (d, 1H, J=16.5 Hz); 7 38-7.57 (br m, 5H), 7.65-7.75 (br m, 4H), 8.20 (m, 2H)。	418 (APCI+)	2.25
281	2-氨基-6-[4-氯-3-(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己二烯-6-基-苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 64 (s, 3H); 3 11 (s, 3H); 3.17 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3 51 (d, 1H, J=16.5 Hz), 4 30 (s, 4H), 6 94 (m, 3H), 7 37 (m, 1H), 7 43 (s, 1H); 7 56 (d, 1H, J=8 4 Hz)。	386 (APCI+)	1 97

282	2-氨基-3-苄基-6-(3-溴-苯基)-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 65 (s, 3H), 3.35 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3.68 (d, 1H, J=16 5 Hz); 4 72 (d, 1H, J=16 8 Hz); 5 25 (d, 1H, J=16 8 Hz); 6.68 (m, 2H); 7 15 (m, 3H); 7 35 (m, 2H); 7 57 (m, 2H)。	372 (APCI+)	1 79
283	2-氨基-6-[4-氯-3-(1H-吲哚-6-基)-苯基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 10	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1 67 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3 19 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3.52 (d, 1H, J=16.5 Hz); 6.49 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=9 6 Hz), 7.43 (m, 4H), 7.61 (m, 2H)。	367 (APCI+)	1.94
284	2-氨基-3-苄基-6-(3'-甲氧基-联苯-3-基)-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 282	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1.68 (s, 3H); 3 38 (d, 1H, J=16 5 Hz); 3.78 (d, 1H, J=16.5 Hz); 4.70 (d, 1H, J=16.8 Hz); 5.24 (d, 1H, J=16.8 Hz); 6 60 (d, 2H, J=7.2 Hz); 6.94-7.16 (m, 4H); 7.37 (m, 2H); 7.49 (t, 1H, J=7.2 Hz); 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H, 7.2 Hz)。	400 (APCI+)	2 03
285	2-氨基-3-苄基-6-甲基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	[1]H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d) δ 1 64 (s, 3H); 3.35 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.64 (d, 1H, J=16.5 Hz); 4.71 (d, 1H, J=16 8 Hz); 5 24 (d, 1H, J=16 8 Hz); 6 40 (d, 2H, J=7 2 Hz), 7 01-7 20 (br m, 3H), 7 35 (s, 5H)。	294 (ES+)	1 44

286	2-氨基-6-(6-氯-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzukı B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1 65 (s, 3H)，3 11 (s, 3H)；3 18 (d, 1H, J=16 5 Hz), 3 52 (d, 1H, J=16 5 Hz)；7.45 (m, 7H)；7 61 (d, 1H, J=8 4 Hz)。	328 (ES+)	1 72
287	2-氨基-3,6-二甲基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d)· δ 1.63 (s, 3H)；3.08 (s, 3H)；3.18 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.42 (d, 1H, J=16.5 Hz)；7.42 (m, 5H)。	218 (APCI+)	0 88
288	2-氨基-6-(6-氯-4'-甲氧基-联苯-3-基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 Suzuki B 10	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d). δ 1 65 (s, 3H)；3.11 (s, 3H)；3 19 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3 52 (d, 1H, J=16.5 Hz)；3.83 (s, 3H)；7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz)；7.41 (m, 4H)；7.58 (d, 1H, J=8 4 Hz)。	358 (ES+)	1 73
289	2-氨基-6-(3-甲氧基-苯基)-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮		方案-2 NA	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6/TFA-d): δ 1.62 (s, 3H)；3.10 (s, 3H)；3 16 (d, 1H, J=16.5 Hz); 3.49 (d, 1H, J=16 5 Hz)；3.77 (s, 3H)；6 95 (m, 3H)；7 34 (t, 1H, J=8 4 Hz)。	248 (APCI+)	1 13

还制备了表 13 中的下述化合物，且证实其最大亲和性值在 0.001-100 μM 之间。

表 13

IUPAC 名称
2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(2-噻吩基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]乙基]-3,6-二甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
3-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基氨甲酰基]苯甲酸
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-(1H-咪唑-1-基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-[2-[双(3-呋喃基甲基)氨基]乙基]-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮

N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-2-(1H-四唑-5-基)乙酰胺
5-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙氨基]-5-氧代-戊酸
乙酸 2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基氨甲酰基甲基酯
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-3-羟基-苯甲酰胺
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-4-羟基-苯甲酰胺
4-氨基-N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]苯甲酰胺
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]哌啶-4-甲酰胺
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(2-苯乙氨基乙基)-3H-嘧啶-4-酮
4-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙氨基甲基]苯甲酸
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-[(3-羟基苯基)甲氨基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-[[4-(2-羟基乙氧基)苯基]甲氨基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(2-异丁氨基乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-(1H-吲哚-5-基甲氨基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-[(4-羟基苯基)甲氨基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-(3-吡啶基甲氨基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-苄基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(2-羟乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-异戊基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-[(1-羟基-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)氨基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-[(1-羟基-2,2,6,6-四甲基-4-哌啶基)氨基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-[2-(1,3-二噁烷 2-基)乙基]-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
4-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲腈
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[[4-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(2-吗啉代乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-[[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]甲基]苯甲腈
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[2-(1-哌啶基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮

制备了表 14 中的下述化合物，且证实其最大亲和性值为 100 μM 或更高。

表 14

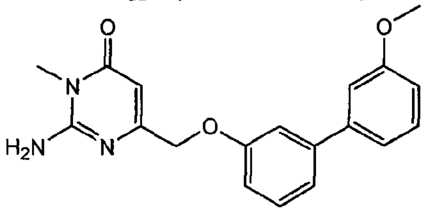
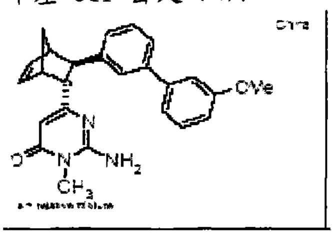
IUPAC 名称
2-氨基-6-[3-(4-羟基苯基)苯基]-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-苄基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-甲基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-6-异丙基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3-呋喃基)-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3,4-二氯苯基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-甲基-6-(3-吡啶基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-苄基-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[3-(4-羟基苯基)苯基]-6-甲基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-苄基-6-苯基-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(邻甲苯基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3-溴苯基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(邻甲苯基)-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-羟基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[3-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]苯基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[[3-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基]苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[[3-[2-(4-吡啶基)乙烯基]苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(4-溴苯基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(8-喹啉基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(3,4-二甲氧基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-(2-苯氧基乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2,6-二氧杂二环[5.4.0]十一碳-7,9,11-三烯-9-基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-苯乙基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-(2-氨基乙基)-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(4-羟基苯基)乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(4-二甲基氨基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-[(3-氨基苯基)甲基]-6-[2-(3-四氢呋喃-2-基苯基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[[3-[2-(2-吡啶基)乙烯基]苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(3-吡啶基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮

2-氨基-6-(4-苄氧基苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-苯乙基-3-(1H-四唑-5-基甲基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[3-[3-(甲氧基甲基)苯基]苯基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(4-苄氧基苯基)乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(4-苄氧基苯基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(3-异丙基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
乙酸 2-[2-氨基-4-[2-(1H-吲哚-6-基)乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基酯
2-氨基-3-甲基-6-(3-苯基苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-[2-(3-呋喃基甲氨基)乙基]-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[5-(3-甲氧基苯基)-3-吡啶基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[2-(3-甲氧基苯基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(1-甲基-2-苯基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-[4-(氨基甲基)苯基]苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[3-[2-[4-(二甲氨基甲基)苯基]乙烯基]苯基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[(3-溴苯基)甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-[3-[2-(2-氨基-1-甲基-6-氧代-1H-嘧啶-4-基)乙基]苯基]苯甲酸
2-氨基-6-[(3-溴苯基)甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-3H-嘧啶-4-酮
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-3-氰基-苯甲酰胺
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-3-苯基-丙酰胺
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]苯甲酰胺
2-氨基-3-(2-二苄氨基乙基)-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[[3-[2-(2-吡啶基)乙基]苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[3-[3-(羟甲基)苯基]苯基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
3-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙氧基]苯甲酸
2-氨基-3-甲基-6-[[3-[2-(4-甲基噻唑-5-基)乙烯基]苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3-溴苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(3-溴苯基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-苯基-3H-嘧啶-4-酮
N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺

N-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基]-2-(4-甲氧基苯基)-乙酰胺
2-氨基-6-(2-臭苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(2-臭苯基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[[2-(1H-四唑-5-基)苯基]甲基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-3-[(3-硝基苯基)甲基]-3H-嘧啶-4-酮
3-[2-[2-氨基-4-[2-[3-(2-呋喃基)苯基]乙基]-6-氧代-1H-嘧啶-1-基]乙基氨甲酰基]苯甲酸甲酯
2-氨基-6-苄基-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基丙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[[5-(4-甲氧基苯基)-3-吡啶基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[4-[3-(4-甲氧基四氢吡喃-4-基)苯基]磺酰基苯基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[(3,5-二氟苯基)甲基]-3H-嘧啶-4-酮
4-[2-(2-氨基-6-氧代-1H-嘧啶-4-基)乙基]苯甲腈
2-(2-氨基-6-氧代-4-苯乙基-1H-嘧啶-1-基)-N-苄基-乙酰胺
2-氨基-6-(3-苄氧基苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(2-苄氧基苯基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-(1-甲基-1-苯基-乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(1-苯乙基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-[2-[3-(4-苯基苯基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-甲基-6-(3-吡啶基甲基)-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-甲基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-苯基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3-[2-(2-萘基)乙基]-6-苯乙基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[4-(氨基甲基)苯基]乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-(2-萘基)乙基]-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-苯乙基-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-3,6-二甲基-6-[3-(2,3,4-三甲氧基苯基)苯基]-5,6-二氢-3H-嘧啶-4-酮
2-氨基-6-[2-[3-(1H-吲哚-2-基)苯基]乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮

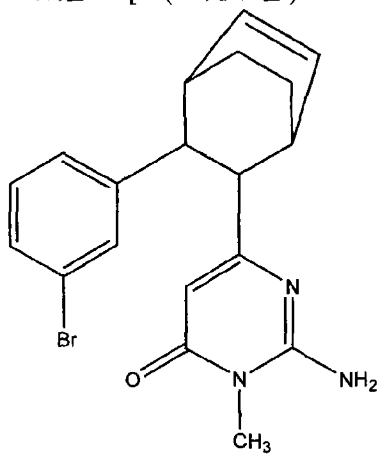
也制备下表 15 化合物，证明其最大亲和性值在 0.001 至 100μM 之间。

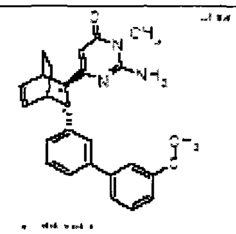
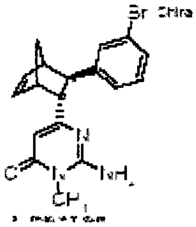
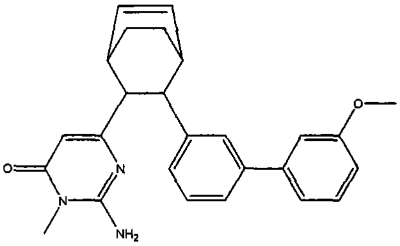
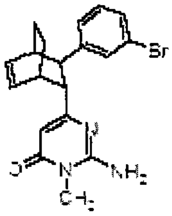
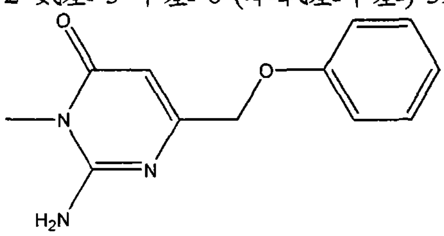
表 15

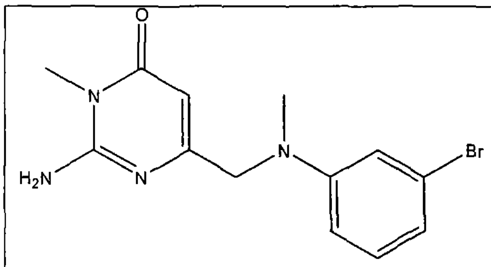
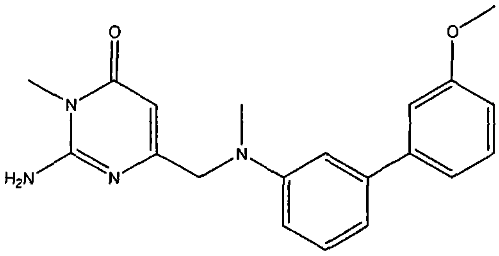
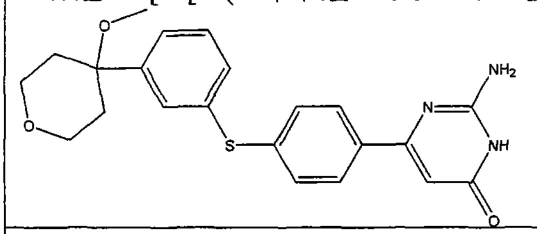
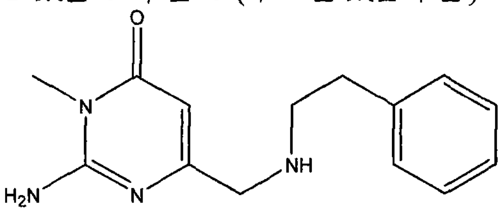
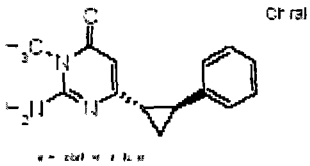
实施例 No.	Iupac 名称/结构
290	2-氨基-6-[[3-(3-甲氧基苯基)苯氧基]甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
291	2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-二环[2.2.1]庚-5-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 

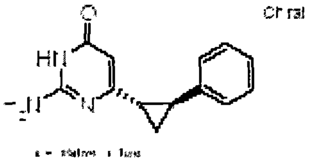
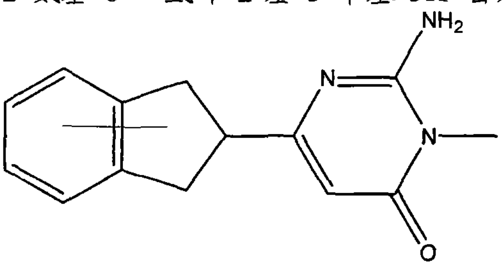
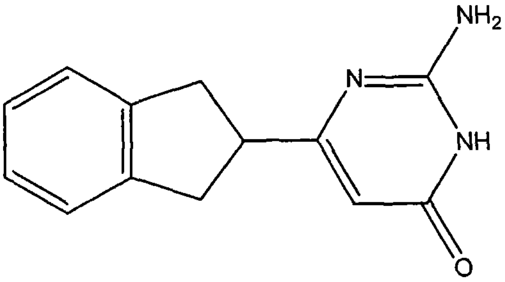
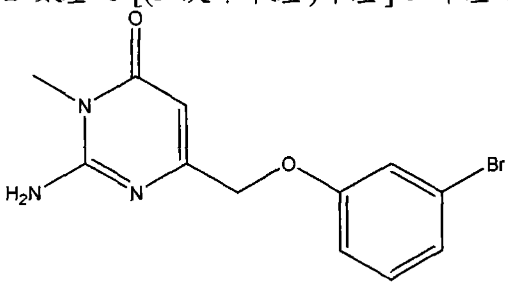
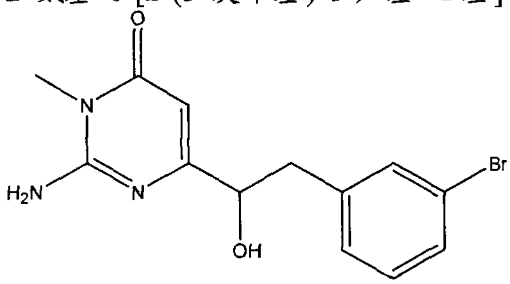
制备下表 16 化合物，证明其最大亲和性值为 100μM 或以上。

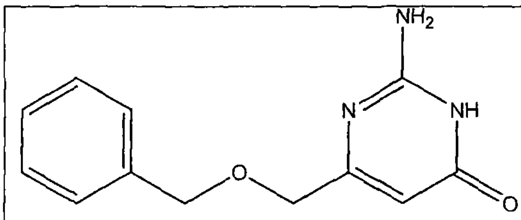
表 16

Iupac 名称/结构
2-氨基-6-[7-(3-溴苯基)-8-二环[2.2.2]辛-5-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[2-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-3-二环[2.2.2]辛-8-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮


2-氨基-6-[6-(3-溴苯基)-5-二环[2.2 1]庚-2-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[8-[3-(3-甲氧基苯基)苯基]-7-二环[2.2.2]辛-5-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[3-(3-溴苯基)-2-二环[2.2.2]辛-8-烯基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-3-甲基-6-(苯氧基甲基)-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[(3-溴苯基)甲基氨基甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮


2-氨基-6-[[3-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基氨基甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[4-[3-(4-甲氧基四氢吡喃-4-基)苯基]硫基苯基]-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-3-甲基-6-(苯乙基氨基甲基)-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-3-甲基-6-(2-苯基环丙基)-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-(2-苯基环丙基)-3H-嘧啶-4-酮


2-氨基-6-二氢茚-2-基-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-二氢茚-2-基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[(3-溴苯氧基)甲基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-[2-(3-溴苯基)-1-羟基-乙基]-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮 
2-氨基-6-(苄氧基甲基)-3H-嘧啶-4-酮


2-氨基-6-(苄氧基甲基)-3-甲基-3H-嘧啶-4-酮