



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105980381 A

(43)申请公布日 2016.09.28

(21)申请号 201480072711.8

(22)申请日 2014.11.05

(30)优先权数据

13192181.9 2013.11.08 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.07.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/073760 2014.11.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/067630 DE 2015.05.14

(71)申请人 拜耳医药股份有限公司

地址 德国柏林

(72)发明人 C·菲尔斯特纳 J·埃克斯达夫

A·斯特劳布 H·迈耶

H·蒂内尔 K·齐默尔曼

A·特尔斯迪根 D·祖博夫

R·卡斯特 J·舍姆伯杰

M·沙弗尔

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 张广育 姜建成

(51)Int.Cl.

C07D 413/14(2006.01)

C07D 403/10(2006.01)

C07D 409/06(2006.01)

C07D 239/557(2006.01)

C07D 413/10(2006.01)

C07D 417/10(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61P 11/06(2006.01)

A61P 13/12(2006.01)

A61P 9/00(2006.01)

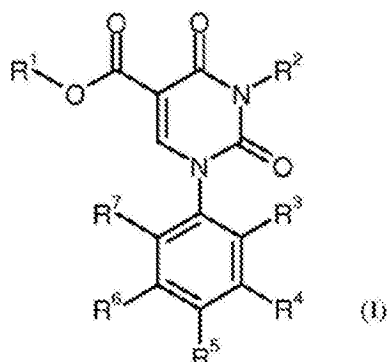
权利要求书9页 说明书196页

(54)发明名称

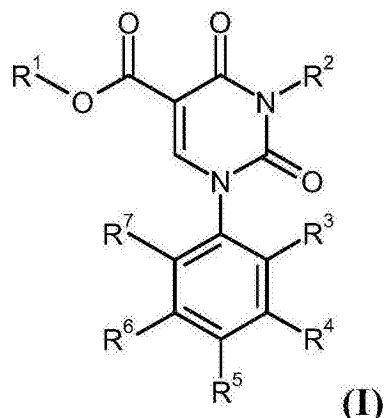
取代的尿嘧啶及其用途

(57)摘要

本发明涉及新的式(I)的取代尿嘧啶衍生物,其制备方法,其单独或组合用于治疗 and/or 预防疾病的用途,及其用于制备用于治疗 and/or 预防疾病的药物的用途。



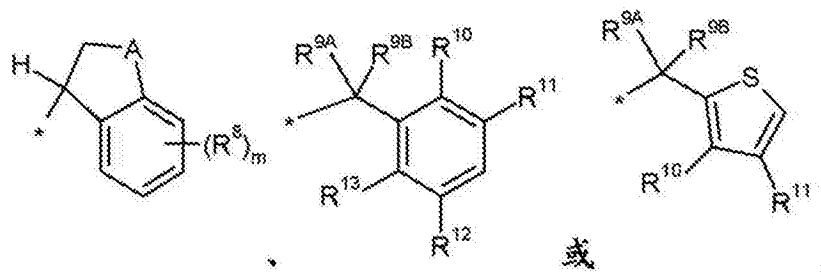
1. 式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,



其中

R¹表示氢或(C₁-C₄)-烷基,

R²表示下式的基团



其中

*表示连接至尿嘧啶氮原子的位点,

A表示-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧,

其中##表示连接至苯环的位点,

m表示数字0、1或2,

R⁸表示氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基,

R^{9A}表示氢或氘,

R^{9B}表示氢、氘或(C₁-C₄)-烷基,

R¹⁰表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或(C₁-C₄)-烷硫基,

R¹¹表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或(C₁-C₄)-烷硫基,

R¹²表示氢或卤素,

R¹³表示氢或卤素,

R³表示氢,

R⁴表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

R⁵表示(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基、(C₁-C₄)-烷硫基、(C₁-C₄)-烷基亚磺酰基、(C₁-C₄)-烷基磺酰基或-N(R¹⁴R¹⁵),

其中(C₁-C₄)-烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素、羟基、4至7元杂环基、(C₁-C₄)-烷氧基、羟基羰基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基羰基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基,

其中4至7元杂环基可被1或2个卤素取代基或氧取代基取代，

其中(C₁-C₄)-烷氧基可被各自独立地选自以下的取代基取代：

羟基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基、氨基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基、二-(C₁-C₄)-烷基氨基、氨基羰基、单-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，

其中

R¹⁴表示(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷氧基羰基或(C₁-C₄)-烷基氨基羰基，

其中(C₁-C₄)-烷基可被羟基或(C₁-C₄)-烷氧基取代，

以及

其中(C₁-C₄)-烷基氨基羰基可被羟基或(C₁-C₄)-烷氧基取代，

R¹⁵表示氢或(C₁-C₄)-烷基，

或

R⁵表示4至7元杂环基或5至6元杂芳基，

其中4至7元杂环基可被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氧代、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

其中(C₁-C₄)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基和-N(R¹⁶R¹⁷)，

其中R¹⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中R¹⁷表示氢或(C₁-C₄)-烷基，

其中5至6元杂芳基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基，

其中(C₁-C₄)-烷基可被1或2个独立选自以下的取代基取代：卤素、羟基和-N(R¹⁶R¹⁷)，

其中R¹⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基，

其中R¹⁷表示氢或(C₁-C₄)-烷基，

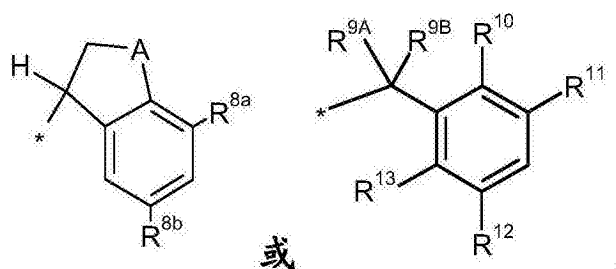
R⁶表示氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基，

R⁷表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基。

2. 权利要求1的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中，

R¹表示氢、甲基或乙基，

R²表示下式的基团



其中

*表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A表示-CH₂-、-CH₂-CH₂-或氧，

R^{8a}表示氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^{8b}表示氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

R^{9A}表示氢，

R^{9B} 表示氢、甲基或乙基，

R^{10} 表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^{11} 表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^{12} 表示氢，

R^{13} 表示氢，

R^3 表示氢，

R^4 表示氢、氟、氯或甲氧基，

R^5 表示 (C_1-C_4) -烷氧基、5或6元杂环基或5元杂芳基，

其中5至6元杂环基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：三氟甲基、甲基、乙基、羟基、氧代和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

其中甲基和乙基可被 $-N(R^{16}R^{17})$ 取代，

其中 R^{16} 表示 (C_1-C_4) -烷基羰基，

其中 R^{17} 表示氢，

其中5元杂芳基可被氟、氯、三氟甲基、甲基、羟基、氨基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基取代，

其中甲基可被羟基取代，

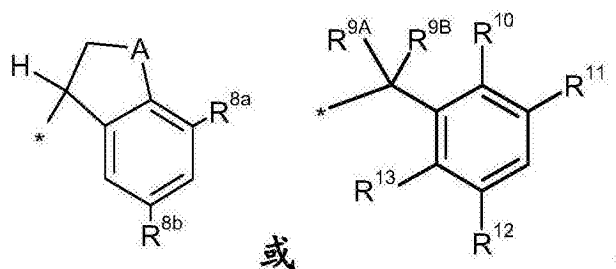
R^6 表示氢、氟、氯或甲基，

R^7 表示氢、氟、氯或甲基。

3. 权利要求1或2的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中，

R^1 表示氢、甲基或乙基，

R^2 表示下式的基团



其中

*表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A表示 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ，

R^{8a} 表示氢、氯、三氟甲基或甲基，

R^{8b} 表示氢，

R^{9A} 表示氢，

R^{9B} 表示氢、甲基或乙基，

R^{10} 表示氢、氯、三氟甲基或甲基，

R^{11} 表示氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

R^{12} 表示氢，

R^{13} 表示氢，

R^3 表示氢，

R^4 表示氢、氟、氯或甲氧基，

R⁵表示5或6元杂环基或5元杂芳基，

其中5至6元杂环基可被1或2个甲基、乙基或氧代取代基取代，

其中5元杂芳基可被甲基或氨基取代，

其中甲基可被羟基取代，

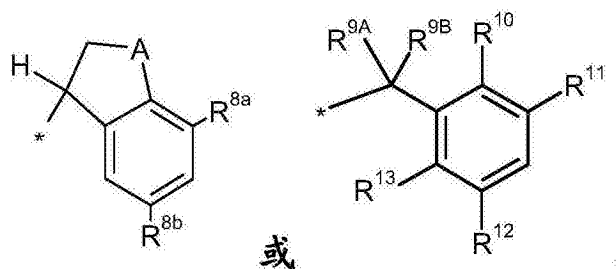
R⁶表示氢、氟、氯或甲基，

R⁷表示氢、氟或甲基。

4. 权利要求1、2或3的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中，

R¹表示氢、甲基或乙基，

R²表示下式的基团



其中

*表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

R^{8a}表示氯或三氟甲基，

R^{8b}表示氢，

R^{9A}表示氢，

R^{9B}表示氢，

R¹⁰表示氯、三氟甲基或甲基，

R¹¹表示氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

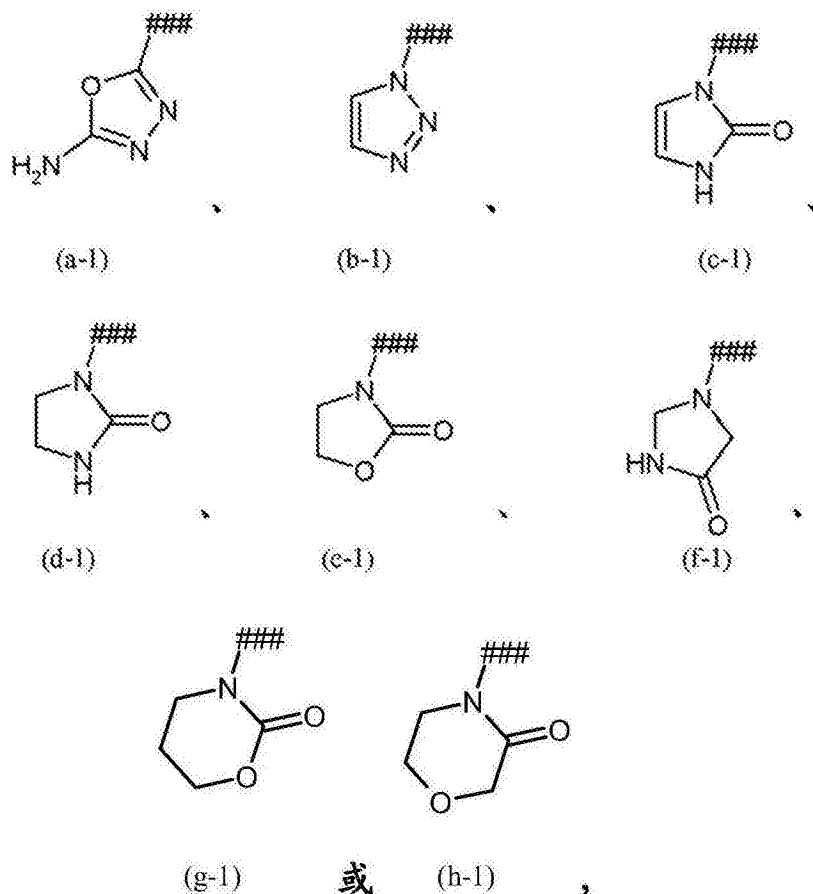
R¹²表示氢，

R¹³表示氢，

R³表示氢，

R⁴表示氢、氟或氯，

R⁵表示下式的基团



其中

###表示连接至苯环的位点，

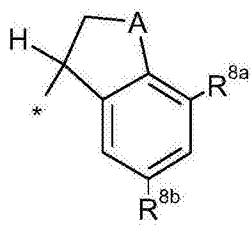
R⁶表示氢、氟、氯或甲基，

R⁷表示氢、氟或甲基。

5. 权利要求1、2、3或4的式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中，

R¹表示氢、甲基或乙基，

R²表示下式的基团



其中

*表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-，

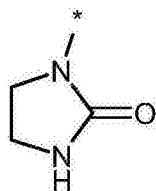
R^{8a}表示氯或三氟甲基，

R^{8b}表示氢，

R³表示氢，

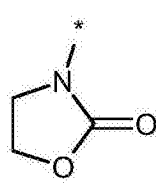
R⁴表示氢，

R⁵表示下式的基团



(d-1)

或



(e-1)

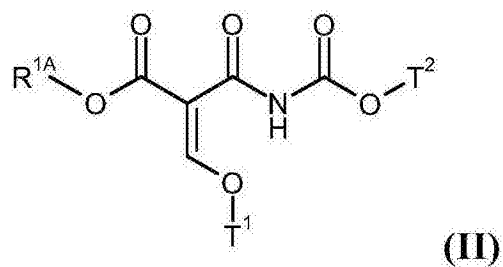
,

R^6 表示氢,

R^7 表示氢。

6. 制备式(I)的化合物的方法, 其中,

[A]使式(II)的化合物



(II)

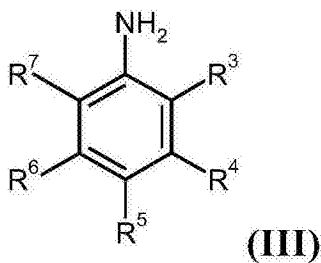
其中

R^{1A} 表示(C₁-C₄)-烷基,

T^1 表示(C₁-C₄)-烷基,

T^2 表示(C₁-C₄)-烷基,

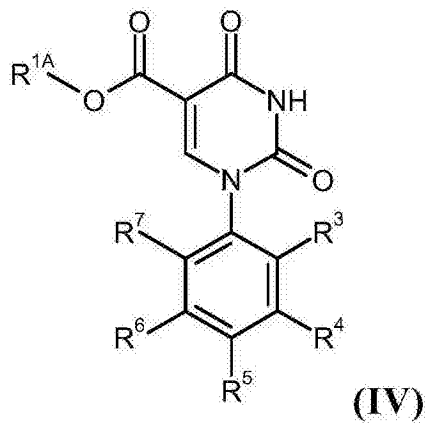
在惰性溶剂中, 任选地在合适的碱的存在下, 与式(III)的化合物反应,



(III)

其中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 具有上述含义,

得到式(IV)的化合物,



(IV)

其中 R^{1A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自具有上述含义,

随后在惰性溶剂中,在合适的碱的存在下,使其与式(V)的化合物反应,

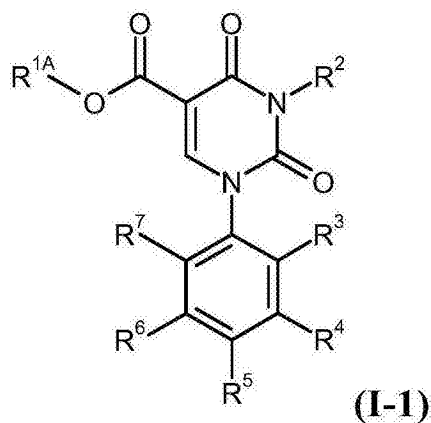
X^1-R^2 (V)

其中 R^2 具有上述含义,

且

X^1 表示羟基或合适的离去基团,尤其是氯、溴或碘,

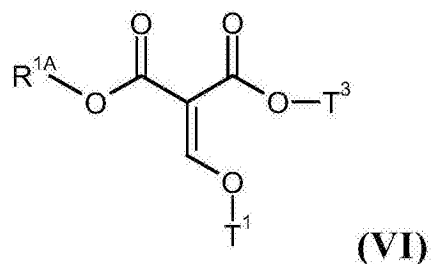
得到式(I-1)的化合物,



其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自具有上述含义,

或

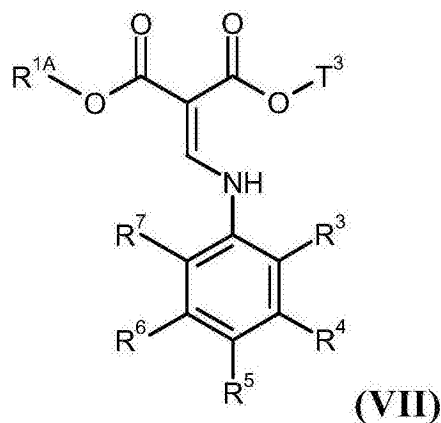
[B]使式(VI)的化合物,



其中 R^{1A} 和 T^1 各自具有上述含义,且

T^3 表示(C₁-C₄)-烷基,

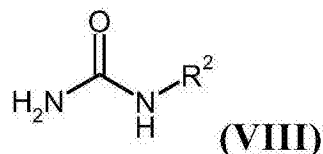
在惰性溶剂中或在没有溶剂的情况下与式(III)的化合物转化为式(VII)的化合物,



其中 R^{1A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 T^3 各自具有上述含义,然后在惰性溶剂中,与异氰酸氯磺酰基酯反应得到式(IV)的化合物,随后根据与方法[A]类似的方法转化为式(I-1)的化合物,

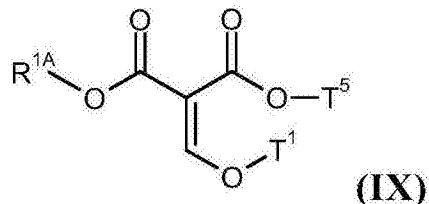
或

[C]使式(VIII)的化合物,



其中R²如上定义,

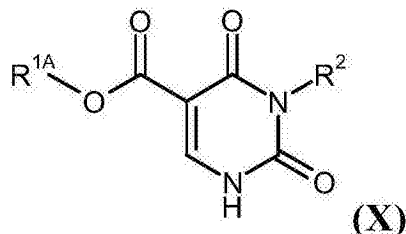
在惰性溶剂中与式(IX)的化合物反应,



其中R¹ᵃ和T¹各自具有上述含义,且

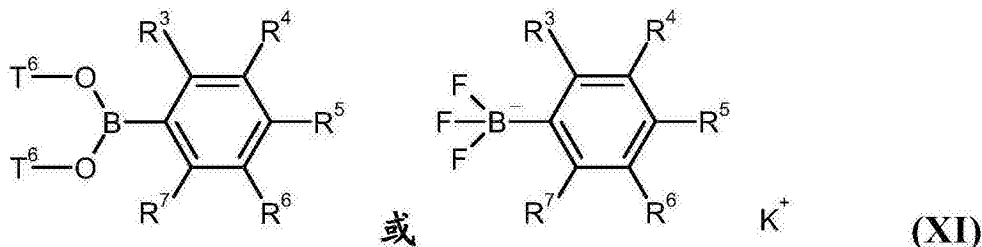
T⁵表示(C₁-C₄)-烷基,

并在合适的碱的存在下环化,得到式(X)的化合物,



其中R¹ᵃ和R²各自具有上述含义,

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



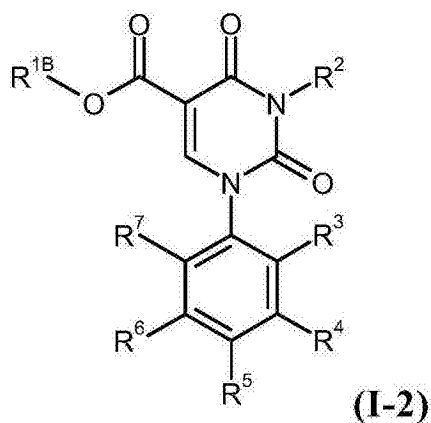
其中R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上述含义,且

T⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基、或两个基团T⁶一起形成-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-桥,

得到式(I-1)的化合物,

或

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



其中R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自具有上述含义,且

R^{1B}表示氢,

脱去任何保护基团和/或如果合适,将式(I-1)和式(I-2)的化合物用合适的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物。

7. 权利要求1-5中任一项所定义的化合物,其用于治疗 and/或预防疾病。

8. 权利要求1-5中任一项所定义的化合物,其用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内脏的纤维化病症和皮肤纤维化的方法中。

9. 权利要求1-5中任一项所定义的化合物用于制备用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内脏的纤维化病症和皮肤纤维化的药物的用途。

10. 一种药物,其包含如权利要求1-5中任一项所定义的化合物和一种或多种惰性、无毒的可药用赋形剂。

11. 一种药物,其包含如权利要求1-5中任一项所定义的化合物和一种或多种选自以下的其他活性成分:钙拮抗剂、血管紧张素ATII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮缩血管肽拮抗剂、肾素抑制剂、α-受体阻断剂、β-受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、rho激酶抑制剂、利尿剂、激酶抑制剂、基质金属蛋白酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶的刺激物和激活物以及磷酸二酯酶抑制剂。

12. 权利要求10或11的药物,其用于治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内脏的纤维化病症和皮肤纤维化。

13. 用于在人类和动物中治疗 and/或预防心力衰竭、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内脏的纤维化病症和皮肤纤维化的方法,所述方法使用有效量的至少一种如权利要求1-5中任一项所定义的化合物或如权利要求10-12中任一项所定义的药物。

取代的尿嘧啶及其用途

[0001] 本发明涉及新的取代的尿嘧啶衍生物,它们的制备方法,它们单独或组合用于治疗 and/或预防疾病的用途,及它们用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途。

[0002] 类糜蛋白酶(Chymase)是一种糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶,其作为与肝素蛋白聚糖的大分子复合物储存在肥大细胞的分泌小泡中。肥大细胞活化后,类糜蛋白酶被释放到细胞外基质并被活化。

[0003] 活化的肥大细胞在伤口的愈合和炎症过程——例如,伤口的纤维化、血管生成和心肌重塑——中起着重要作用(Miyazaki等人,Pharmacol.Ther.112(2006),668-676;Shiota等人,J.Hypertens.21(2003),1823-1825)。发生心力衰竭、心肌梗塞和局部缺血时,在人动脉粥样硬化斑块和腹主动脉瘤中观察到肥大细胞的数量增加(Kovanen等人,Circulation 92(1995),1084-1088;Libby和Shi,Circulation 115(2007),2555-2558;Bacani和Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在哮喘和慢性阻塞性肺病中,类糜蛋白酶阳性的肥大细胞在呼吸道血管重构中也起着重要作用。在哮喘病人的支气管内活组织检查中发现肥大细胞的数量增加(Zanini等人,J.Allergy Clin.Immunol.120(2007),329-333)。此外,类糜蛋白酶被怀疑是多种肾病变——例如糖尿病肾病和多囊性肾病——的发病原因之一(Huang等人,J.Am.Soc.Nephrol.14(7)(2003),1738-1747;McPherson等人,J.Am.Soc.Nephrol.15(2)(2004),493-500)。

[0004] 类糜蛋白酶主要参与心脏、动脉壁和肺中血管紧张素II的产生,而血管紧张素转化酶负责在循环系统中形成肽(Fleming I.,CirC.Res.98(2006),887-896)。此外,类糜蛋白酶裂解大量其他具有重要病理学意义的底物。类糜蛋白酶导致细胞外基质蛋白例如纤连蛋白、前胶原和玻连蛋白的降解以及粘着斑的脱落。类糜蛋白酶引起TGFβ从其潜伏形式的活化和释放,这对于心脏肥大和心肌纤维化的发生起着重要作用。该酶通过降解载脂蛋白并阻止胆固醇被HDL吸收而具有致动脉粥样硬化的作用。类糜蛋白酶的作用导致具有促炎特性的细胞因子白细胞介素1的释放和活化。此外,它还有助于内皮素1的产生(Bacani和Frishman,Cardiol.Rev.14(4)(2006),187-193)。在患有特应性皮炎、克罗恩病、慢性肝炎和肝硬化以及特发性间质性肺炎的病人的活组织检查中发现类糜蛋白酶阳性的肥大细胞的累积(Dogrell S.A.,Expert Opin.Ther.Patents 18(2008),485-499)。

[0005] 已在许多涉及动物实验的研究中证明用类糜蛋白酶抑制剂治疗不同疾病的可行性。类糜蛋白酶抑制对于治疗心肌梗塞是非常有用的。Jin等人(Pharmacol.Exp.Ther.309(2004),409-417)表明狗冠状动脉结扎引起室性心律失常,增加心脏中血管紧张素II的产生和类糜蛋白酶活性。静脉内给予类糜蛋白酶抑制剂TY-501076降低血浆中类糜蛋白酶活性和血管紧张素II的浓度,抑制心律失常的发生。类糜蛋白酶抑制的积极效果在仓鼠心肌梗塞的体内模型中得到体现。用类糜蛋白酶抑制剂BCEAB处理动物能降低类糜蛋白酶活性、改善血液动力学、降低死亡率(Jin等人,Life Sci.71(2002),437-446)。在患心肌症的叙利亚仓鼠中,其心脏中肥大细胞的数量增加,通过口服类糜蛋白酶抑制剂来处理动物,其心肌纤维化降低50%(Takai等人,Jpn.J.Pharmacol.86(2001),124-126)。在狗的心动过速诱导的心力衰竭模型中,用SUN-C82257进行类糜蛋白酶抑制使得心脏中肥大细胞数目和纤维化

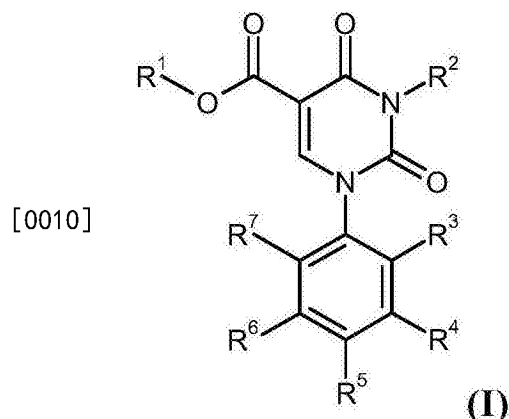
的减少。此外,治疗后心脏的舒张功能增强(Matsumoto等人,Circulation 107(2003), 2555-2558)。

[0006] 因此,类糜蛋白酶抑制构成了治疗心血管病症、炎性和过敏性病症以及各种纤维化病症的有效方法。

[0007] WO 2007/150011和WO 2009/049112公开了一种具有甘氨酸取代基的嘧啶三酮的制备方法。WO 2008/056257描述了三嗪二酮作为GABA-B受体调节剂用于治疗CNS病症。WO 2008/103277公开了多种用于治疗癌症的氮杂环。WO 2009/156182描述了尿嘧啶衍生物用于在细胞增殖抑制药治疗期间抑制或减少抗性发展。

[0008] 本发明的目的是提供作为类糜蛋白酶抑制剂发挥作用并适于治疗和/或预防病症尤其是心血管病症的新物质。

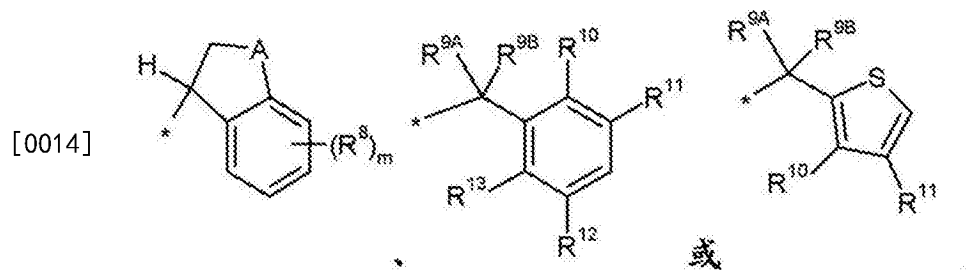
[0009] 本发明涉及通式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物



[0011] 其中

[0012] R^1 表示氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0013] R^2 表示下式的基团



[0015] 其中

[0016] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0017] A表示-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##或氧,

[0018] 其中##表示连接至苯环的位点,

[0019] m表示数字0、1或2,

[0020] R^8 表示氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或(C₁-C₄)-烷氧基,

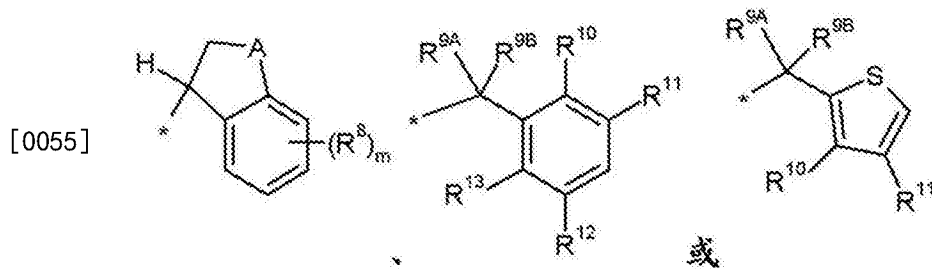
[0021] R^{9A} 表示氢或氘,

[0022] R^{9B} 表示氢、氘或(C₁-C₄)-烷基,

[0023] R^{10} 表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或(C₁-C₄)-烷硫基,

- [0024] R^{11} 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或 (C_1-C_4) -烷硫基，
- [0025] R^{12} 表示氢或卤素，
- [0026] R^{13} 表示氢或卤素，
- [0027] R^3 表示氢，
- [0028] R^4 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基，
- [0029] R^5 表示 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基或 $-N(R^{14}R^{15})$ ，
- [0030] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、4至7元杂环基、 (C_1-C_4) -烷氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，
- [0031] 其中4至7元杂环基可被1或2个卤素取代基或氧代取代基取代，
- [0032] 其中 (C_1-C_4) -烷氧基可被各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基、二- (C_1-C_4) -烷基氨基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，
- [0033] 其中
- [0034] R^{14} 表示 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或 (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，
- [0035] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基取代，
- [0036] 以及
- [0037] 其中 (C_1-C_4) -烷基氨基羰基可被羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基取代，
- [0038] R^{15} 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，
- [0039] 或
- [0040] R^5 表示4至7元杂环基或5至6元杂芳基，
- [0041] 其中4至7元杂环基可被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、氧代、氨基和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，
- [0042] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基和 $-N(R^{16}R^{17})$ ，
- [0043] 其中 R^{16} 表示氢、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷基羰基，
- [0044] 其中 R^{17} 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，
- [0045] 其中5至6元杂芳基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、氨基和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，
- [0046] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基和 $-N(R^{16}R^{17})$ ，
- [0047] 其中 R^{16} 表示氢、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷基羰基，
- [0048] 其中 R^{17} 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，
- [0049] R^6 表示氢、卤素、氰基、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基，
- [0050] R^7 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基。
- [0051] 本发明涉及通式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，
- [0052] 其中
- [0053] R^1 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，

[0054] R^2 表示下式的基团



[0056] 其中

[0057] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0058] A表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ##或氧，

[0059] 其中##表示连接至苯环的位点，

[0060] m表示数字0、1或2，

[0061] R^8 表示氢、卤素、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 (C_1-C_4) -烷氧基，

[0062] R^{9A} 表示氢或氘，

[0063] R^{9B} 表示氢、氘或 (C_1-C_4) -烷基，

[0064] R^{10} 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或 (C_1-C_4) -烷硫基，

[0065] R^{11} 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基、二氟甲基、三氟甲基、硝基或 (C_1-C_4) -烷硫基，

[0066] R^{12} 表示氢或卤素，

[0067] R^{13} 表示氢或卤素，

[0068] R^3 表示氢，

[0069] R^4 表示氢、卤素、 (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基，

[0070] R^5 表示 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷硫基、 (C_1-C_4) -烷基亚磺酰基、 (C_1-C_4) -烷基磺酰基或 $-\text{N}(\text{R}^{14}\text{R}^{15})$ ，

[0071] 其中 (C_1-C_4) -烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、羟基、4至7元杂环基、 (C_1-C_4) -烷氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

[0072] 其中4至7元杂环基可被1或2个卤素取代基或氧代取代基取代，

[0073] 其中 (C_1-C_4) -烷氧基可被各自独立地选自以下的取代基取代：羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基、二- (C_1-C_4) -烷基氨基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

[0074] 其中

[0075] R^{14} 表示 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或 (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

[0076] 其中 (C_1-C_4) -烷基氨基羰基可被羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基取代，

[0077] R^{15} 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，

[0078] 或

[0079] R^5 表示4至7元杂环基或5至6元杂芳基，

[0080] 其中4至7元杂环基可被1至3个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、氧代、氨基和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

[0081] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N(R¹⁶R¹⁷),

[0082] 其中R¹⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基,

[0083] 其中R¹⁷表示氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0084] 其中5至6元杂芳基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代:卤素、三氟甲基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、氨基和(C₁-C₄)-烷氧基羰基,

[0085] 其中(C₁-C₄)-烷基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代:卤素、羟基和-N(R¹⁶R¹⁷),

[0086] 其中R¹⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷基羰基,

[0087] 其中R¹⁷表示氢或(C₁-C₄)-烷基,

[0088] R⁶表示氢、卤素、氰基、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基,

[0089] R⁷表示氢、卤素、(C₁-C₄)-烷基或(C₁-C₄)-烷氧基。

[0090] 本发明的化合物为通式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,包含于式(I)并具有下文给定化学式的化合物及其盐、溶剂合物及盐的溶剂合物,以及包含于式(I)并作为具体实施例在下文提及的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物(如果包含于式(I)并在下文提及的化合物还不是盐、溶剂合物和盐的溶剂合物)。

[0091] 根据其结构,本发明的化合物可以以不同的立体异构形式存在,即,以构型异构体或(如果合适)构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体)的形式存在。因此,本发明包括对映异构体和非对映异构体以及它们各自的混合物。可以从对映异构体和/或非对映异构体的这种混合物中以已知的方式分离立体异构地同质成分。

[0092] 如果本发明的化合物可以以互变异构形式存在,则本发明包括所有的互变异构形式。

[0093] 在本发明的上下文中,优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。还包括其本身不适于药学应用,但可用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐。

[0094] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、萘二磺酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐和苯甲酸盐。

[0095] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐),以及衍生自氨或具有1至16个碳原子的有机胺的铵盐,所述有机胺例如并优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0096] 在本发明的上下文中,溶剂合物指本发明的化合物通过与溶剂分子配位形成固态或液态络合物的那些形式。水合物是溶剂合物的特殊形式,其与水进行配位。水合物为本发明上下文中优选的溶剂合物。

[0097] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”包括其本身可有生物活性或无生物活性,但在体内的停留时间内被转化(例如通过代谢或水解)成本发明化合物的化合物。

[0098] 在本发明的上下文中,除非另有说明,取代基具有以下含义:

[0099] 在本发明的上下文中,烷基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷基:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0100] 在本发明的上下文中,烷基羰基氧基为通过氧原子键合并并在烷基链上具有1至4个碳原子的直链或支链烷基羰基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷基羰基氧基:甲基羰基氧基、乙基羰基氧基、正丙基羰基氧基、异丙基羰基氧基、正丁基羰基氧基、异丁基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。

[0101] 在本发明的上下文中,烷氧基为具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷氧基:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和叔丁氧基。

[0102] 在本发明的上下文中,烷氧基羰基为具有1至4个碳原子以及键合于氧的羰基的直链或支链烷氧基基团。优选在烷氧基基团上具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基羰基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷氧基羰基:甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0103] 在本发明的上下文中,烷氧基羰基氨基为具有在烷基链上具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基羰基取代基且通过羰基键合至氮原子上的氨基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷氧基羰基氨基:甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基和叔丁氧基羰基氨基。

[0104] 在本发明的上下文中,烷硫基为具有1至4个碳原子且通过硫原子键合的直链或支链烷基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷基硫基:甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、1-甲基丙硫基、正丁硫基、异丁硫基和叔丁硫基。

[0105] 在本发明的上下文中,烷基亚磺酰基为具有1至4个碳原子且通过亚磺基团键合的直链或支链烷基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷基亚磺酰基:甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基和叔丁基亚磺酰基。

[0106] 在本发明的上下文中,烷基磺酰基为具有1至4个碳原子且通过磺酰基键合的直链或支链烷基基团。可通过实例和优选的方式提及以下烷基磺酰基:甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基和叔丁基磺酰基。

[0107] 在本发明的上下文中,单烷基氨基为具有直链或支链烷基取代基的氨基基团,且所述直链或支链烷基具有1至4个碳原子。可通过实例和优选的方式提及以下单烷基氨基:甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基和叔丁基氨基。

[0108] 在本发明的上下文中,二烷基氨基为具有两个相同或不同的直链或支链烷基取代基的氨基基团,且所述两个相同或不同的直链或支链烷基各具有1至4个碳原子。可通过实例和优选的方式提及以下二烷基氨基:N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、N-乙基-N-甲基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基、N-异丙基-N-正丙基氨基和N-叔丁基-N-甲基氨基。

[0109] 在本发明的上下文中,单烷基氨基羰基为通过羰基键合并具有直链或支链烷基取代基的氨基基团,且所述直链或支链烷基具有1至4个碳原子。可通过实例和优选的方式提及以下单烷基氨基羰基:甲基氨基羰基、乙基氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基和叔丁基氨基羰基。

[0110] 在本发明的上下文中，二烷基氨基羰基为通过羰基键合并具有两个相同或不同的直链或支链烷基、取代基的氨基基团，且所述两个相同或不同的直链或支链烷基各具有1至4个碳原子。可通过实例和优选的方式提及以下二烷基氨基羰基：N,N-二甲基氨基羰基、N,N-二乙基氨基羰基、N-乙基-N-甲基氨基羰基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基和N-叔丁基-N-甲基氨基羰基。

[0111] 在本发明的上下文中，单烷基氨基羰基氨基为具有在烷基链上具有1至4个碳原子的直链或支链烷基氨基羰基取代基且通过羰基键合的氨基基团。可通过实例和优选的方式提及以下单烷基氨基羰基氨基：甲基氨基羰基氨基、乙基氨基羰基氨基、正丙基氨基羰基氨基、异丙基氨基羰基氨基、正丁基氨基羰基氨基和叔丁基氨基羰基氨基。

[0112] 在本发明的上下文中，二烷基氨基羰基氨基为具有直链或支链二烷基氨基羰基取代基且通过羰基键合的氨基基团，且所述直链或支链二烷基氨基羰基在可相同或不同的烷基链上各自具有1至4个碳原子。可通过实例和优选的方式提及以下二烷基氨基羰基氨基：N,N-二甲基氨基羰基氨基、N,N-二乙基氨基羰基氨基、N-乙基-N-甲基氨基羰基氨基、N-甲基-N-正丙基氨基羰基氨基、N-正丁基-N-甲基氨基羰基氨基和N-叔丁基-N-甲基氨基羰基氨基。

[0113] 在本发明的上下文中，杂环基或杂环为具有共4至7个环原子的饱和或部分不饱和的杂环，其含有1至3个选自N、O和S的环杂原子且通过环碳原子或任选地环氮原子连接。可通过实例的方式提及以下杂环基：氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、噻唑烷基、二氢噻二唑基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、噁嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基和氮杂环庚烷基(azepanyl)。优选具有1至3个环杂原子的5或6元杂环基基团。可通过实例和优选的方式提及以下杂环基：咪唑烷基、二氢咪唑基、吡唑烷基、二氢三唑基、噁唑烷基、二氢噁唑基、哌嗪基和吗啉基。

[0114] 在本发明的上下文中，杂芳基为具有共5或6个环原子、最多含有3个相同或不同的选自N、O和/或S的环杂原子且通过环碳原子或任意环氮原子键合的单环芳香族杂环(杂芳环)。可通过实例的方式提及以下杂芳基：呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基和三嗪基。优选具有两个或三个选自N、O和S的环杂原子的单环5元杂芳基基团，例如噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁二唑基和噻二唑基。

[0115] 在本发明的上下文中，卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯或氟。

[0116] 在本发明的上下文中，氧代基团为通过双键键合至碳原子的氧原子。

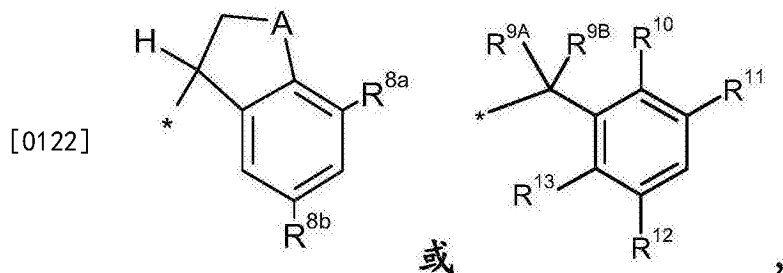
[0117] 在A、R²和R⁵可代表的基团的式中，由符号*或##或###标记的线的端点不代表碳原子或CH₂基团，而代表与A、R²和R⁵键合的各指示原子的键的一部分。

[0118] 当本发明化合物中的基团被取代时，该基团可被单取代或多取代，除非另有说明。在本发明的上下文中，所有出现不止一次的基团具有各自独立的定义。优选被一个或两个相同或不同的取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0119] 在本发明的上下文中，优选式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物：其中

[0120] R¹表示氢、甲基或乙基，

[0121] R^2 表示下式的基团



[0123] 其中

[0124] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0125] A表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或氧，

[0126] R^{8a} 表示氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

[0127] R^{8b} 表示氢、氟、氯、三氟甲基或甲基，

[0128] R^{9A} 表示氢，

[0129] R^{9B} 表示氢、甲基或乙基，

[0130] R^{10} 表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

[0131] R^{11} 表示氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，

[0132] R^{12} 表示氢，

[0133] R^{13} 表示氢，

[0134] R^3 表示氢，

[0135] R^4 表示氢、氟、氯或甲氧基，

[0136] R^5 表示 (C_1-C_4) -烷氧基、5或6元杂环基或5元杂芳基，

[0137] 其中5至6元杂环基可被1或2个各自独立地选自以下的取代基取代：三氟甲基、甲基、乙基、羟基、氧代和 (C_1-C_4) -烷氧基羰基，

[0138] 其中甲基和乙基可被 $-\text{N}(\text{R}^{16}\text{R}^{17})$ 取代，

[0139] 其中 R^{16} 表示 (C_1-C_4) -烷基羰基，

[0140] 其中 R^{17} 表示氢，

[0141] 其中5元杂芳基可被氟、氯、三氟甲基、甲基、羟基、氨基或 (C_1-C_4) -烷氧基羰基取代，

[0142] 其中甲基可被羟基取代，

[0143] R^6 表示氢、氟、氯或甲基，

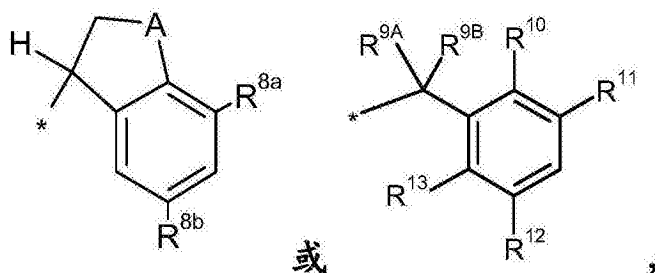
[0144] R^7 表示氢、氟、氯或甲基。

[0145] 在本发明的上下文中，优选式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0146] R^1 表示氢、甲基或乙基，

[0147] R^2 表示下式的基团

[0148]



[0149] 其中

[0150] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点,

[0151] A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-,[0152] R^{8a}表示氢、氯、三氟甲基或甲基,[0153] R^{8b}表示氢,[0154] R^{9A}表示氢,[0155] R^{9B}表示氢、甲基或乙基,[0156] R¹⁰表示氢、氯、三氟甲基或甲基,[0157] R¹¹表示氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基,[0158] R¹²表示氢,[0159] R¹³表示氢,[0160] R³表示氢,[0161] R⁴表示氢、氟、氯或甲氧基,[0162] R⁵表示5或6元杂环基或5元杂芳基,

[0163] 其中5至6元杂环基可被1或2个甲基、乙基或氧代取代基取代,

[0164] 其中5元杂芳基可被甲基或氨基取代,

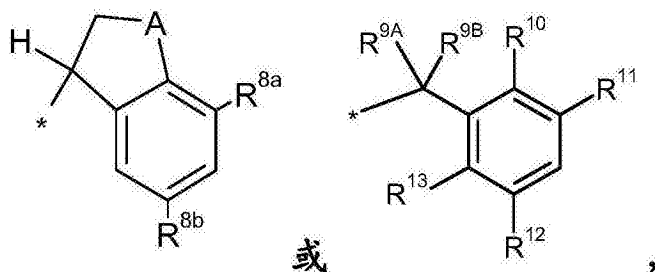
[0165] 其中甲基可被羟基取代,

[0166] R⁶表示氢、氟、氯或甲基,[0167] R⁷表示氢、氟或甲基。

[0168] 在本发明的上下文中,优选式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,其中

[0169] R¹表示氢、甲基或乙基,[0170] R²表示下式的基团

[0171]

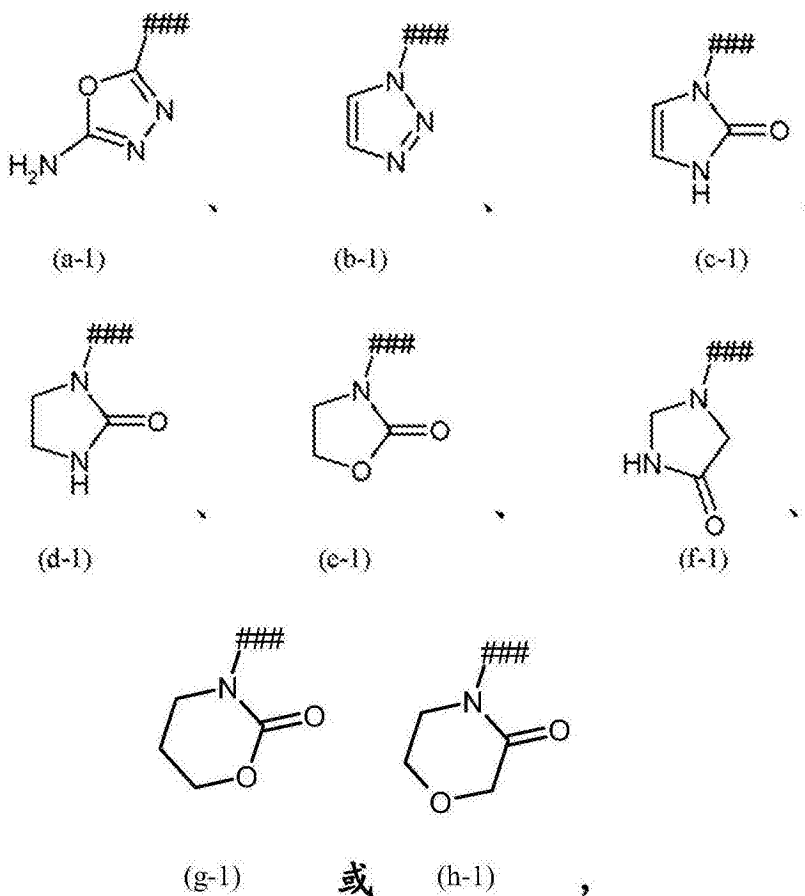


[0172] 其中

[0173] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点,

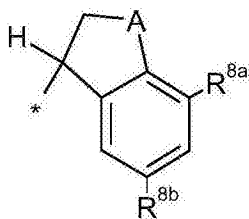
[0174] A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-,[0175] R^{8a}表示氯或三氟甲基,

- [0176] R^{8b} 表示氢，
 [0177] R^{9A} 表示氢，
 [0178] R^{9B} 表示氢，
 [0179] R^{10} 表示氯、三氟甲基或甲基，
 [0180] R^{11} 表示氟、氯、二氟甲基、三氟甲基或甲基，
 [0181] R^{12} 表示氢，
 [0182] R^{13} 表示氢，
 [0183] R^3 表示氢，
 [0184] R^4 表示氢、氟或氯，
 [0185] R^5 表示下式的基团



- [0187] 其中
 [0188] ###表示连接至苯环的位点，
 [0189] R^6 表示氢、氟、氯或甲基，
 [0190] R^7 表示氢、氟或甲基。
 [0191] 在本发明的上下文中，特别优选式(I的)化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中
 [0192] R^1 表示氢、甲基或乙基，
 [0193] R^2 表示下式的基团

[0194]

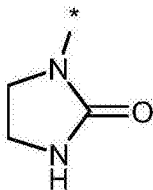


[0195] 其中

[0196] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

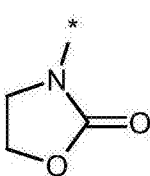
[0197] A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-，[0198] R^{8a}表示氯或三氟甲基，[0199] R^{8b}表示氢，[0200] R³表示氢，[0201] R⁴表示氢，[0202] R⁵表示下式的基团

[0203]



(d-1)

或



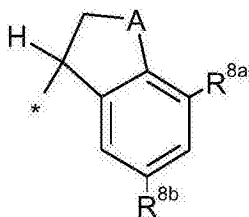
(e-1)

[0204] R⁶表示氢，[0205] R⁷表示氢。

[0206] 在本发明的上下文中，优选式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0207] R²表示下式的基团

[0208]



[0209] 其中

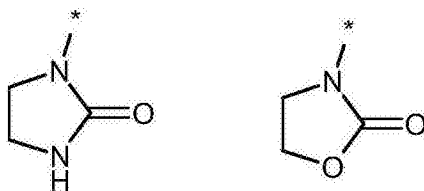
[0210] *表示连接至尿嘧啶氮原子的位点，

[0211] A表示-CH₂-或-CH₂-CH₂-，[0212] R^{8a}表示氯或三氟甲基，[0213] R^{8b}表示氢。

[0214] 在本发明的上下文中，还优选式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物，其中

[0215] R⁵表示下式的基团

[0216]



(d-1)

或

(e-1)

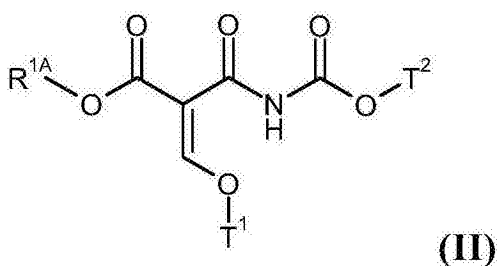
[0217] 不论具体说明的基团的特定组合为何,在基团的特定组合或优选组合中具体说明的各个基团的定义还视需要被其他组合中的基团定义所代替。

[0218] 非常特别优选上述优选范围的两个或更多个的组合。

[0219] 本发明还提供制备本发明式(I)化合物的方法,其特征在于,

[0220] [A]使式(II)的化合物

[0221]



[0222] 其中

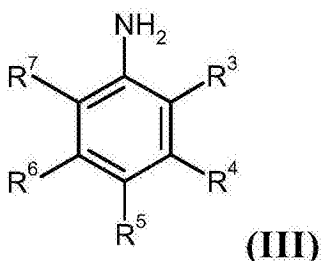
[0223] R^{1A}表示(C₁-C₄)-烷基,

[0224] T¹表示(C₁-C₄)-烷基,

[0225] T²表示(C₁-C₄)-烷基,

[0226] 在惰性溶剂中,任选地在合适碱的存在下,与式(III)的化合物反应

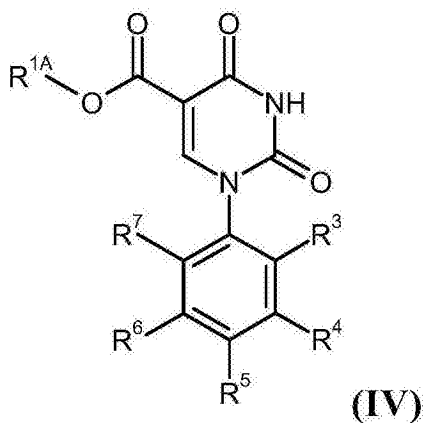
[0227]



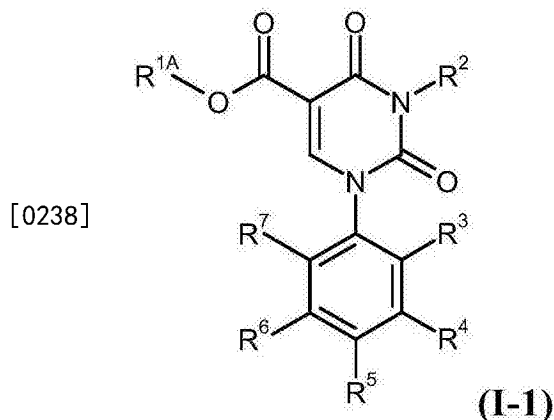
[0228] 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上文给出的含义,

[0229] 得到式(IV)的化合物,

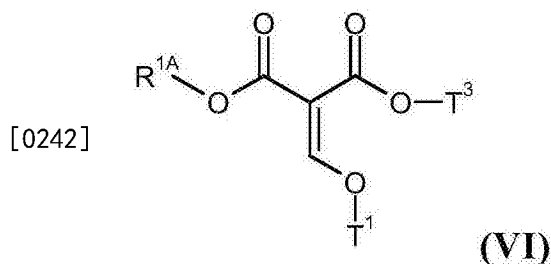
[0230]



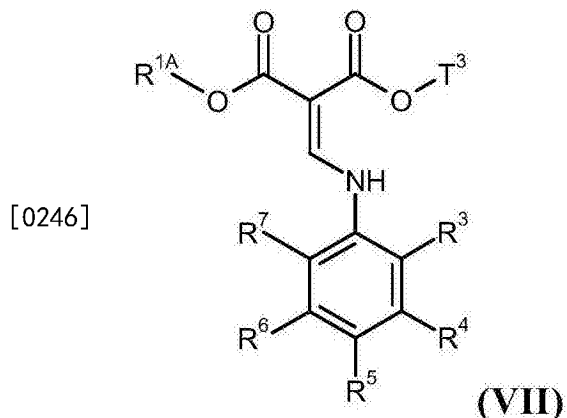
- [0231] 其中 R^{1A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自具有上文给出的含义，
 [0232] 随后在惰性溶剂中，在合适碱的存在下，使其与式(V)的化合物反应
 [0233] $X^1-R^2(V)$
 [0234] 其中 R^2 具有上文给出的含义，
 [0235] 且
 [0236] X^1 表示羟基或合适的离去基团，特别是氯、溴或碘，
 [0237] 得到式(I-1)的化合物



- [0239] 其中 R^{1A} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自具有上文给出的含义，
 [0240] 或
 [0241] [B]使式(VI)的化合物，



- [0243] 其中 R^{1A} 和 T^1 各自具有上文给出的含义，且
 [0244] T^3 表示 (C_1-C_4) -烷基，
 [0245] 在惰性溶剂中或在没有溶剂的情况下与式(III)的化合物转化成式(VII)的化合物，

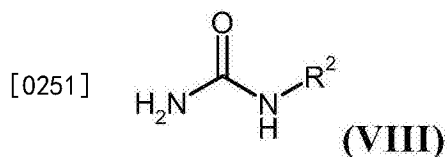


- [0247] 其中 R^{1A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 T^3 各自具有上文给出的含义，

[0248] 然后在惰性溶剂中,与异氰酸氯磺酰基酯反应得到式(IV)的化合物,随后根据与方法[A]类似的方法转化成式(I-1)的化合物,

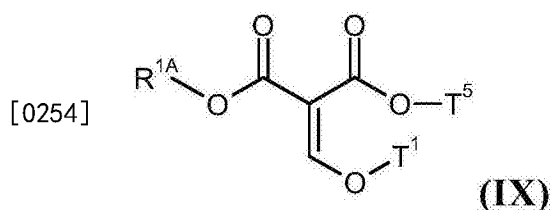
[0249] 或

[0250] [C]使式(VIII)的化合物,



[0252] 其中R²如上文所定义,

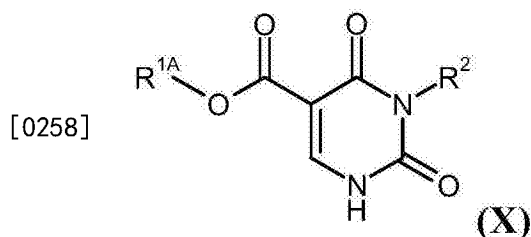
[0253] 在惰性溶剂中与式(IX)的化合物反应,



[0255] 其中R^{1A}和T¹各自具有上文给出的含义,且

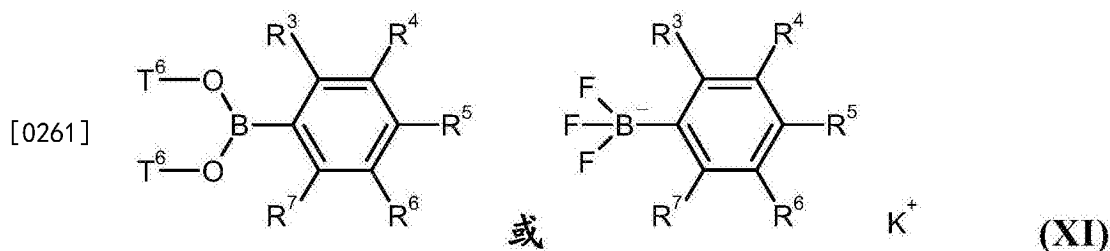
[0256] T⁵表示(C₁-C₄)-烷基,

[0257] 并在合适的碱的存在下环化,得到式(X)的化合物,



[0259] 其中R^{1A}和R²各自具有上文给出的含义,

[0260] 随后在惰性溶剂中,在合适的催化剂和合适的碱的存在下,使其与式(XI)的化合物反应,



[0262] 其中R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁷具有上文给出的含义,且

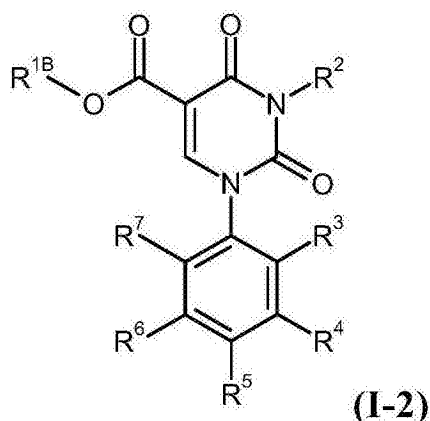
[0263] T⁶表示氢、(C₁-C₄)-烷基、或所述两个基团T⁶一起形成-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-桥,

[0264] 得到式(I-1)的化合物,

[0265] 或

[0266] [D]在惰性溶剂中,在合适的酸或碱的存在下,使式(I-1)的化合物水解得到式(I-2)的化合物,

[0267]

[0268] 其中 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自具有上文给出的含义,且[0269] R^{1B} 表示氢,

[0270] 脱去任何保护基团和/或如果合适将式(I-1)和式(I-2)的化合物与合适的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化为其溶剂合物、盐和/或盐的溶剂合物。

[0271] 式(I-1)和(I-2)的化合物一起构成本发明式(I)化合物的集合。

[0272] 用于方法步骤(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)、(VI)+(III) $\rightarrow$ (VII)和(VIII)+(IX) $\rightarrow$ (X)中的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃类,如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;醇类,如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇或正丁醇;或其他溶剂,如二甲基甲酰胺、二甲亚砆、N,N'-二甲基丙基脒(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用乙醇。[0273] 用于方法步骤(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)和(VIII)+(IX) $\rightarrow$ (X)中的合适的碱为,碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物,如氢化钠或氢化钾;氨基化物,如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂;或有机碱,如三乙胺、二异丙基乙基胺、1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(**DABCO**[®]),或磷腈碱,如1-[N-叔丁基-P,P-二(吡咯烷-1-基)磷酰亚氨基]吡咯烷或N'''-叔丁基-N,N,N',N''-四甲基-N''-[三(二甲基氨基)- λ^5 -亚磷亚基(phosphanylidene)]磷酰亚胺三酰胺(phosphorimidetriamide)。优选乙醇钠和叔丁醇钾。

[0274] 基于1mol式(II)或(IX)的化合物计,本文使用的碱的量通常为1至5mol,优选1.2至3mol。

[0275] 转化反应(II)+(III) $\rightarrow$ (IV)、(VI)+(III) $\rightarrow$ (VII)和(VIII)+(IX) $\rightarrow$ (X)通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、增压或减压(例如0.5至5bar)条件下进行。通常,反应在大气压下进行。[0276] 如果 $X^1=OH$,则转化反应(IV)+(V) $\rightarrow$ (I-1)在光延(Mitsunobu)条件下进行[参见:a)Hughes,D.L."The Mitsunobu Reaction"Organic Reactions,John Wiley&Sons,Ltd,1992,第42卷,第335页;b)Hughes,D.L.Org.Prep.Proceed.Int.1996,28,127]。光延反应利用以下试剂进行:三苯基膦或三正丁基膦、1,2-双(二苯基膦基)乙烷(DPPE)、二苯基(2-吡啶基)膦(Ph_2P-Py)、(对-二甲基氨基苯基)二苯基膦(DAP-DP)、三(4-二甲基氨基苯基)膦(tris-DAP),以及合适的偶氮二甲酸二烷基酯,例如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸

二异丙基酯(DIAD)、偶氮二甲酸二叔丁酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)、1,1'-(偶氮二甲酰基)二哌啶(ADDP)或4,7-二甲基-3,5,7-六氢-1,2,4,7-四氮杂辛因-3,8-二酮(DHTD)。优选使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙基酯(DIAD)。

[0277] 用于光延反应(IV)+(V)→(I-1)的惰性溶剂为,例如,醚类,如四氢呋喃、乙醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯;卤代烃,如二氯甲烷、二氯乙烷;或其他溶剂,如乙腈或二甲基甲酰胺(DMF)。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用THF或THF和DMF的混合物。

[0278] 光延反应(IV)+(V)→(I-1)通常在-78℃至+180℃、优选0℃至+50℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、增压或减压(例如从0.5至5bar)条件下进行。

[0279] 如果X¹表示合适的离去基团,则转化反应(IV)+(V)→(I-1)在亲核取代的条件下进行。在该情况下,用于方法步骤(IV)+(V)→(I-1)中的惰性溶剂为,例如,醚类,如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;卤代烃类,如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯;或其他溶剂,例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用乙腈、DMF或混有二甲基甲酰胺的乙腈。

[0280] 用于方法步骤(IV)+(V)→(I-1)的合适的碱为常规无机碱。具体包括:碱金属或碱土金属碳酸盐,如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯,任选加入碱金属碘化物,例如碘化钾;碱金属醇盐,如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾;碱金属氢化物,如氢化钠或氢化钾;氨基化物,如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂。优选使用带有碘化钾或氢化钠的碳酸钾。

[0281] 基于1mol式(IV)的化合物计,本文使用的碱的量通常为1至5mol,优选1.2至3mol。

[0282] 转化反应(IV)+(V)→(I-1)通常在0℃至+100℃、优选+20℃至+80℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、增压或减压(例如从0.5至5bar)条件下进行。通常,反应在大气压下进行。

[0283] 用于方法步骤(VII)→(IV)的惰性溶剂为,例如,醚类,例如乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚或二乙二醇二甲醚;烃类,如苯、甲苯、二甲苯、己烷、环己烷或矿物油馏分;或其他溶剂,例如氯苯、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、N,N'-二甲基丙基脲(DMPU)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、吡啶、丙酮、2-丁酮或乙腈。也可使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯。

[0284] 转化反应(VII)→(IV)通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行,任选在微波中进行。所述反应可在大气压、增压或减压(例如从0.5至5bar)条件下进行。通常,反应在大气压下进行。

[0285] 方法步骤(X)+(XI)→(I-1)和文献中称为Chan-Lam偶联的转化反应类似。用于方法步骤(X)+(XI)→(I-1)的惰性溶剂为,例如,醚类,例如1,4-二噁烷或四氢呋喃;卤代烃类,如二氯甲烷、三氯甲烷、1,2-二氯乙烷;或其他溶剂,如二甲基甲酰胺(DMF)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈或二甲亚砜(DMSO)。也可以使用所述溶剂的混合物。当(XI)为硼酸酯或三氟硼酸盐时,优选使用乙腈和DMSO的混合物,或当(XI)为硼酸时,优选使用二氯甲烷。在某些情况下,加入分子筛是有利的。

[0286] 用于方法步骤(X)+(XI)→(I-1)的合适的碱是吡啶、吡啶衍生物,例如DMAP或有机

叔胺,例如二异丙基乙胺或三乙胺。当(XI)为硼酸酯或三氟硼酸盐时,优选使用三乙胺,或当(XI)为硼酸时,优选使用吡啶。

[0287] 用于方法步骤(X)+(XI)→(I-1)的合适的催化剂是铜(II)盐,例如乙酸铜(II)或三氟甲磺酸铜(II),优选使用乙酸铜(II)。

[0288] 方法步骤(X)+(XI)→(I-1)在空气中或在氧气环境下进行。

[0289] 反应(X)+(XI)→(I-1)通常在0℃至+150℃、优选+20℃至+80℃的温度范围内进行。

[0290] 化合物(I-1)的酯基团R^{1A}水解得到式(I-2)化合物的反应通过将所述酯在惰性溶剂中用酸或碱处理而进行,在使用碱的情况下,将所形成的盐首先用酸处理而转化为游离羧酸。通常,所述酯水解优选使用酸进行。

[0291] 对于这些反应,合适的惰性溶剂是水、乙醚、四氢呋喃、二噁烷或乙二醇二甲醚,或其他溶剂例如乙腈、乙酸、二甲基甲酰胺或二甲亚砜。也可使用所述溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况下,优选使用水与二噁烷、四氢呋喃或乙腈的混合物。对于叔丁酯的水解,在与三氟乙酸进行反应的情况下,所用溶剂优选二氯甲烷,在与氯化氢进行反应的情况下,优选四氢呋喃、乙醚或二噁烷。对于在酸性条件下的其他酯的水解,优选乙酸或乙酸与水的混合物。

[0292] 合适的碱为碱金属或碱土金属碳酸氢盐,例如碳酸氢钠或碳酸氢钾。优选碳酸氢钠。

[0293] 对于酯解,合适的酸通常为硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或三氟甲磺酸或其混合物,任选地加入水。在叔丁酯的情况下,优选氯化氢或三氟乙酸,且在甲酯和乙酯的情况下,优选盐酸与乙酸的混合物以及硫酸与乙酸和水的混合物。

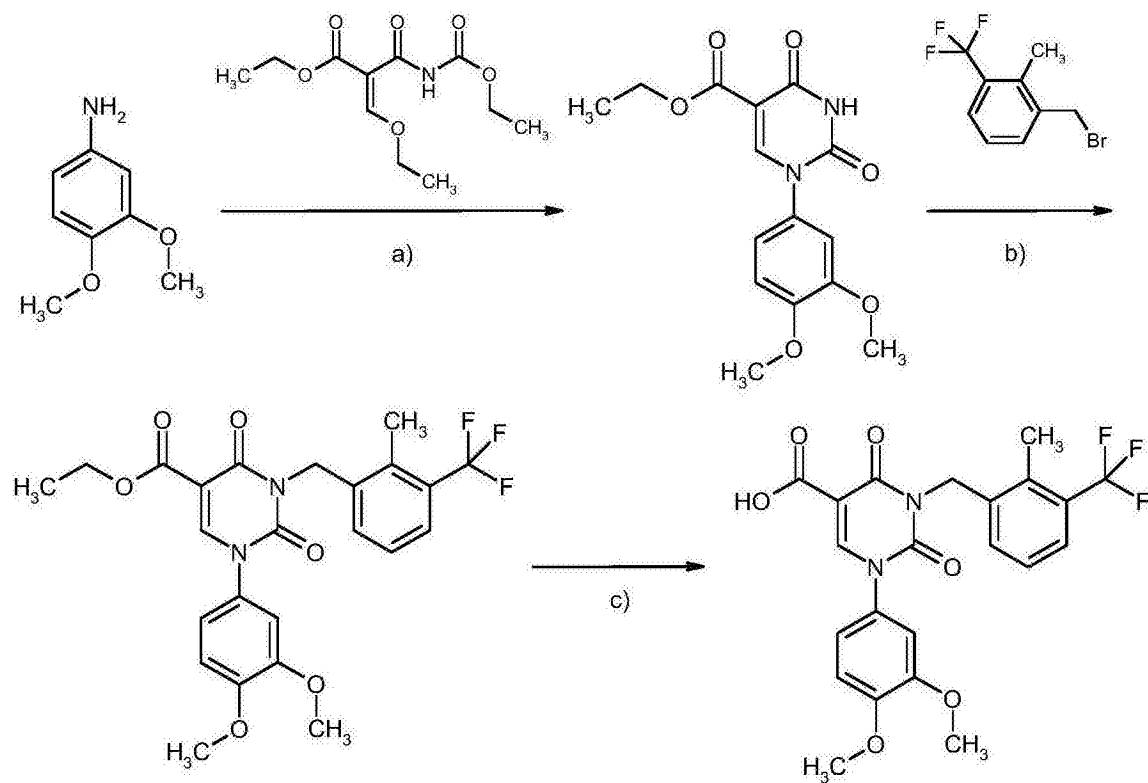
[0294] 酯的水解通常在0℃至180℃、优选+20℃至+120℃的温度范围内进行。

[0295] 这些转化反应可在大气压、增压或减压(例如0.5至5bar)条件下进行。通常,在每种情况下,反应在大气压下进行。

[0296] 本发明化合物的制备可通过以下合成方案(方案1至3)举例说明。

[0297] 方案1

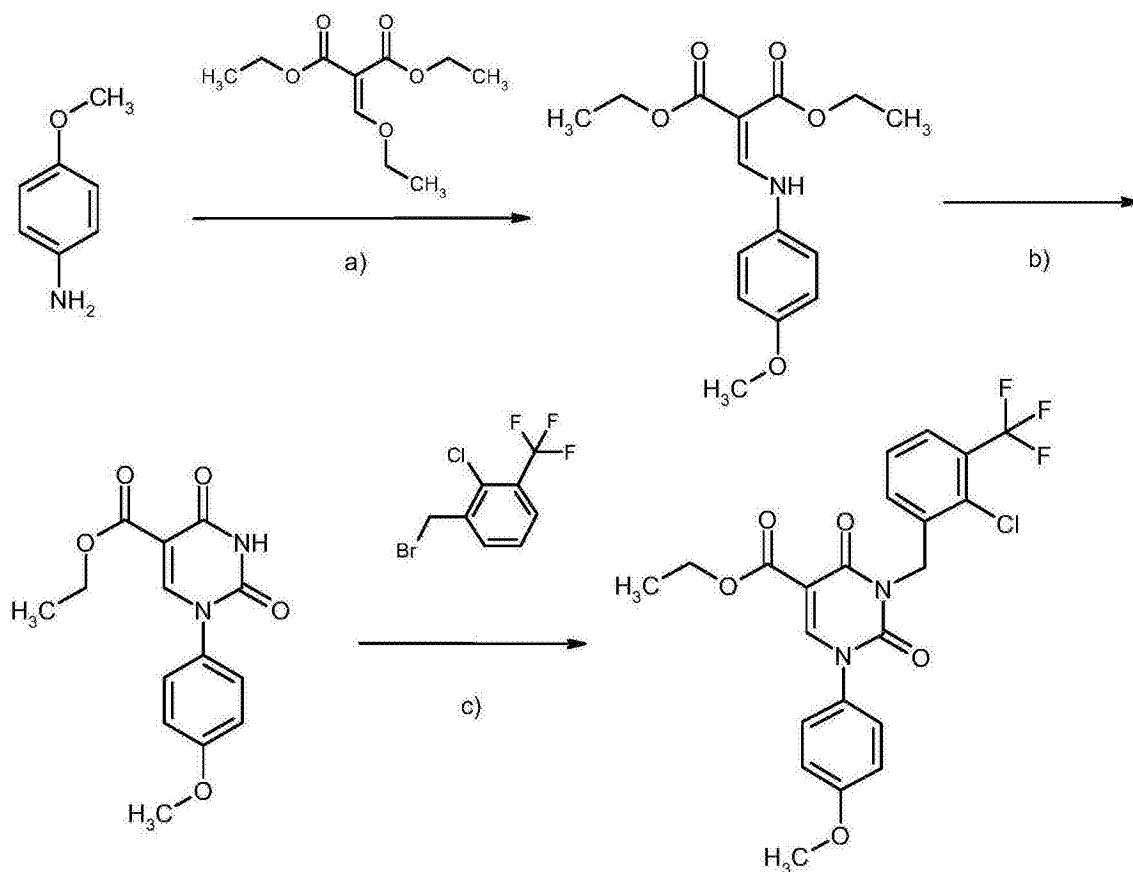
[0298]



[0299] [a]: 1) 乙醇, 回流; 2) KOtBu, 乙醇, 回流; b): K_2CO_3 , KI, 乙腈; c): 乙酸/盐酸(3:1), 回流]。

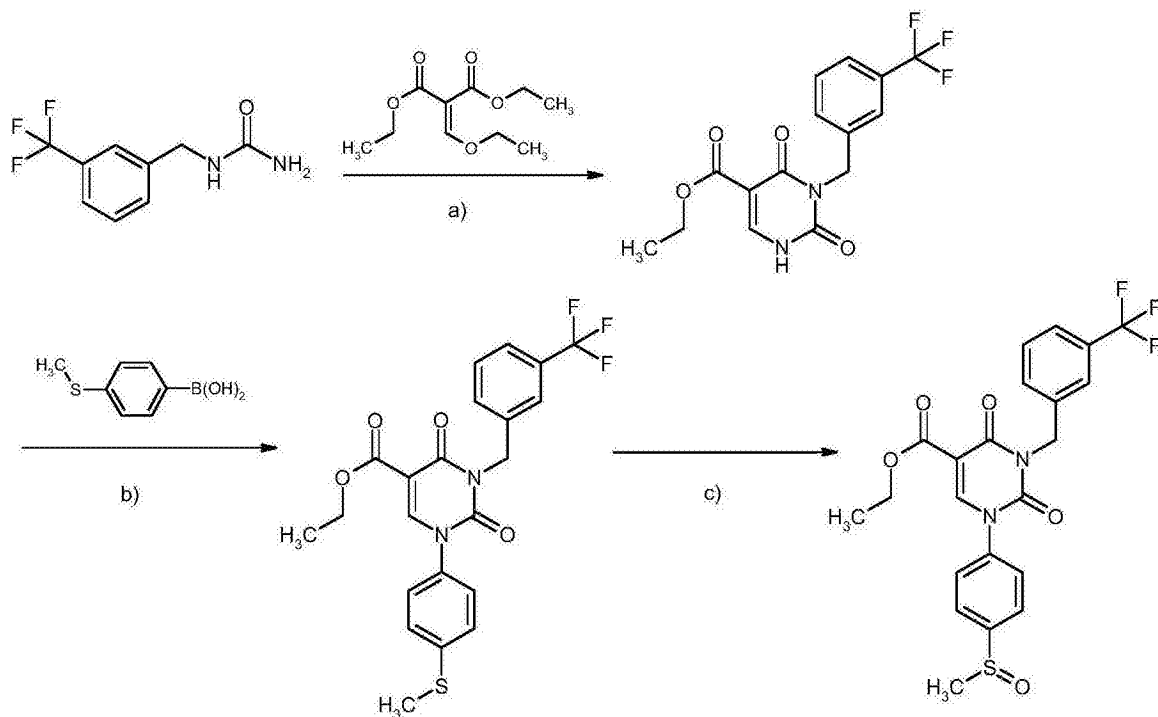
[0300] 方案2

[0301]

[0302] [a): 甲苯, 回流; b): ClSO_2NCO , 甲苯, 回流; c): K_2CO_3 , KI, 乙腈, 60°C].

[0303] 方案3

[0304]

[0305] [a): 乙醇, 乙醇钠; b): 乙酸铜, 三乙胺, DMF, 分子筛; c): **Oxone®**, 甲醇].

[0306] 式(II)、(III)、(V)、(VI)、(VIII)、(IX)和(XI)的化合物为商购的或从文献获知，或可按与文献中已知的方法类似的方法制备。

[0307] 本发明的其他化合物还可由通过上述方法获得的式(I)化合物开始通过各个取代基——尤其是对R⁵所列出的那些取代基——的官能团的转化反应而制备。所述转化反应按本发明实验部分的描述通过本领域技术人员已知的常规方法进行，并包括例如亲核取代反应和亲电取代反应、氧化反应、还原反应、氢化反应、过渡金属催化的偶联反应、消除反应、烷基化反应、胺化反应、酯化反应、酯水解反应、醚化反应、醚裂解反应、羧酰胺的形成和临时保护基团的引入和脱除。

[0308] 本发明的化合物具有有用的药学特性并可用于治疗 and/或预防人类和动物的疾病。

[0309] 本发明的化合物为类糜蛋白酶抑制剂，因此适用于治疗和/或预防心血管、炎性、过敏性和纤维化病症。

[0310] 在本发明的上下文中，心血管系统病症或心血管病症应理解为指，例如下述病症：急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗死、休克、动脉粥样硬化、心脏肥大、心肌纤维化、房性和室性心律不齐、短暂性脑缺血发作、中风、先兆子痫、炎性心血管疾病、外周和心血管病症、外周灌注病症、肺动脉高压、冠状动脉和外周动脉痉挛、血栓形成、血栓栓塞性病症，水肿的发展，例如肺水肿、脑水肿、肾性水肿或心力衰竭相关的水肿，以及再狭窄例如溶栓治疗、经皮腔内血管成形术(PTA)、经腔冠状动脉血管成形术(PTCA)、心脏移植和搭桥术后的再狭窄，以及微血管和大血管损伤(血管炎)、再灌注损伤、动脉和静脉血栓形成、微量白蛋白尿、心肌功能不全、内皮功能障碍、纤维蛋白原和低密度LDL的水平升高，以及纤溶酶原激活物/抑制剂1(PAI-1)的浓度升高。

[0311] 在本发明的上下文中，术语“心力衰竭”还包括更具体或更相关类型的疾病，例如急性代偿失调性心力衰竭、右心衰竭、左心衰竭、全心衰竭、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺损、心脏瓣膜缺损、与心脏瓣膜缺损相关的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、组合性心脏瓣膜缺陷、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病型心力衰竭、酒精性心肌病、心脏存储障碍(cardiac storage disorder)、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭。

[0312] 本发明的化合物还适用于预防和/或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌异常综合征(SIADH)。

[0313] 本发明的化合物还适用于治疗和/或预防肾病，尤其是急性和慢性肾功能不全、以及急性和慢性肾衰竭。

[0314] 在本发明的上下文中，术语“急性肾功能不全”包括肾病、肾衰竭和/或需要或不需透析的肾功能不全以及潜在的或相关的肾脏病症的急性临床表现，例如肾灌注不足、透析时低血压、体液不足(例如脱水、失血)、休克、急性肾小球性肾炎、溶血性尿毒综合征(HUS)、血管激变(vascular catastrophe)(动脉或静脉血栓形成或栓塞)、胆固醇栓塞、浆细胞瘤中的急性本周氏(Bence-Jones)肾、急性囊上或囊下流出梗阻(acute supraventricular or subventricular efflux obstruction)、免疫性肾脏病症如肾移植排斥和免疫复合物诱导的肾脏病症、肾小管扩张、高磷血症和/或以需要透析为特征的急性肾脏

病症,包括肾脏部分切除、通过强迫利尿脱水、伴有恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染及淀粉样变性,以及伴有肾小球因素的全身性病症,例如风湿性-免疫系统病症,例如红斑狼疮、肾动脉血栓形成、肾静脉血栓形成、镇痛剂肾病、肾小管性酸中毒,以及x-射线造影剂诱导的和药物诱导的急性间质性肾脏病症。

[0315] 在本发明的上下文中,术语“慢性肾功能不全”包括肾病、肾脏衰竭和/或需要或不需要透析的肾功能不全以及潜在的或相关的肾脏病症的慢性临床表现,例如肾灌注不足、透析时低血压、梗阻性尿路病、肾小球病、肾小球和肾小管性蛋白尿、肾性水肿、血尿、原发性肾小球性肾炎、继发性肾小球性肾炎和慢性肾小球性肾炎、膜性肾小球性肾炎和膜性增生性肾小球性肾炎、奥尔波特(Alport)综合征、肾小球硬化症、肾小管间质病症,肾病如原发性和先天性肾病、肾脏炎症、免疫性肾脏疾病例如肾脏移植排斥、免疫复合物诱导的肾脏病症、糖尿病和非糖尿病肾病、肾盂肾炎、肾囊肿、肾硬化、高血压性肾硬化以及肾病综合征,所述肾病综合征具有下述诊断特征,例如肌酐和/或水排泄的异常减少,尿素、氮、钾和/或肌酐的血液浓度异常升高,肾脏酶(例如谷酰基合成酶)的活性改变,尿液渗透压或尿量的改变,微量白蛋白尿的增加、大量白蛋白尿,肾小球和小动脉病变、肾小管扩张、高磷血症和/或需要透析,及在肾细胞癌中,部分切除肾脏后,由强迫利尿引起的脱水、伴随恶性高血压的不受控的血压升高、尿路梗阻和感染以及淀粉样变性,以及伴随肾小球因素的系统病症,例如风湿性-免疫性系统病症,例如红斑狼疮,以及肾动脉狭窄、肾动脉血栓形成、肾静脉血栓形成、镇痛剂肾病和肾小管性酸中毒。以及,x-射线造影剂诱导和药物诱导的间质性肾脏病症、代谢综合征和异常血脂症。本发明还包括本发明的化合物用于治疗和/或预防肾功能不全后遗症——例如肺水肿、心力衰竭、尿毒症、贫血、电解质紊乱(例如高钾血症、低钠血症)以及骨代谢和碳水化合物代谢紊乱——的用途。

[0316] 此外,本发明的化合物也适于治疗和/或预防肺动脉高压(PAH)及其他形式的肺高血压(PH)、慢性梗阻性肺疾病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏症(AATD)、肺纤维化、肺气肿(例如由吸烟引起的肺气肿)、囊性纤维化病(CF)、急性冠状动脉综合征(ACS)、心肌炎症(心肌炎)和其他自身免疫性心脏病(心包炎、心内膜炎、心脏瓣膜炎(valvulitis)、主动脉炎、心肌病)、心源性休克、动脉瘤、败血症(SIRS)、多器官衰竭(MODS/MOF)、肾脏的炎症病症、慢性肠病症(IBD、克罗恩氏病、UC)、胰腺炎、腹膜炎、风湿病、炎性皮肤病和炎性眼病。

[0317] 本发明的化合物还可用于治疗和/或预防具有间歇或持续特征的不同严重程度哮喘病症(顽固性哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、药物或粉尘诱导的哮喘),各种形式的支气管炎(慢性支气管炎、传染性支气管炎、嗜酸粒细胞性支气管炎),闭塞性细支气管炎、支气管扩张、肺炎、特发性间质性肺炎、农民肺和相关疾病、咳嗽和感冒(慢性炎性咳嗽、医源性咳嗽)、鼻黏膜的炎症(包括药物相关的鼻炎、血管收缩性鼻炎和季节性变应性鼻炎,例如花粉症)和鼻息肉。

[0318] 本发明的化合物也适于治疗和/或预防内脏器官——例如肺、心脏、肾脏、骨髓以及特别是肝脏——的纤维化病症,以及皮肤纤维化和纤维化眼病。在本发明的上下文中,术语“纤维化病症”特别包括下列术语:肝纤维化、肝硬化、肺纤维化、心内膜心肌纤维化、心肌病、肾病、肾小球性肾炎、间质性肾纤维化、由糖尿病引起的纤维化损伤、骨髓纤维化及相似的纤维化病症、硬皮病、硬斑病、瘢痕瘤、肥厚性瘢痕(包括手术后的肥厚性瘢痕)、痣、糖尿

病性视网膜病变和增生性玻璃体视网膜病变。

[0319] 本发明的化合物还适于防治术后瘢痕,例如由青光眼手术导致的瘢痕。

[0320] 此外,本发明的化合物还可在美容上用于衰老和角质化的皮肤。

[0321] 此外,本发明的化合物还可用于治疗 and/或预防血脂异常(高胆固醇血症、高甘油三酯血症、餐后血浆甘油三酯浓度增高、低 α 脂蛋白血症、混合型高脂血症)、肾病、神经病、癌症(皮肤癌、脑肿瘤、乳腺癌、骨髓肿瘤、白血病、脂肪肉瘤、胃肠道癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、肾癌、泌尿道癌、前列腺癌和生殖道癌,以及淋巴增殖系统中的恶性肿瘤,例如霍奇金氏和非霍奇金氏淋巴瘤),胃肠道和腹部病症(舌炎、牙龈炎、牙周炎、食管炎、嗜酸细胞性胃肠炎、肥大细胞增多症、克罗恩氏病、结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒症、腹泻、乳糜泄、肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、胰腺炎和胆囊炎),皮肤病症(过敏性皮肤病、银屑病、痤疮、湿疹、神经性皮炎、各种形式的皮炎,以及角膜炎、大疱病、血管炎、蜂窝织炎、脂膜炎、红斑狼疮、红斑、淋巴瘤、皮肤癌、Sweet综合征、Weber-Christian综合征、疤痕、疣、冻疮)、骨骼骨头和关节及骨骼肌肉病症(各种形式的关节炎、各种形式的关节病、硬皮病和其他伴随炎症性或免疫成分的病症,例如副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome)),本发明的化合物还可用在器官移植后的排斥反应的情况中,用于伤口愈合和血管生成,尤其用于慢性伤口的情况中。

[0322] 本发明的式(I)化合物还适用于治疗和/或预防眼科病症,例如青光眼、血压正常的青光眼、高眼内压及其组合,年龄相关性黄斑变性(AMD),干燥或非渗出性AMD、潮湿或渗出性或新生血管性AMD、脉络膜新血管生成(CNV)、视网膜脱离、糖尿病视网膜病变、视网膜色素上皮细胞的萎缩性病变(RPE)、视网膜色素上皮细胞的肥厚性损伤(RPE)、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉闭塞、脉络膜视网膜静脉闭塞、黄斑水肿、由视网膜静脉闭塞引起的黄斑水肿、眼前部的血管生成,例如角膜血管生成,例如下述的角膜炎、角膜移植或角膜成形术,由缺氧(过度佩戴隐形眼镜)导致的角膜血管形成、翼状胬肉结膜、视网膜下水肿和视网膜内水肿。

[0323] 此外,本发明的式(I)化合物适用于治疗和/或预防由于外伤性前房出血、眶周水肿、术后粘弹性保留、眼内炎症、使用皮质类固醇、瞳孔阻滞或先天性的原因导致的高眼内压以及小梁切除术后的眼内压升高和由手术前补充引起的眼内压升高。

[0324] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防病症——尤其是上述病症——的用途。

[0325] 本发明还提供本发明的化合物用于制备用于治疗和/或预防病症——尤其是上述病症——的药物的用途。

[0326] 本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防心力衰竭、肺动脉高压、慢性阻塞性肺病、哮喘、肾衰竭、肾病、内脏的纤维化病症和皮肤纤维化的方法。

[0327] 本发明的化合物可以单独使用或——如果需要——可与其他活性成分组合使用。因此,本发明还提供药物,其包括至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性成分,尤其是用于治疗和/或预防上述病症的活性成分。适于组合的活性成分的优选实例包括:

[0328] 抑制信号转导级联的化合物,例如并优选选自激酶抑制剂,特别是酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;

[0329] 抑制细胞外基质降解和改变(alteration)的化合物,例如并优选基质金属蛋白酶

(MMP)抑制剂,特别是基质降解酶抑制剂、胶原酶抑制剂、明胶酶抑制剂和蛋白聚糖酶抑制剂(在本文的上下文中,尤其为MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)以及金属弹性蛋白酶抑制剂(MMP-12);

[0330] 阻断5-羟色胺与其受体结合的化合物,例如并优选5-HT_{2b}受体的拮抗剂;

[0331] 有机硝酸盐和NO供体,例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明(molsidomine)或SIN-1,以及吸入性NO;

[0332] 不依赖NO但依赖血的可溶性鸟苷酸环化酶刺激物(stimulator),例如特别是在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301和WO 03/095451中记载的化合物;

[0333] 不依赖NO和血的可溶性鸟苷酸环化酶激活物(activator),例如特别是在WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中记载的化合物;

[0334] 前列环素类似物,例如并优选伊洛前列素(iloprost)、贝前列素(beraprost)、曲前列尼尔(treprostinil)或依前列醇(epoprostenol);

[0335] 抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如N,N'-二环己脒、12-(3-金刚烷-1-基脒基)十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-{5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基}脒;

[0336] 影响心脏能量代谢的化合物,例如并优选乙莫克舍(etomoxir)、二氯乙酸盐、雷诺嗪(ranolazine)或曲美他嗪(trimetazidine);

[0337] 抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1、2、3、4和/或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂,例如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil)。

[0338] 抗血栓药,例如并优选选自血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质;

[0339] 降血压的活性成分,例如并优选选自钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、血管肽酶抑制剂、内皮缩血管肽拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、rho激酶抑制剂和利尿剂;

[0340] 血管加压素受体拮抗剂,例如并优选考尼伐坦(conivaptan)、托伐普坦(tolvaptan)、利希普坦(lixivaptan)、莫扎伐普坦(mozavaptan)、沙他伐坦(satavaptan)、SR-121463、RWJ 676070或BAY 86-8050;

[0341] 支气管扩张剂,例如并优选选自 β -肾上腺素能受体激动剂,例如尤其是沙丁胺醇(albuterol)、异丙肾上腺素(isoproterenol)、奥西那林(metaproterenol)、特布他林(terbutalin)、福莫特罗(formoterol)或沙美特罗(salmeterol),或选自抗胆碱能药物,例如尤其是异丙托溴铵(ipratropium bromide);

[0342] 抗炎药,例如并优选选自糖皮质激素类,例如尤其是泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、地塞米松(dexamethasone)、倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)或氟替卡松(fluticasone);和/或

[0343] 调节脂类代谢的活性成分,例如并优选选自甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂,例如并优选HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、CETP抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 激动剂、PPAR- γ 激动剂和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0344] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与激酶抑制剂组合使用,所述激酶抑制剂例如并优选是硼替佐米(bortezomib)、卡奈替尼(canertinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼(lestaurtinib)、洛那法尼(lonafarnib)、哌加他尼(pegaptinib)、培利替尼(pelitinib)、司马沙尼(semaxanib)、索拉非尼(sorafenib)、瑞格非尼(regorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、坦度替尼(tandutinib)、替吡法尼(tipifarnib)、瓦他拉尼(vatalanib)、法舒地尔(fasudil)、氯尼达明(lonidamine)、来氟米特(leflunomide)、BMS-3354825或Y-27632。

[0345] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与5-羟色胺受体拮抗剂组合使用,例如并优选PRX-08066。

[0346] 抗血栓药应优选地理解为选自以下的化合物:血小板聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶作用物质。

[0347] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与血小板聚集抑制剂组合给药,所述血小板聚集抑制剂例如并优选是阿司匹林、氯吡格雷(clopidogrel)、噻氯匹定(ticlopidine)或双嘧达莫(dipyridamole)。

[0348] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与凝血酶抑制剂组合给药,所述凝血酶抑制剂例如并优选是希美加群(ximelagatran)、美拉加群(melagatran)、比伐卢定(bivalirudin)或克赛(clexane)。

[0349] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与GPIIb/IIIa拮抗剂组合给药,所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如并优选是替罗非班(tirofiban)或阿昔单抗(abciximab)。

[0350] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与Xa因子抑制剂组合给药,所述Xa因子抑制剂例如并优选是利伐沙班(rivaroxaban)、DU-176b、非地沙班(fidexaban)、雷扎沙班(razaxaban)、磺达肝素(fondaparinux)、艾卓肝素(idraparinux)、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、mLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0351] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与肝素或与低分子量(LMW)肝素衍生物组合给药。

[0352] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与维生素K拮抗剂(例如并优选香豆素)组合给药。

[0353] 降血压剂应优选地理解为意指以下化合物:钙拮抗剂、血管紧张素AII拮抗剂、ACE抑制剂、内皮缩血管肽拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻断剂、 β -受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、rho激酶抑制剂和利尿剂。

[0354] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与钙拮抗剂组合给药,所述钙拮抗剂例如并优选是硝苯地平(nifedipine)、氨氯地平(amlodipine)、维拉帕米(verapamil)或地尔硫卓(diltiazem)。

[0355] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与 α -1受体阻断剂组合给药,所述 α -1受体阻断剂例如并优选哌唑嗪。

[0356] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与 β -受体阻断剂组合给药,所述 β -受体阻断剂例如并优选是普萘洛尔(propranolol)、阿替洛尔(atenolol)、噻吗洛尔

(timolol)、吲哚洛尔(pindolol)、阿普洛尔(alprenolol)、氧烯洛尔(oxprenolol)、喷布洛尔(penbutolol)、布洛洛尔(bupranolol)、美替洛尔(metipranolol)、纳多洛尔(nadolol)、甲吲洛尔(mepindolol)、卡拉洛尔(carazalol)、索他洛尔(sotalol)、美托洛尔(metoprolol)、倍他洛尔(betaxolol)、塞利洛尔(celiprolol)、比索洛尔(bisoprolol)、卡替洛尔(carateolol)、艾司洛尔(esmolol)、拉贝洛尔(labetalol)、卡维地洛(carvedilol)、阿达洛尔(adaprolol)、兰地洛尔(landiolol)、奈比洛尔(nebivolol)、依泮洛尔(epanolol)或布新洛尔(bucindolol)。

[0357] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与血管紧张素AII拮抗剂组合给药,所述血管紧张素AII拮抗剂例如并优选是氯沙坦(losartan)、坎地沙坦(candesartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)或恩布沙坦(embursatan)。

[0358] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与ACE抑制剂组合给药,所述ACE抑制剂例如并优选是依那普利(enalapril)、卡托普利(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、雷米普利(ramipril)、地拉普利(delapril)、福辛普利(fosinopril)、奎诺普利(quinopril)、培哚普利(perindopril)或川多普利(trandopril)。

[0359] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与内皮缩血管肽拮抗剂组合给药,所述内皮缩血管肽拮抗剂例如并优选是波生坦(bosentan)、达卢生坦(darusentan)、安倍生坦(ambrisentan)或西他生坦(sitaxsentan)。

[0360] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与肾素抑制剂组合给药,所述肾素抑制剂例如并优选是阿利吉仑(aliskiren)、SPP-600或SPP-800。

[0361] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂组合给药,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如并优选是螺内酯(spironolactone)或依普利酮(eplerenone)。

[0362] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与rho激酶抑制剂组合给药,所述rho激酶抑制剂例如并优选是法舒地尔(fasudil)、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095、SB-772077、GSK-269962A或BA-1049。

[0363] 在本发明的优选实施方案中,本发明化合物与利尿剂(例如并优选是呋塞米(furosemide))组合给药。

[0364] 脂质代谢调节剂应优选地理解为指以下化合物:CETP抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂如HMG-CoA还原酶抑制剂或鲨烯合成抑制剂、ACAT抑制剂、MTP抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂、胆固醇吸收抑制剂、聚合胆汁酸吸附剂、胆汁酸再吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0365] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与CETP抑制剂组合给药,所述CETP抑制剂例如并优选是托塞曲匹(torcetrapib)(CP-529 414)、JJT-705或CETP疫苗(Avant)。

[0366] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与甲状腺受体激动剂组合给药,所述甲状腺受体激动剂例如并优选的是D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(axitirome)(CGS 26214)。

[0367] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与选自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂组合给药,所述选自他汀类的HMG-CoA还原酶抑制剂例如并优选是洛伐他汀(lovastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀

(fluvastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、罗舒伐他汀(rosuvastatin)或匹伐他汀(pitavastatin)。

[0368] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与鲨烯合成抑制剂组合给药,所述鲨烯合成抑制剂例如并优选是BMS-188494或TAK-475。

[0369] 在本发明的优选实施方案中,本发明化合物与ACAT抑制剂组合给药,所述ACAT抑制剂例如并优选阿伐麦布(avasimibe)、甲亚油酰胺(melinamide)、帕替麦布(pactimibe)、依鲁麦布(eflucimibe)或SMP-797。

[0370] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与MTP抑制剂组合给药,MTP抑制剂例如并优选是英普他派(implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0371] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- γ 激动剂组合给药,所述PPAR- γ 激动剂例如并优选是吡格列酮(pioglitazone)或罗格列酮(rosiglitazone)。

[0372] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与PPAR- δ 激动剂组合给药,所述PPAR- δ 激动剂例如并优选是GW 501516或BAY 68-5042。

[0373] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂组合给药,所述胆固醇吸收抑制剂例如并优选是依泽替米贝(ezetimibe)、替奎安(tiqueside)或帕马昔(pamaqueside)。

[0374] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与脂肪酶抑制剂组合给药,所述脂肪酶抑制剂例如并优选是奥利司他(orlistat)。

[0375] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与聚合胆汁酸吸附剂组合给药,所述聚合胆汁酸吸附剂例如并优选是考来烯胺(cholestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesolvam)、考来胶(CholestaGel)或考来替兰(colestimide)。

[0376] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与胆汁酸再吸收抑制剂组合给药,所述胆汁酸再吸收抑制剂例如并优选是ASBT(=IBAT)抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0377] 在本发明的优选实施方案中,本发明的化合物与脂蛋白(a)拮抗剂组合给药,所述脂蛋白(a)拮抗剂例如并优选是吉卡宾钙(gemcabene calcium)(CI-1027)或烟酸。

[0378] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物,通常连同一种或多种惰性的、非毒性的可药用赋形剂的药物,及所述药物用于上述目的用途。

[0379] 本发明的化合物可发挥全身性作用和/或局部作用。为此,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、经肺、经鼻、经舌下、经舌、经颊、经直肠、经真皮、经皮、经结膜或经耳给药,或作为埋植剂或支架给药。

[0380] 本发明的化合物可通过适用于这些给药途径的给药形式给药。

[0381] 用于口服给药的合适的给药形式是依据现有技术起作用、快速和/或以改进的形式释放本发明的化合物并且含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物的那些给药形式,例如片剂(未包衣片剂或包衣片剂,所述包衣片剂例如具有抗胃液的包衣或延迟溶解包衣或不溶的包衣,其控制本发明的化合物的释放)、在口腔中迅速崩解的片剂或膜剂/扁圆片剂(oblate)、膜剂/冻干剂、胶囊剂(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、悬浮剂、气雾剂或溶液剂。

[0382] 肠胃外给药可避免吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、椎内或腰内途径)或

包括吸收步骤(例如通过吸入、肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)。适于肠胃外给药的给药形式包括用于注射和输注的溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末形式的制剂。

[0383] 对于其他的给药途径,适合的实例为可吸入药物(包括干粉吸入剂、雾化剂(nebulizer)、气雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于经舌、经舌下和经颊给药的片剂、膜剂/扁圆片剂或胶囊剂、栓剂、耳用或眼用制剂、阴道胶囊剂、水混悬剂(洗液、振荡合剂)、亲脂混悬剂、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗系统(例如贴剂)、乳(milk)、糊剂、泡沫剂、撒粉剂、埋植剂或支架。

[0384] 优选口服或肠胃外给药,特别是口服、静脉内、吸入给药。

[0385] 本发明的化合物可被转化成所提及的给药形式。这可用本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上合适的赋形剂混合来完成。这些赋形剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液态聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨醇油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如,无机色素,例如氧化铁)以及香料和/或矫味剂。

[0386] 通常,已发现有利的是,在肠胃外给药的情况下,为达到有效的结果,给药量为体重约0.001至1mg/kg、优选约0.01至0.5mg/kg。在口服给药的情况下,所述剂量为每千克体重约0.01至100mg/kg、优选约0.01至20mg/kg且最优选0.1至10mg/kg。

[0387] 然而,在某些情况下,可能需要偏离所规定的剂量,特别是根据体重、给药途径、个体对活性成分的响应、制剂的性质及给药时间或给药间隔。因此,在某些情况下,低于所提及的最小量可能是足够的,而在其他情况下,必须超过所述上限。在给药量相对较大的情况中,建议将这些剂量分成一天内的几个单独的剂量。

[0388] 下文的工作实施例解释本发明。本发明不限于所述实施例。

[0389] 除非另有说明,以下实验和实施例中的百分比为重量百分比;份数为重量份。除非另有说明,液体/液体溶液的溶剂比、稀释比及浓度数据在各自的情况中均基于体积计。

[0390] A. 实施例

[0391] 缩写:

[0392]	Ac	乙酰基
[0393]	aq.	水性,水溶液
[0394]	br.	宽的
[0395]	c	浓度
[0396]	cat.	催化的
[0397]	TLC	薄层色谱法
[0398]	DCI	直接化学电离(MS中)
[0399]	dist.	蒸馏的
[0400]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0401]	DMAP	4-N,N-二甲基氨基吡啶
[0402]	DMF	二甲基甲酰胺
[0403]	DMSO	二甲亚砜
[0404]	EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0405]	ee	对映异构体过量
[0406]	ent	对映异构体纯的,对映异构体
[0407]	eq.	当量
[0408]	ESI	电喷射电离(MS中)
[0409]	Et	乙基
[0410]	GC-MS	偶联质谱的气相色谱法
[0411]	h	小时
[0412]	HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲阳离子六氟磷酸盐
[0413]		子六氟磷酸盐
[0414]	HOBt	1-羟基-1H-苯并三唑水合物
[0415]	HPLC	高压高效液相色谱法
[0416]	conc.	浓的
[0417]	LC-MS	偶联质谱的液相色谱法
[0418]	Me	甲基
[0419]	min	分钟
[0420]	MS	质谱法
[0421]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0422]	NMR	核磁共振光谱法
[0423]	Pd/C	钯碳
[0424]	Ph	苯基
[0425]	PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷并)磷鎓六氟磷酸盐
[0426]	quant.	(收率中)定量的
[0427]	rac	外消旋的,外消旋体
[0428]	RT	室温
[0429]	Rt	保留时间(HPLC中)
[0430]	m.p.	熔点
[0431]	tBu	叔丁基
[0432]	tert	三级的
[0433]	TFA	三氟乙酸
[0434]	TFAA	三氟乙酸酐
[0435]	THF	四氢呋喃
[0436]	UV	紫外光谱法
[0437]	cf.	参见
[0438]	v/v	(溶液的)体积比
[0439]	<u>HPLC、GC-MS和LC/MS方法</u>	
[0440]	<u>方法1(LC-MS):</u> 仪器:Micromass Quattro Premier 与Waters UPLC Acquity;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50mm $\times$ 1mm;流动相A:11水+0.5ml 50%的甲酸,流动相B:11乙腈+0.5ml 50%的甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 0.1min 90%A $\rightarrow$ 1.5min 10%A $\rightarrow$ 2.2min 10%A;流速:0.33ml/min;柱温:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。	

[0441] 方法2(LC-MS):仪器:Waters(Micromass)Quattro Micro MS与HPLC Agilent Series 1100;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm $\times$ 4mm;流动相A:1l水+0.5ml 50%的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.5ml 50%的甲酸;梯度:0.0min 100%A $\rightarrow$ 3.0min 10%A $\rightarrow$ 4.0min 10%A $\rightarrow$ 4.01min 100%A(流速2.5ml/min) $\rightarrow$ 5.00min 100%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:2ml/min;UV检测:210nm。

[0442] 方法3(LC-MS):仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 $\times$ 1mm;流动相A:1l水+0.25ml 99%的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.25ml 99%的甲酸;梯度:0.0min 90%A $\rightarrow$ 1.2min 5%A $\rightarrow$ 2.0min 5%A;柱温:50 $^{\circ}$ C;流速:0.40ml/min;UV检测:210-400nm。

[0443] 方法4(LC-MS):MS仪器类型:Waters ZQ;HPLC仪器类型:Agilent 1100系列;UV DAD;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm $\times$ 4mm;流动相A:1l水+0.5ml 50%的甲酸,流动相B:1l乙腈+0.5ml 50%的甲酸;梯度:0.0min 100%A $\rightarrow$ 3.0min 10%A $\rightarrow$ 4.0min 10%A $\rightarrow$ 4.1min 100%;流速:2.5ml/min;柱温:55 $^{\circ}$ C;流速2/ml;UV检测:210nm。

[0444] 方法5a(制备型HPLC):柱:Reposil C18 10 μ m,250 $\times$ 30;流速:50ml/min;运行时间:18min;在210nm下检测;在3min运行时间后注入;流动相:水+0.1%甲酸(A),甲醇(B);梯度:至4.25min 40%B、4.50min 60%B、11.50min 80%B、12.00-14.50min 100%B、14.75-18.00min 40%B。

[0445] 方法5b(制备型HPLC):按照方法5a,但是使用以下流动相:水(A),甲醇(B);梯度:至4.25min 50%B、4.50min 70%B、11.50min 90%B、12.00-14.50min 100%B、14.75-18.00min 50%B。

[0446] 方法6a(制备型HPLC):柱:Reposil C18 10 μ m,250 $\times$ 30,流速:50ml/min,运行时间:38min,在210nm下检测,流动相:乙腈(A),水(B);梯度:3min 10%A、27min 95%A、34min 95%A、34-38min 10%A。

[0447] 方法6b(制备型HPLC):按照方法6a,但是流动相B为0.1%甲酸水溶液。

[0448] 方法7a(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm $\times$ 30mm。流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:甲醇;流速:50ml/min;程序:0-4.25min:60%A/40%B;4.25-4.50min:梯度至60%B;4.50min-17min梯度至100%B;17min-19.50min 100%B;19.50min-19.75min梯度至40%B;19.75-22min(终止):60%A/40%B。

[0449] 方法7b(制备型HPLC):按照方法7a,但是使用以下梯度:0-7.25min:60%A/40%B;7.25-7.50min:梯度至60%B;7.50min-20min梯度至100%B;20min-32.50min 100%B;32.50min-32.75min梯度至40%B;32.75-35min(终止):60%A/40%B。

[0450] 方法7c(制备型HPLC):类似于方法7a,但是使用纯水作为流动相A。

[0451] 方法8(制备型HPLC):柱:Reposil C18,10 μ m,250mm $\times$ 30mm。流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:乙腈;流速:50ml/min;程序:0-6min:90%A/10%B;6min-27min:梯度至95%B;27min-38min 95%B;38min-39min梯度至10%B;39min-43min(终止):60%A/40%B。梯度的微小变化是可能的。

[0452] 方法9(制备型HPLC):柱:Grom-Sil 1200DS-4HE,10 μ m,SNo.3331,250mm $\times$ 30mm。流动相A:0.1%TFA水溶液,流动相B:乙腈;流速:50ml/min;程序:0-1min:10%B;1-25min:梯度至95%B;25-39min:95%B;39-45min:10%B。

[0453] 方法10(GC-MS):仪器: Micromass GCT, GC6890; 柱: Restek RTX-35, 15m×200μm×0.33μm; 恒定氦气流速: 0.88ml/min; 柱温: 70℃; 入口温度: 250℃; 梯度: 70℃, 30℃/min→310℃(保持3min)。

[0454] 方法11(LC-MS): 仪器: Waters ACQUITY SQD UPLC系统; 柱: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8μ 30×2mm; 流动相A: 1l水+0.25ml 99%的甲酸, 流动相B: 1l乙腈+0.25ml 99%的甲酸; 梯度: 0.0min 90%A→1.2min 5%A→2.0min 5%A; 柱温: 50℃; 流速: 0.60ml/min; UV检测: 208-400nm。

[0455] 方法12(手性分析型HPLC): 固定相: Daicel Chiralpak AD-H5μm, 柱: 250mm×4.6mm; 温度: 30℃; UV检测: 220nm。流动相: 异己烷/2-丙醇95:5(v/v); 流速: 1ml/min。

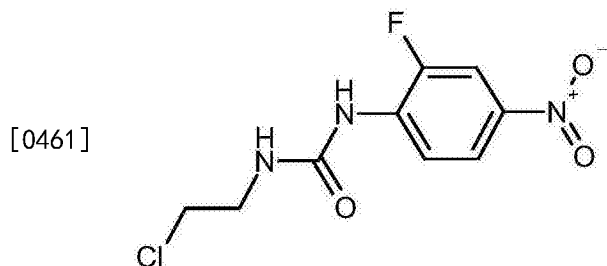
[0456] 方法13(制备型HPLC): 柱: Kromasil C18 5μm, 250×20mm, 流动相: 甲醇(B)/水+0.1%TFA(A), 梯度: 0-4.25min 60%A、4.5min 40%A、11.5min 20%A、12min 0%A、14.5min 0%A、14.75min 60%A、18min 60%A, 流速: 25ml/min, 检测: 210nm。

[0457] 方法14(制备型HPLC): 按照方法8, 但是使用Chromatorex C18 5μm, 250×20mm柱。

[0458] 起始原料和中间体:

[0459] 实施例1A

[0460] 1-(2-氯乙基)-3-(2-氟-4-硝基苯基)脲



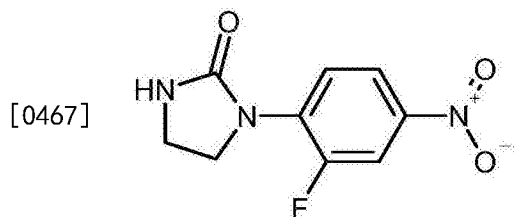
[0462] 将5ml 2-氯乙基异氰酸酯加入在44.2ml 1,2-二甲氧基乙烷中的10g(64mmol)2-氟-4-硝基苯胺中。将该混合物加热回流1.5h, 再加入2ml 2-氯乙基异氰酸酯, 然后将混合物再加热回流1.5h。再加入1.6ml 2-氯乙基异氰酸酯。因此, 共加入8.79g(83mmol)2-氯乙基异氰酸酯。加热回流1.5h后, 将混合物冷却并过滤, 并将滤液减压浓缩。然后将残余物与甲苯共同蒸发, 然后加入水, 用乙酸乙酯萃取混合物并浓缩有机萃取液。残余物用乙醚搅拌并抽吸滤出。得到10.16g(理论值的61%)标题化合物。

[0463] LC-MS(方法1): $R_t = 1.01\text{min}$; $m/z = 262(M+H)^+$ 。

[0464] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.47(\text{m}, 2\text{H}), 3.70(\text{m}, 2\text{H}), 7.20(\text{m}, 1\text{H}), 7.20(\text{t}, 1\text{H}), 8.08(\text{dd}, 1\text{H}), 8.12(\text{dd}, 1\text{H}), 8.48(\text{t}, 1\text{H}), 9.18(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0465] 实施例2A

[0466] 1-(2-氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



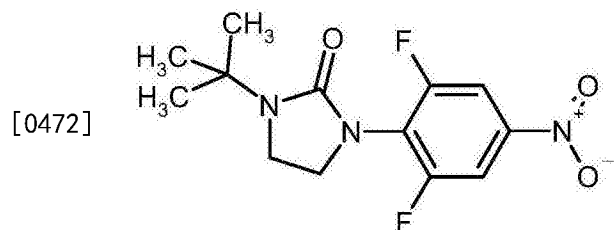
[0468] 将10g(38.2mmol)来自实施例1A的1-(2-氯乙基)-3-(2-氟-4-硝基苯基)脲溶于

84.5ml二噁烷中,在氩保护气氛下加入2.45g(61.2mmol)于石蜡中的60%氢化钠并将混合物在20℃下搅拌2h。然后向该反应混合物中加入800ml水并将所形成的固体抽吸滤出。将固体用水洗涤并随后在高真空下干燥。得到8.69g(定量收率)目标化合物。

[0469] LC-MS(方法1): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=226(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0470] 实施例3A

[0471] 1-叔丁基-3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



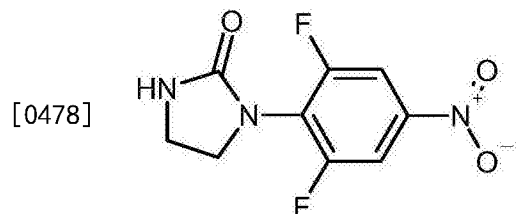
[0473] 在0℃下,在105ml四氢呋喃中,将4.20g(29.5mmol)1-叔丁基咪唑烷-2-酮加入2.71g(67.9mmol)于石蜡中的60%氢化钠中,然后将该混合物在RT下搅拌20min。在0℃下,加入在7ml四氢呋喃中的5.23g(29.5mmol)1,2,3-三氟-5-硝基苯并将混合物在此温度下再搅拌20min。用水淬灭反应混合物,然后用乙酸乙酯萃取并将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并减压干燥。得到10.9g(理论值的75%,纯度75%)目标化合物。

[0474] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=300(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0475] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.34(\text{s}, 9\text{H}), 3.55-3.62(\text{m}, 2\text{H}), 3.65-3.72(\text{m}, 2\text{H}), 8.11-8.18(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[0476] 实施例4A

[0477] 1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



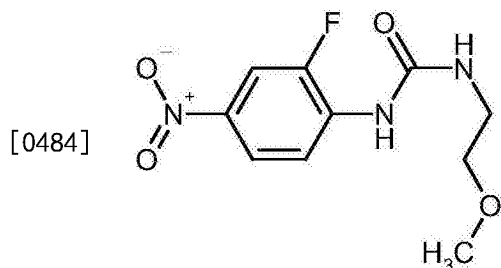
[0479] 将在100ml半浓缩的盐酸水溶液中的10.9g(27.3mmol,纯度75%)来自实施例3A的1-叔丁基-3-(2,6-二氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮在80℃下搅拌5h。用氢氧化钠水溶液中和该反应混合物并用二氯甲烷萃取三次,将合并的有机相用硫酸钠干燥并过滤,并减压除去溶剂。将残余物通过硅胶色谱法用二氯甲烷/甲醇混合物(首先100:1,然后50:1)纯化。在适当流分的浓缩和减压干燥后,得到3.87g(理论值的58%)目标化合物。

[0480] LC-MS(方法4): $R_t=1.43\text{min}$; $m/z=244(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0481] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.48-3.55(\text{m}, 2\text{H}), 3.81-3.88(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{br. s}, 1\text{H}), 8.12-8.19(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[0482] 实施例5A

[0483] 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲



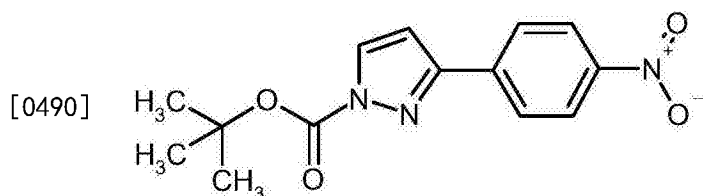
[0485] 将25.14g(96mmol)来自实施例1A的1-(2-氯乙基)-3-(2-氟-4-硝基苯基)脲溶于150ml甲醇和37ml DMF中并过滤,在氩气气氛下,加入在62.5ml甲醇中的8.3g(153.7mmol)甲醇钠溶液并将该混合物在搅拌下加热回流2h。在20℃下,然后加入300ml水,搅拌混合物并将固体抽吸滤出。然后首先用150ml甲醇/水混合物(1:1),然后用100ml水且最后用100ml乙醇洗涤固体并在高真空中干燥。得到17.9g(理论值的72%)目标化合物。

[0486] LC-MS(方法3): $R_t=0.82\text{min}$; $m/z=258(M+H)^+$ 。

[0487] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.12\text{--}3.20(\text{m}, 2\text{H}), 3.28\text{--}3.35(\text{m}, 2\text{H}), 3.52(\text{s}, 3\text{H}), 6.88(\text{t}, 1\text{H}), 7.08(\text{br. m}, 1\text{H}), 7.26(\text{br. m}, 1\text{H}), 7.91(\text{dd}, 1\text{H}), 7.95(\text{dd}, 1\text{H})$ 。

[0488] 实施例6A

[0489] 3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯



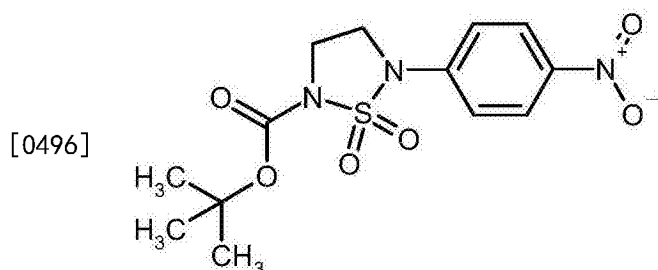
[0491] 将在70.4ml THF中的5g(26.43mmol)3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑、7.5g(34.4mmol)碳酸二叔丁酯、1.13g(9.25mmol)4-二甲基氨基吡啶和3.21g(31.72mmol)三乙胺在20℃下搅拌4h。加入水和乙酸乙酯后,分离出有机相,用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥并过滤后,减压浓缩。在高真空中干燥残余物,以定量收率得到8.05g的目标化合物。

[0492] LC-MS(方法3): $R_t=1.16\text{min}$; $m/z=290(M+H)^+$ 。

[0493] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.62(\text{s}, 9\text{H}), 7.28(\text{d}, 1\text{H}), 8.19(\text{d}, 2\text{H}), 8.34(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0494] 实施例7A

[0495] 5-(4-硝基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物



[0497] 以类似于文献(参见Nicolaou, K.C.等人, Chem. Eur. J. (2004), 10, 5581-5606的实施例132)的方法由2g(11mmol)2-[(4-硝基苯基)氨基]乙醇和7.4g(26mmol)1-(叔丁氧基羰基)-3,3,3-三乙基二氮杂噻烷-3-鎓-1-酰胺2,2-二氧化物(1-(tert-butoxycarbonyl)-3,

3,3-triethyldiazathian-3-ium-1-ide 2,2-dioxide)来制备。

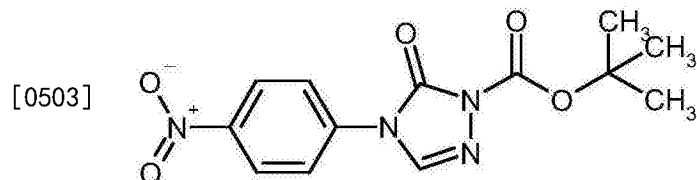
[0498] 产量:1.2g(理论值的29%)

[0499] LC-MS(方法3): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=361(M+NH_4)^+$ 。

[0500] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.50(\text{s}, 9\text{H}), 4.00-4.06(\text{m}, 4\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 8.35(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[0501] 实施例8A

[0502] 4-(4-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁基酯



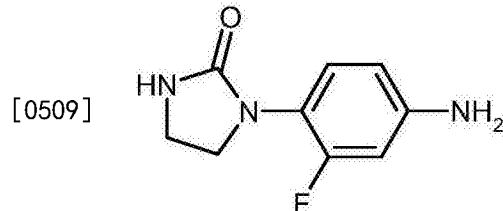
[0504] 将在61.4ml THF中的4.75g(23mmol)4-(4-硝基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(制备:W0 2000037463,第18页)、6.54g(30mmol)碳酸二叔丁酯、0.99g(8.1mmol)4-二甲基氨基吡啶和2.8g(27.7mmol)三乙胺在20℃下搅拌4h。加入水后,将所形成的固体抽吸滤出,先用水洗涤,然后用乙醚洗涤并在高真空下干燥。以定量收率得到7.2g的目标化合物。

[0505] LC-MS(方法3): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=307(M+H)^+$ 。

[0506] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.59(\text{s}, 9\text{H}), 8.0(\text{d}, 2\text{H}), 8.4(\text{d}, 2\text{H}), 8.78(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0507] 实施例9A

[0508] 1-(4-氨基-2-氟苯基)咪唑烷-2-酮

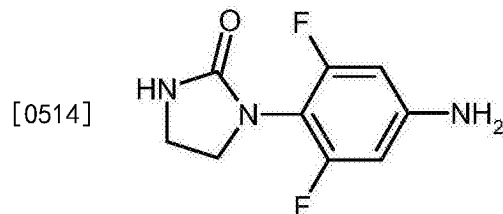


[0510] 将8.6g(38.2mmol)来自实施例2A的1-(2-氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮溶于152ml THF和84ml DMF中,加入0.813g 10%钯碳并将混合物在20℃和标准压力下氢化24h。将催化剂经硅藻土滤出并将滤液减压浓缩,以定量收率得到7.71g的目标化合物。

[0511] LC-MS(方法3): $R_t=0.34\text{min}$; $m/z=195(M+H)^+$ 。

[0512] 实施例10A

[0513] 1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑烷-2-酮



[0515] 将4.29g(17.6mmol)来自实施例4A的1-(2,6-二氟-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮溶解于50ml乙醇中并在连续流动氢化装置(来自匈牙利布达佩斯Thales Nano的“H-Cube”)中在下列条件下氢化:10%钯碳筒(Thales THS01111),1bar氢气压力,温度20℃,流速1ml/min。

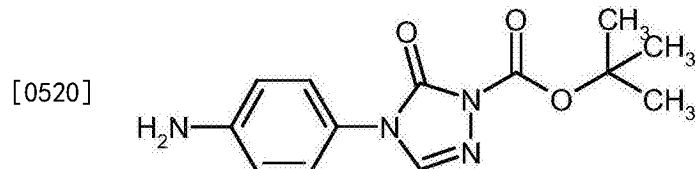
将洗出液减压浓缩并干燥。得到3.71g(理论值的99%)目标化合物。

[0516] LC-MS(方法4): $R_t=1.14\text{min}$; $m/z=214(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0517] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=3.35-3.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.52-3.59(\text{m}, 2\text{H}), 5.74(\text{s}, 2\text{H}), 6.18-6.26(\text{m}, 2\text{H}), 6.65(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0518] 实施例11A

[0519] 4-(4-氨基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁基酯



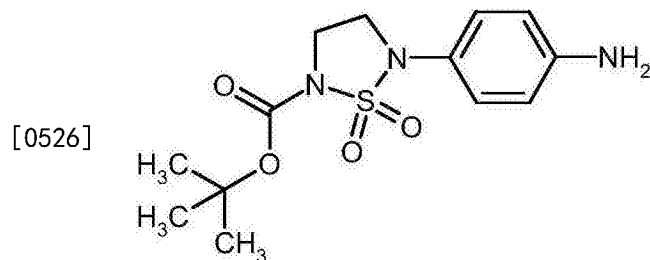
[0521] 将7.2g(23.51mmol)来自实施例8A的4-(4-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁基酯在94ml THF和52ml DMF中用0.5g10%钯碳在标准压力下在氢气气氛中氢化24h。随后滤出催化剂并将滤液减压浓缩。以定量收率得到6.74g的目标化合物。

[0522] LC-MS(方法3): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=361(\text{M}+\text{NH}_4)^+$ 。

[0523] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.52(\text{s}, 9\text{H}), 5.39(\text{s}, 2\text{H}), 6.6(\text{d}, 2\text{H}), 7.12(\text{d}, 2\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0524] 实施例12A

[0525] 5-(4-氨基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物



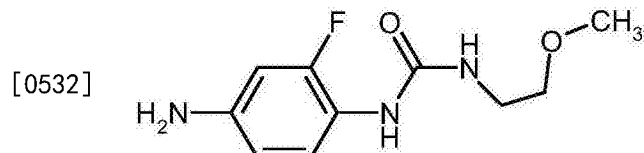
[0527] 将1.2g(3.5mmol)来自实施例7A的5-(4-硝基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物在20ml THF和10ml DMF中用0.074g10%钯碳在标准压力下在氢气气氛中氢化48h。随后滤出催化剂并将滤液减压浓缩。得到1.11g目标化合物,将其不经纯化而被进一步转化。

[0528] LC-MS(方法3): $R_t=0.86\text{min}$; $m/z=314(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0529] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.48(\text{s}, 9\text{H}), 3.68(\text{t}, 2\text{H}), 3.82(\text{t}, 2\text{H}), 5.3(\text{br.s}, 2\text{H}), 6.6(\text{d}, 2\text{H}), 7.02(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[0530] 实施例13A

[0531] 1-(4-氨基-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲



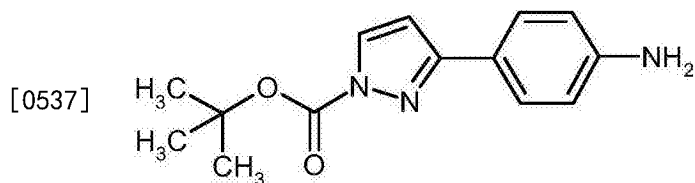
[0533] 将17.9g(69.6mmol)来自实施例5A的1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲溶于326ml THF和163ml DMF中,加入2.96g 5%钯碳并将该混合物在20℃下在标准压力下氢化24h。将催化剂经硅藻土抽吸滤出并将滤液减压浓缩,以定量收率得到18.34g的目标化

合物。

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =3.12-3.20(m, 2H), 3.09-3.20(m, 2H), 3.51(s, 3H), 4.42(br. m, 1H), 4.53(s, 2H), 6.25(dd, 1H), 6.34(dd, 1H), 6.5(t, 1H), 7.13-7.23(m, 1H)。

[0535] 实施例14A

[0536] 3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯



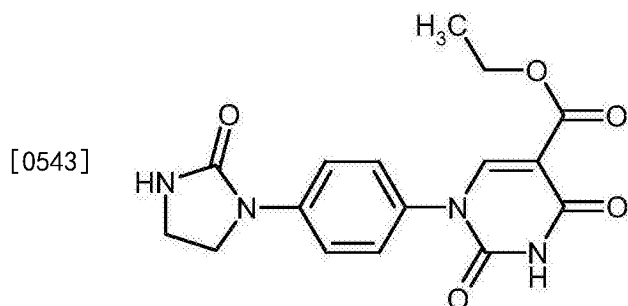
[0538] 将8.05g(27.83mmol)来自实施例6A的3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯溶于111ml THF和62ml DMF中,加入0.59g 10%钯碳并将该混合物在20℃下在标准压力下氢化24h。将催化剂经硅藻土抽吸滤出并将滤液减压浓缩,以定量收率得到8.82g的目标化合物。

[0539] LC-MS(方法3): R_t =0.91min; m/z =260($M+H$) $^+$ 。

[0540] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.6(s, 9H), 5.38(br. s, 2H), 6.50(d, 2H), 6.82(d, 1H), 7.54(d, 2H), 8.2(d, 1H)。

[0541] 实施例15A

[0542] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0544] 将15.96g(61.6mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备参见:Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)和12.0g(67.7mmol)1-(4-氨基苯基)咪唑烷-2-酮(制备参见:P. Stabile等人, Tetrahedron Letters 2010, 51(24), 3232-3235)在724ml乙醇中在搅拌下加热回流2h。将混合物冷却至20℃,加入6.91g(61.6mmol)叔丁醇钾并将该混合物在20℃下再搅拌18h。加入1000ml水并将混合物用1N盐酸水溶液酸化至pH 3。滤出所形成的固体,用水(200ml)、乙酸乙酯(100ml)和乙醚(100ml)洗涤并在高真空下干燥。得到13.54g(理论值的54%)标题化合物。

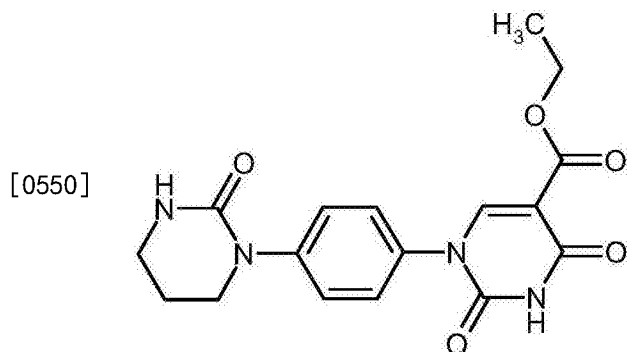
[0545] LC-MS(方法3): R_t =0.62min; m/z =345($M+H$) $^+$ 。

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.21(t, 3H), 3.44(m, 2H), 3.88(m, 2H), 4.19(q, 2H), 7.10(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.65(d, 2H), 8.23(s, 1H), 11.65(br. s, 1H)。

[0547] 类似于实施例15A,在每种情况中,由所提及的苯胺制备下列物质。在某些情况下,加入叔丁醇钾后,将反应混合物稍微加热(50℃)数小时以提高转化率。在某些情况下,通过用乙酸乙酯萃取经酸化的混合物,经硫酸钠干燥有机相并减压浓缩得到产物。

[0548] 实施例16A

[0549] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



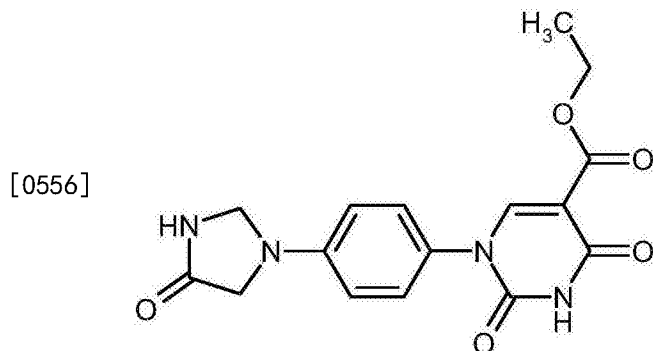
[0551] 以类似于实施例15A的方法由4.0g(20.92mmol)1-(4-氨基苯基)四氢嘧啶-2(1H)-酮(制备:参见WO 2007/053094,第57页)和4.93g(19.02mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯进行制备和纯化。产量:5.88g(理论值的68%,纯度:86%)。

[0552] LC-MS(方法2): $R_t=1.30\text{min}$; $m/z=359(M+H)^+$ 。

[0553] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.98(\text{m}, 2\text{H}), 3.22(\text{m}, 2\text{H}), 3.66(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 6.69(\text{s}, 1\text{H}), 7.38-7.45(\text{m}, 4\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 11.64(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0554] 实施例17A

[0555] 2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0557] 以类似于实施例15A的方法由4.91g(22.2mmol,纯度80%)1-(4-氨基苯基)咪唑烷-4-酮(制备:参见US 2004/0102494,实施例2;制备26)进行制备和纯化。收率:4.59g(理论值的46%,纯度:77%)。

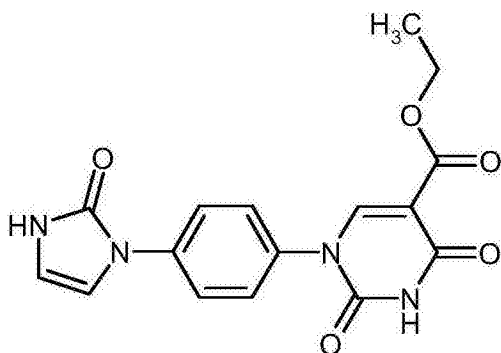
[0558] LC-MS(方法2): $R_t=1.25\text{min}$; $m/z=345(M+H)^+$ 。

[0559] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.78(\text{s}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.70(\text{s}, 2\text{H}), 6.63(\text{d}, 2\text{H}), 7.31(\text{d}, 2\text{H}), 8.18(\text{s}, 1\text{H}), 8.71(\text{s}, 1\text{H}), 11.60(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0560] 实施例18A

[0561] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0562]



[0563] 以类似于实施例15A的方法由4g(22.8mmol)1-(4-氨基苯基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(UkrOrgSynthesis Building Blocks,Cat.No.BBV-057991)进行制备和纯化。收率:1.68g(理论值的20%,纯度:93%)。

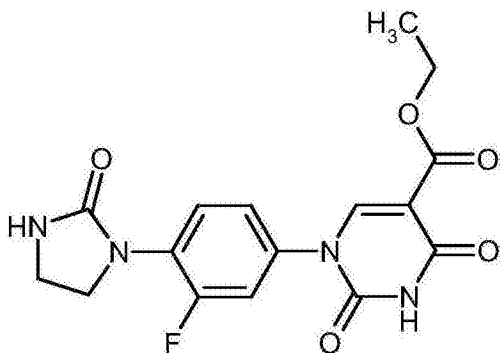
[0564] LC-MS(方法2) $R_t=1.93\text{min}$; $m/z=389(M+H)^+$ 。

[0565] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 4.12(\text{q}, 2\text{H}), 6.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.47(\text{d}, 2\text{H}), 7.82(\text{d}, 2\text{H}), 8.18(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0566] 实施例19A

[0567] 1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0568]



[0569] 以类似于实施例15A的方法由4g(20.5mmol)1-(4-氨基-2-氟苯基)咪唑烷-2-酮(实施例9A)进行制备和纯化。收率:3.96g(理论值的53%)。

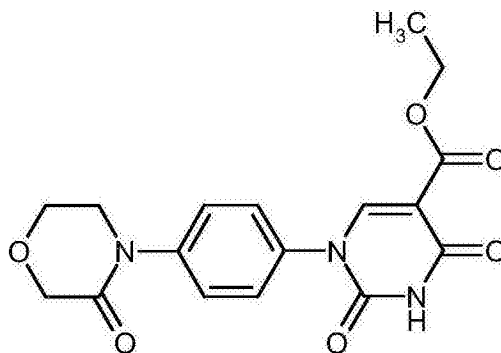
[0570] LC-MS(方法3) $R_t=0.62\text{min}$; $m/z=363(M+H)^+$ 。

[0571] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 3.44(\text{m}, 2\text{H}), 3.83(\text{m}, 2\text{H}), 4.09(\text{q}, 2\text{H}), 6.93(\text{s}, 1\text{H}), 7.15(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{dd}, 1\text{H}), 7.50(\text{t}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0572] 实施例20A

[0573] 2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0574]



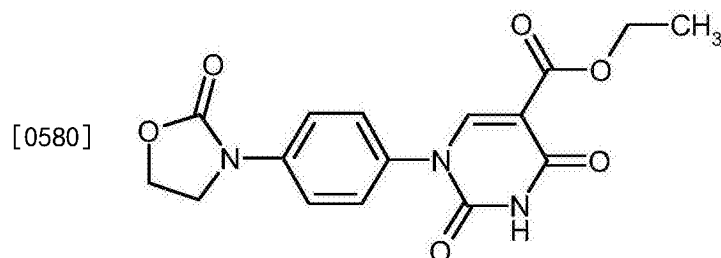
[0575] 以类似于实施例15A的方法由1g(5.2mmol)4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮(WO 2005/026135,第7页)进行制备和纯化。收率:1.72g(理论值的43%)。

[0576] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=406(M+H)^+$ 。

[0577] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.78(\text{m}, 2\text{H}), 4.00(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.22(\text{s}, 2\text{H}), 7.5-7.6(\text{m}, 4\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0578] 实施例21A

[0579] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



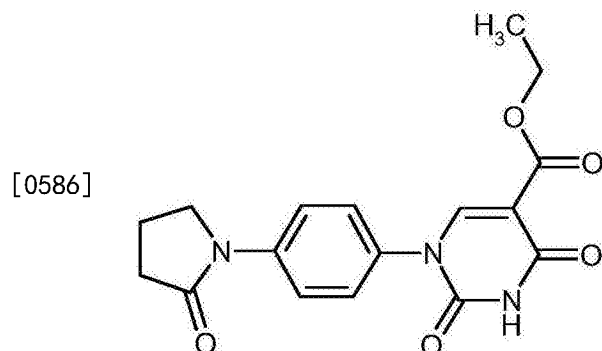
[0581] 将在170ml乙醇中的3.02g(17mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(制备:参见WO2010/019903,第222页,方法38;或Farmaco Sci.Ed.(1969),179)和4.0g(15.4mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备参见:Senda,Shi geo;Hirota,Kosaku;Notani,Jiyoji,Chemical&Pharmaceutical Bulletin(1972),20(7),1380-8)加热回流2h。冷却至RT后,加入1.73g(15.4mmol)叔丁醇钾并将混合物先在RT下搅拌过夜,然后在50℃下搅拌5h。将反应混合物倒入1.41 1N盐酸水溶液中并通过过滤分离所形成的固体。将该固体用乙醚搅拌,然后在高真空下干燥。得到4.2g(理论值的66%,纯度92%)标题化合物。

[0582] LC-MS(方法3): $R_t=0.59\text{min}$; $m/z=346(M+H)^+$ 。

[0583] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.06-4.14(\text{m}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.43-4.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.26(\text{s}, 1\text{H}), 11.69(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0584] 实施例22A

[0585] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



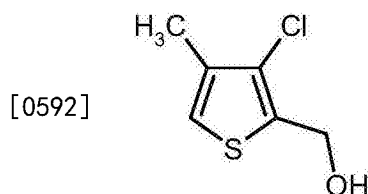
[0587] 以类似于实施例15A的方法由1g(5.68mmol)1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-酮(Justus Liebig's Ann.Chem.(1955),596)进行制备和纯化。收率:0.58g(理论值的28%)。

[0588] LC-MS(方法3): $R_t=0.69\text{min}$; $m/z=344(M+H)^+$ 。

[0589] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 2.08(\text{m}, 2\text{H}), 3.43(\text{m}, 2\text{H}), 3.85(\text{m}, 2\text{H}), 4.11(\text{q}, 2\text{H}), 7.36(\text{d}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0590] 实施例23A

[0591] (3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲醇

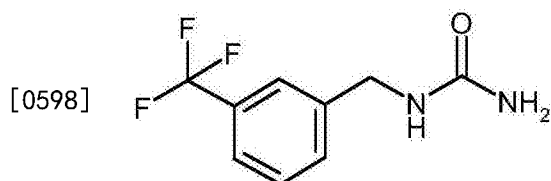


[0593] 在RT下且在氩气下,将200mg(1.13mmol)3-氯-4-甲基噻吩-2-甲酸每次少量加入3.40ml(3.40mmol)1M硼烷/四氢呋喃复合物中,且将该反应混合物在RT下搅拌1h。然后小心加入1N盐酸水溶液,直到气体不再逸出。通过制备型HPLC(方法7a)分离全部混合物。得到115mg(理论值的62%)标题化合物。

[0594] GC-MS(方法10): $R_t=4.00\text{min}$; $EI^+ : m/z = 162(M)^+$ [0595] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6) : \delta[\text{ppm}] = 2.12(\text{s}, 3\text{H}), 4.58(\text{d}, 2\text{H}), 5.57(\text{t}, 1\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0596] 实施例24A

[0597] 1-[3-(三氟甲基)苄基]脲

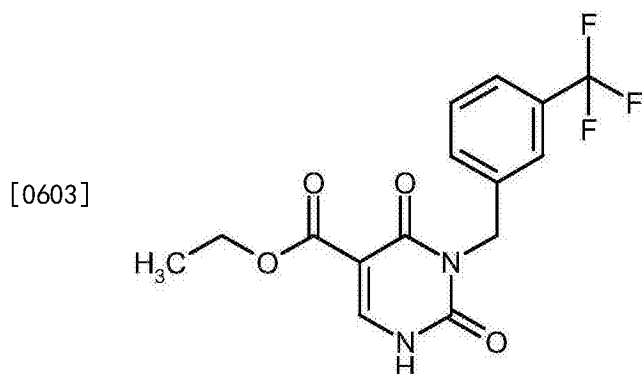


[0599] 将3.9g(39.5mmol)浓盐酸滴加到在124ml水中的54g(308mmol)3-(三氟甲基)苄胺和74g(1.23mol)尿素中,并将该混合物加热回流3h。然后将混合物冷却至20℃并通过抽吸滤出所形成的固体。将固体用水洗涤,然后减压干燥。得到66.6g(理论值的95%)目标化合物。

[0600] LC-MS(方法3): $R_t=0.73\text{min}$; $m/z = 219(M+H)^+$ 。

[0601] 实施例25A

[0602] 2,4-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



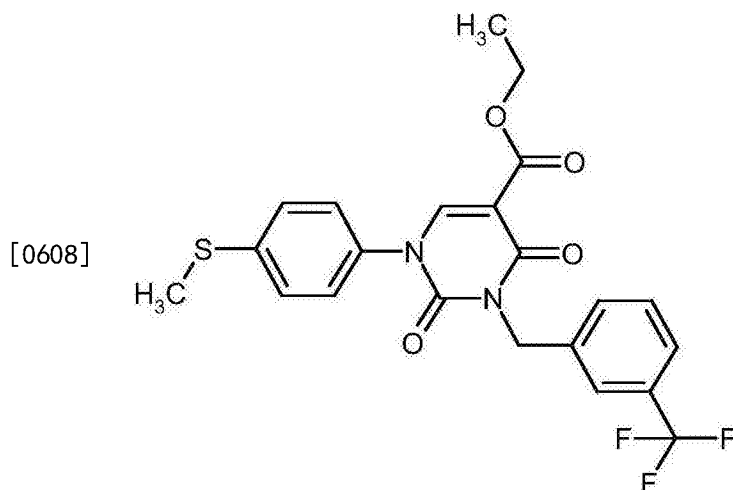
[0604] 将来自实施例24A的66.66g(305.5mmol)1-[3-(三氟甲基)苄基]脲和66.1g(305.5mmol)(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯的混合物在120℃下搅拌24h。冷却该混合物,然后加入611ml乙醇和20.8g(305.5mmol)乙醇钠,并将该混合物在20℃下搅拌24h。然后再加入6g乙醇钠,并将混合物再搅拌24h。将混合物减压浓缩,加入305ml水和305g冰,用盐酸将

pH调节至1,并用乙酸乙酯萃取该混合物。将有机相用硫酸钠干燥,减压浓缩并在高真空下干燥。将残余物与乙醚搅拌十次并将液体轻轻倒出。在高真空下干燥残余物,得到47.8g(理论值的39%,纯度84%)目标化合物。

[0605] LC-MS(方法2): $R_t=1.96\text{min}$; $m/z=343(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0606] 实施例26A

[0607] 1-[4-(甲基硫烷基)苯基]-2,4-二氧化-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



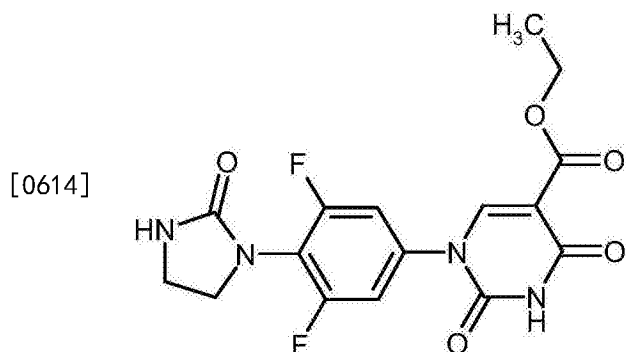
[0609] 将在80ml二氯乙烷中的来自实施例25A的800mg(2.34mmol)2,4-二氧化-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、785.4mg(4.68mmol)4-(甲硫基)苯基硼酸、424.5mg(2.34mmol)无水乙酸铜(II)、185mg(2.34mmol)吡啶、237mg(2.34mmol)三乙胺和1.4g分子筛(**3 Å**)在20℃下搅拌,并在空气中暴露一天。随后将混合物过滤并将滤液减压浓缩。通过制备型HPLC(方法6b)纯化,得到583mg(理论值的40%)目标化合物。

[0610] LC-MS(方法3): $R_t=1.24\text{min}$; $m/z=465(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.25(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.38(\text{d}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.55(\text{t}, 1\text{H}), 7.60-7.68(\text{m}, 2\text{H}), 7.71(\text{s}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0612] 实施例27A

[0613] 1-[3,5-二氟-4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0615] 将在250ml乙醇中的来自实施例10A的3.70g(17.4mmol)1-(4-氨基-2,6-二氟苯基)咪唑烷-2-酮和4.09g(15.8mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加热回流3.25h。冷却至RT后,加入1.77g(15.8mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在50℃下搅

拌过夜。然后用水稀释混合物并用1N盐酸水溶液酸化混合物。将所形成的固体滤出并减压干燥。得到3.27g(理论值的39%,纯度79%)目标化合物。

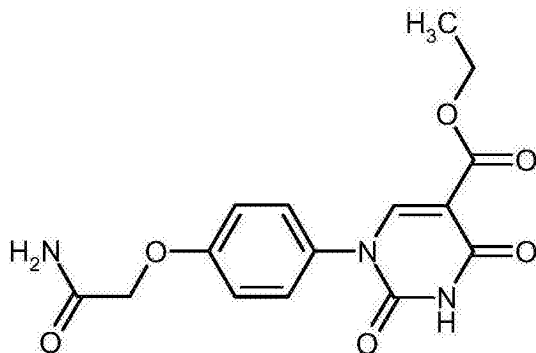
[0616] LC-MS(方法4): $R_t=1.33\text{min}$; $m/z=381(M+H)^+$ 。

[0617] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.46\text{--}3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72\text{--}3.79(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.47\text{--}7.53(\text{m}, 2\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H}), 11.79(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0618] 实施例28A

[0619] 1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0620]



[0621] 在搅拌下,将在50ml乙醇中的1g(6.02mmol)2-(4-氨基苯氧基)乙酰胺和1.34g(5.47mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加热回流2h。冷却至20℃后,将20ml乙醇和0.614g(5.47mmol)叔丁醇钾加入到该悬浮液中并将混合物在20℃搅拌18h。加入300ml水,并将混合物用1N盐酸水溶液轻度酸化,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。得到0.98g(理论值的44%,纯度90%)标题化合物。

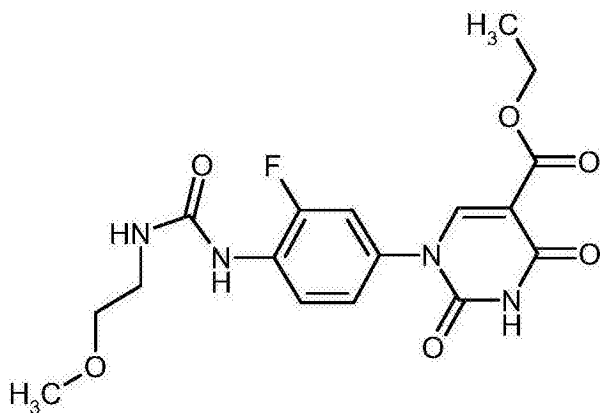
[0622] LC-MS(方法3): $R_t=0.53\text{min}$; $m/z=334(M+H)^+$ 。

[0623] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.38\text{--}7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.54(\text{br.s}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 11.63(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0624] 实施例29A

[0625] 1-(3-氟-4-[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]氨基)苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0626]



[0627] 在搅拌下,将在188ml乙醇中的4g(17.6mmol)1-(4-氨基-2-氟苯基)-3-(2-甲氧基乙基)脲(实施例13A)和4.15g(16mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯

加热回流2h。冷却至20℃后,将1.8g(16mmol)叔丁醇钾加入到该悬浮液中,并将混合物在20℃下搅拌4h。加入1l水,并将混合物用1N盐酸水溶液轻度酸化。将固体滤出,用50ml乙酸乙酯洗涤并在高真空下干燥。得到4.73g(理论值的66%)标题化合物。

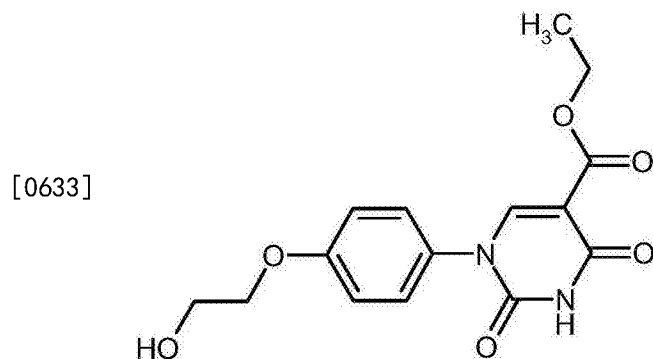
[0628] LC-MS(方法3): $R_t=0.74\text{min}$; $m/z=394(M+H)^+$ 。

[0629] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 3.1-3.23(\text{m}, 4\text{H}), 3.51(\text{s}, 3\text{H}), 4.15(\text{q}, 2\text{H}), 5.80-5.88(\text{br. t}, 1\text{H}), 6.78-6.85(\text{m}, 1\text{H}), 7.1(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{m}, 2\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0630] 以类似于实施例29A的方法制备以下物质:

[0631] 实施例30A

[0632] 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



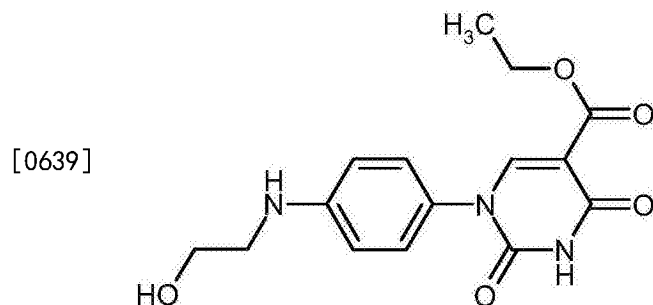
[0634] 以类似于实施例29A的方法由1.88g(12.27mmol)2-(4-氨基苯氧基)乙醇和2.89g(11.16mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯进行制备和纯化。收率:2.15g(理论值的55%)。

[0635] LC-MS(方法3): $R_t=0.59\text{min}$; $m/z=321(M+H)^+$ 。

[0636] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 3.68-3.78(\text{m}, 2\text{H}), 4.01(\text{m}, 2\text{H}), 4.15(\text{q}, 2\text{H}), 4.9(\text{t}, 1\text{H}), 7.02(\text{d}, 2\text{H}), 7.38(\text{d}, 2\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 11.62(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0637] 实施例31A

[0638] 1-[4-[(2-羟基乙基)氨基]苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0640] 以类似于实施例29A的方法由1.88g(12.35mmol)2-[(4-氨基苯基)氨基]乙醇进行制备和纯化。收率:2.15g(理论值的55%)。

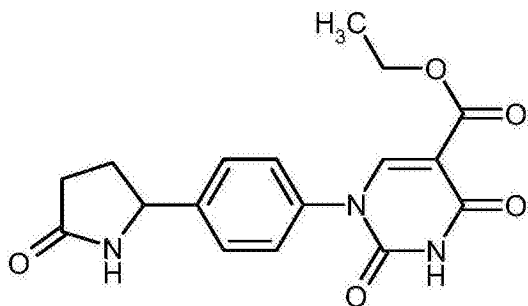
[0641] LC-MS(方法1): $R_t=0.68\text{min}$; $m/z=320(M+H)^+$ 。

[0642] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 3.05-3.16(\text{m}, 2\text{H}), 3.54(\text{m}, 2\text{H}), 4.12(\text{q}, 2\text{H}), 5.9(\text{t}, 1\text{H}), 6.60(\text{d}, 2\text{H}), 7.10(\text{d}, 2\text{H}), 8.12(\text{s}, 1\text{H}), 11.5(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0643] 实施例32A

[0644] 2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代吡咯烷-2-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0645]



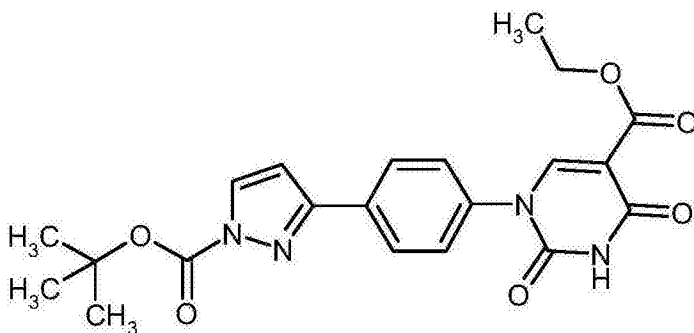
[0646] 以类似于实施例29A的方法由1g(5.68mmol)5-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-酮(Liebigs Ann.Chem.(1955),596,158)进行制备和纯化。收率:2.16g(理论值的82%,纯度:74%)。

[0647] LC-MS(方法1): $R_t=0.71\text{min}$; $m/z=344(M+H)^+$ 。

[0648] 实施例33A

[0649] 1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0650]



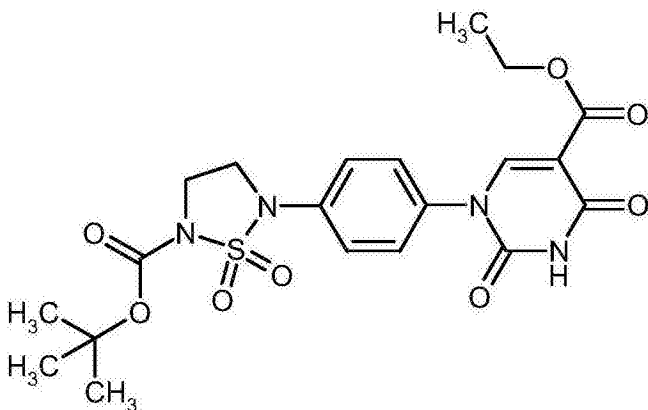
[0651] 以类似于实施例29A的方法由4.41g(17mmol)3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁基酯(实施例14A)进行制备和纯化。收率:1.97g(理论值的13%,纯度:48%)。

[0652] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=427(M+H)^+$ 。

[0653] 实施例34A

[0654] 1-{4-[5-(叔丁氧基羰基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0655]



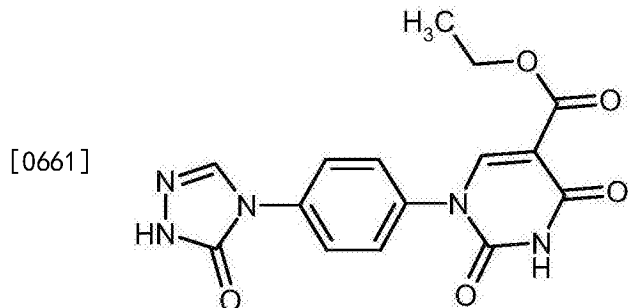
[0656] 以类似于实施例29A的方法由1.11g(3.54mmol)5-(4-氨基苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-甲酸叔丁基酯1,1-二氧化物(实施例12A)进行制备和纯化。收率:1.2g(理论值的33%,纯度:79%)。

[0657] LC-MS(方法1): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=481(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0658] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.50(\text{s}, 9\text{H}), 3.90-4.00(\text{m}, 4\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 2\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0659] 实施例35A

[0660] 2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

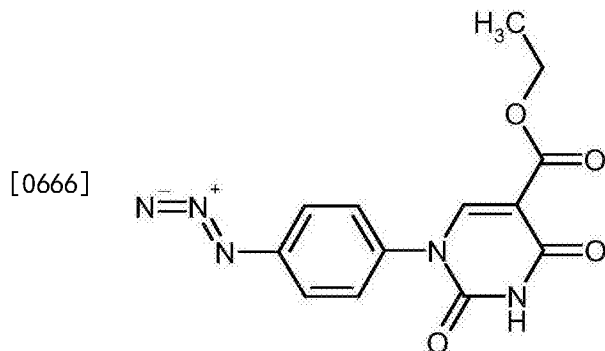


[0662] 以类似于实施例29A的方法由3.37g(12.2mmol)4-(4-氨基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-甲酸叔丁基酯(实施例11A)进行制备和纯化。收率:1.66g(理论值的40%,纯度:72%)。

[0663] LC-MS(方法3): $R_t=0.5\text{min}$; $m/z=344(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0664] 实施例36A

[0665] 1-(4-叠氮基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0667] 以类似于实施例29A的方法由4g(23.5mmol)4-叠氮基苯胺进行制备和纯化。收率:7.90g(理论值的100%,纯度:90%)。

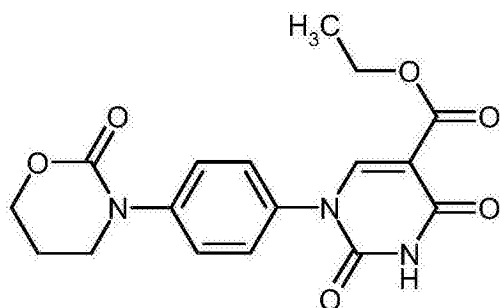
[0668] LC-MS(方法3): $R_t=0.80\text{min}$; $m/z=302(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0669] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 7.26(\text{d}, 2\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0670] 实施例37A

[0671] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0672]



[0673] 以类似于实施例29A的方法由2.16g(11.24mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁嗪烷-2-酮(WO 2009/064835,第85页)进行制备和纯化。收率:2.06g(理论值的41%,纯度:80%)。

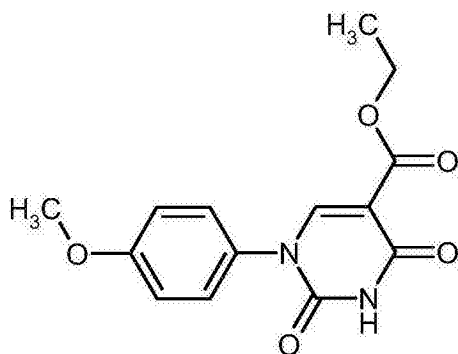
[0674] LC-MS(方法1): $R_t=0.68\text{min}$; $m/z=360(M+H)^+$ 。

[0675] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 2.08-2.17(\text{m}, 2\text{H}), 3.67-3.72(\text{m}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.33-4.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.50(\text{s}, 4\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0676] 实施例38A

[0677] 1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0678]



[0679] 将在30ml甲苯中的5.00g(17.0mmol){[(4-甲氧基苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯(按照Bioorg. Med. Chem. Lett., 16(4)1010-1013;2006制备)和2.65g(18.8mmol)异氰酸氯磺酰基酯在微波装置(CEM Discover, 初始辐照功率200W, 目标温度120℃)中搅拌45min。浓缩后, 将粗混合物通过硅胶色谱法用二氯甲烷/甲醇混合物(甲醇含量逐渐增加, 50:1-30:1-10:1)分离。在适当流分的减压浓缩和干燥后, 得到1.14g(理论值的23%)目标化合物。

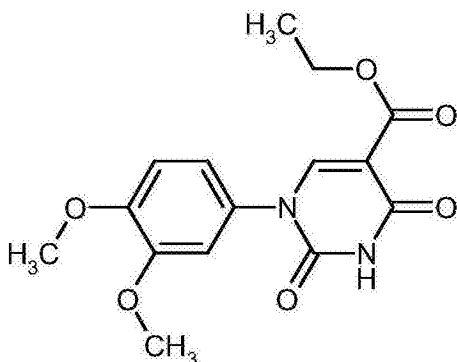
[0680] LC-MS(方法1): $R_t=0.86\text{min}$; $m/z=291(M+H)^+$ 。

[0681] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.01-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.38-7.44(\text{m}, 2\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H}), 11.63(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0682] 实施例39A

[0683] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0684]



[0685] 将在20ml乙醇中的1g(6.53mmol)3,4-二甲氧基苯胺和1.54g(5.9mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯加热回流1h,然后减压浓缩。将0.5g所得残余物在40ml乙醇中在20℃下与0.153g叔丁醇钾搅拌2h,加入100ml水,并用1N盐酸水溶液酸化混合物并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩并在高真空下干燥。得到262mg(理论值的60%)目标化合物。

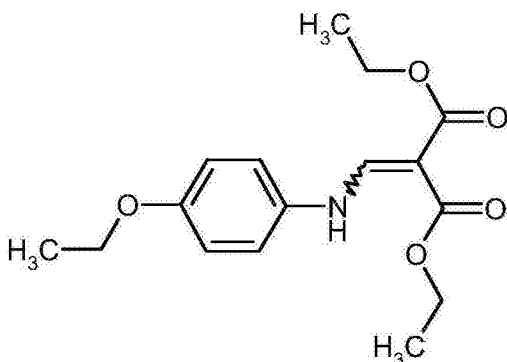
[0686] LC-MS(方法1): $R_t=0.78\text{min}$; $m/z=321(M+H)^+$ 。

[0687] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 6.98-7.08(\text{m}, 2\text{H}), 7.12(\text{d}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 11.61(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0688] 实施例40A

[0689] {[(4-乙氧基苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯

[0690]



[0691] 在搅拌下,将20g(145.8mmol)4-乙氧基苯胺和31.53g(145.8mmol)2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯加热回流18h。将反应物冷却至20℃并减压浓缩,并将残余物用乙酸乙酯吸收,加样至硅胶,减压浓缩,然后通过快速色谱法用环己烷/乙酸乙酯混合物(5:1)洗脱纯化。将含产物的流分合并并浓缩。得到41.8g(理论值的93%)标题化合物。

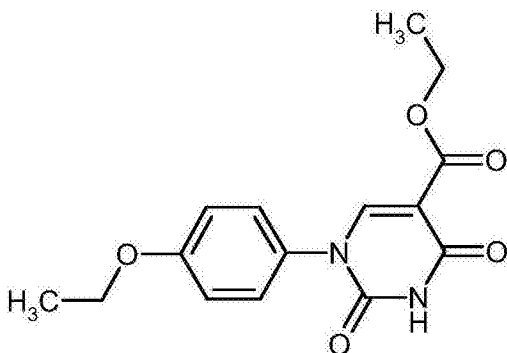
[0692] LC-MS(方法2): $R_t=2.4\text{min}$; $m/z=308(M+H)^+$ 。

[0693] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.19-1.28(\text{m}, 6\text{H}), 1.3(\text{t}, 3\text{H}), 4.0(\text{q}, 2\text{H}), 4.1(\text{q}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 7.92(\text{d}, 2\text{H}), 7.30(\text{d}, 2\text{H}), 8.3(\text{d}, 1\text{H}), 10.70(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0694] 实施例41A

[0695] 1-(4-乙氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0696]



[0697] 将21.19g异氰酸氯磺酰基酯加入在200ml甲苯中的41.83g(136.1mmol)来自实施例40A的{[(4-乙氧基苯基)氨基]亚甲基}丙二酸二乙酯中,并将该混合物在120℃下搅拌19h。将反应物冷却至20℃,减压浓缩,然后通过快速色谱法用乙酸乙酯/甲醇混合物(100:0,然后20:1)洗脱纯化。将含产物的流分合并并浓缩。得到15.23g(理论值的37%)标题化合物。

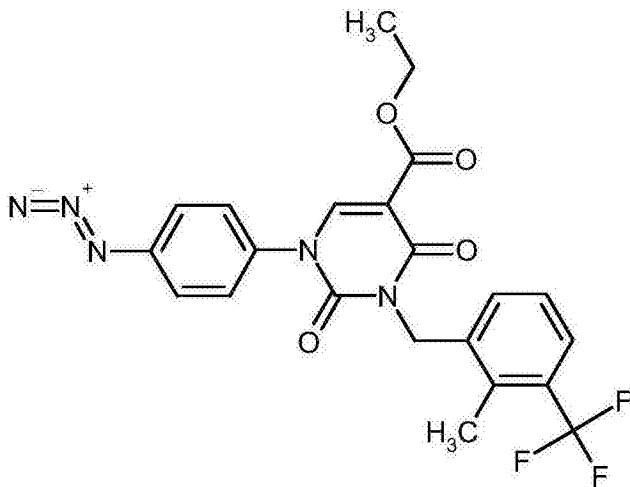
[0698] LC-MS(方法2): $R_t=1.74\text{min}$; $m/z=305(M+H)^+$ 。

[0699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.20(\text{t}, 3\text{H}), 1.32(\text{t}, 3\text{H}), 4.08(\text{q}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.01(\text{d}, 2\text{H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0700] 实施例42A

[0701] 1-(4-叠氮基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0702]



[0703] 以类似于实施例3的方法由7.9g(26.2mmol)来自实施例36A的1-(4-叠氮基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和6.6g(26.2mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:8.07g(理论值的61%,纯度:93%)。

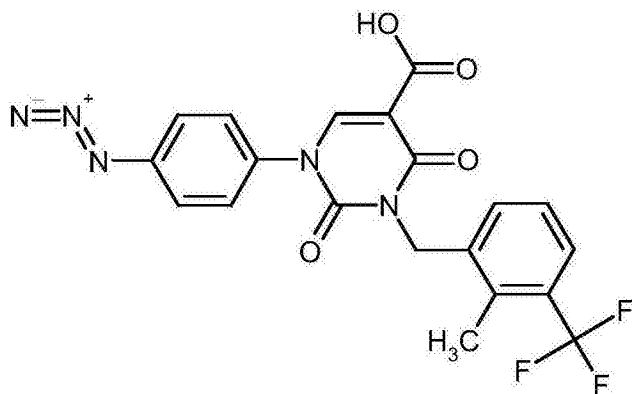
[0704] LC-MS(方法1): $R_t=1.42\text{min}$; $m/z=474(M+H)^+$ 。

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 1\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.28(\text{d}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.55-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0706] 实施例43A

[0707] 1-(4-叠氮基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0708]



[0709] 将于240ml冰乙酸/浓盐酸2:1中的8.07g(17mmol)来自实施例42A的1-(4-叠氮基苄基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在60℃下加热6h。用700ml水稀释该混合物。将所形成的固体抽吸滤出,用乙腈搅拌,再次抽吸滤出,然后在高真空下干燥。得到4.97g(理论值的62%,纯度94%)标题化合物。

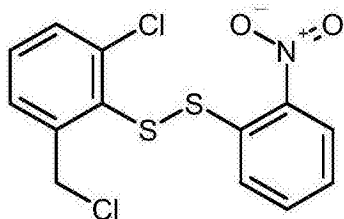
[0710] LC-MS(方法1): $R_t=1.37\text{min}$; $m/z=446(M+H)^+$ 。

[0711] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.29(\text{d}, 2\text{H}), 7.30-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.55-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0712] 实施例44A

[0713] 1-氯-3-(氯甲基)-2-[(2-硝基苄基)二硫烷基]苯

[0714]



[0715] 将在361ml甲苯中的30.66g(93.5mmol){3-氯-2-[(2-硝基苄基)二硫烷基]苄基}甲醇与23.37g(196.4mmol)亚硫酸氯和一滴DMF一起加热回流4h。在加入另一摩尔当量的亚硫酸氯后,将混合物再加热回流4h,冷却至20℃后,减压浓缩。硅胶色谱法(流动相:二氯甲烷)得到5.75g比率为53:26的标题化合物和1,1'-二硫烷二基双[2-氯-6-(氯甲基)苯]二聚体的混合物。直接将混合物进行进一步反应。

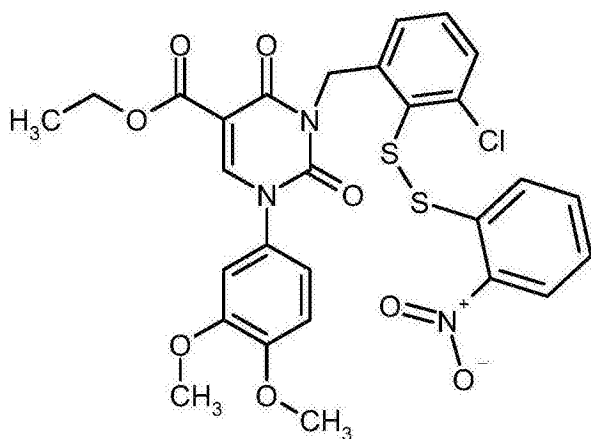
[0716] DCI-MS(NH_3): $m/z=363(M+\text{NH}_4)^+$ 。

[0717] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.98(\text{s}, 2\text{H}), 7.48(\text{t}, 1\text{H}), 7.52-7.65(\text{m}, 3\text{H}), 7.9(\text{t}, 1\text{H}), 8.18(\text{d}, 1\text{H}), 8.36(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0718] 实施例45A

[0719] 3-{3-氯-2-[(2-硝基苄基)二硫烷基]苄基}-1-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0720]



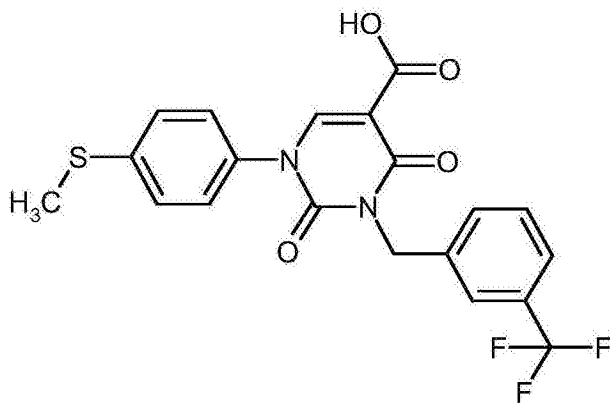
[0721] 将1.47g 1-氯-3-(氯甲基)-2-[(2-硝基苯基)二硫烷基]苯和来自实施例44A的1, 1'-二硫烷二基双[2-氯-6-(氯甲基)苯](3.25mmol, 纯度:76.7%)的混合物、1.8g(13mmol)碳酸钾和1.08g(6.51mmol)碘化钾加入1.04g(3.25mmol)在28.3ml乙腈中的来自实施例39A的1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯中,并将混合物在60℃下搅拌2h。将该混合物减压浓缩,将残余物用50ml水吸收并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物干燥,然后减压浓缩。得到2.33g标题化合物与3,3'-{二硫烷二基双[(3-氯苯-2,1-二基)亚甲基]}双[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸二乙酯]的混合物,其作为粗产物进行进一步反应。

[0722] LC-MS(方法1): $R_t=1.40\text{min}$ mit $m/z=630(M+H)^+$ 以及 $R_t=1.43\text{min}$ mit $m/z=951(M+H)^+$ 。

[0723] 实施例46A

[0724] 1-[4-(甲基硫烷基)苯基]-2,4-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[0725]



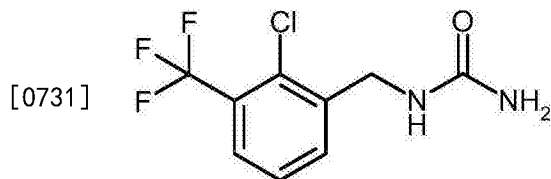
[0726] 在8.2ml冰乙酸和4.1ml浓盐酸的混合物中,将483.1mg(约0.944mmol)来自实施例26A的1-[4-(甲基硫烷基)苯基]-2,4-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在70℃下加热1.5h,然后将混合物冷却至RT,并用100ml水稀释。将所形成的固体滤出,用水洗涤并在高真空下干燥。得到383mg(理论值的85%,纯度92%)标题化合物。

[0727] LC-MS(方法1): $R_t=1.32\text{min}$; $m/z=437(M+H)^+$ 。

[0728] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.52(\text{s}, 3\text{H})$, $5.10(\text{s}, 2\text{H})$, $7.38(\text{d}, 2\text{H})$, $7.45(\text{d}, 2\text{H})$, $7.58(\text{t}, 1\text{H})$, $7.61\text{--}7.68(\text{m}, 2\text{H})$, $7.72(\text{s}, 1\text{H})$, $8.38(\text{s}, 1\text{H})$, $12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0729] 实施例47A

[0730] 1-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]脲



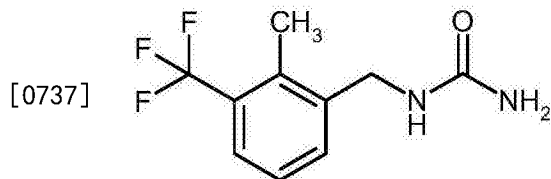
[0732] 在RT下,首先将4.00g(19.2mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛和23.0g(383.6mmol)尿素加入250ml乙酸中,然后加入2.50g(2.92ml,23.0mmol)三甲基氯硅烷。将该混合物在RT下搅拌1h,然后加入871mg(23.0mmol)硼氢化钠,并继续搅拌过夜。根据HPLC,因为该反应仍然不完全,再加入581mg(15.4mmol)硼氢化钠,并将反应物在RT下再搅拌2h。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩至约100ml的残余体积,然后倒入600ml冰/水混合物中。通过过滤分离所形成的固体,用水洗涤两次并用乙醚洗涤两次,然后在高真空下干燥。得到3.91g(理论值的79%)标题化合物。

[0733] LC/MS(方法3): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=253(M+H)^+$ 。

[0734] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=4.31(\text{d}, 2\text{H}), 5.71(\text{s}, 2\text{H}), 6.57(\text{t}, 1\text{H}), 7.52-7.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.60-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.76(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0735] 实施例48A

[0736] 1-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]脲



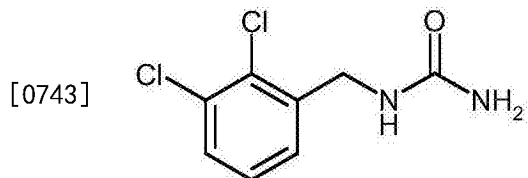
[0738] 以类似于实施例47A的方法,由10.00g(53.1mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛和63.8g(1.06mol)尿素得到10.18g(理论值的73%,纯度约89%)标题化合物。

[0739] LC/MS(方法3): $R_t=0.78\text{min}$; $m/z=233(M+H)^+$ 。

[0740] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.36(\text{s}, 3\text{H}), 4.24(\text{d}, 2\text{H}), 5.57(\text{s}, 2\text{H}), 6.42(\text{t}, 1\text{H}), 7.37(\text{t}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.57(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0741] 实施例49A

[0742] 1-(2,3-二氯苄基)脲



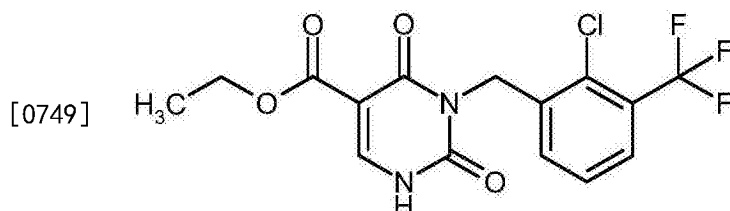
[0744] 以类似于实施例47A的方法,由4.00g(22.9mmol)2,3-二氯苯甲醛得到3.50g(理论值的49%,纯度70%)标题化合物。

[0745] LC/MS(方法3): $R_t=0.74\text{min}$; $m/z=219(M+H)^+$ 。

[0746] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=4.26(\text{d}, 2\text{H}), 5.67(\text{s}, 2\text{H}), 6.54(\text{t}, 1\text{H}), 7.30(\text{d}, 1\text{H}), 7.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0747] 实施例50A

[0748] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



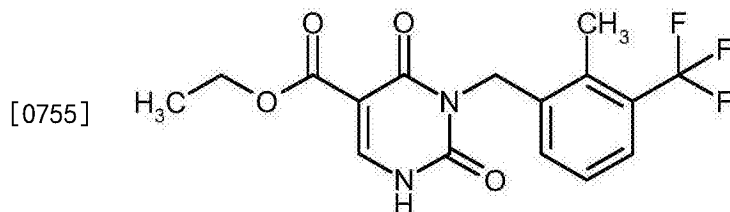
[0750] 将3.9g(15.5mmol)来自实施例47A的化合物和6.7g(31.0mmol)(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯的混合物加热至140℃(浴温)。10h后,除去加热浴并将混合物冷却。首先加入31ml乙醇,然后加入2.11g(31mmol)乙醇钠。将混合物加热并搅拌回流1.5h。冷却至RT后,将反应物滴加至400ml冰冷却的0.5N盐酸水溶液中。滤出所形成的固体并用水和环己烷洗涤。然后将其溶解在100ml二氯甲烷/甲醇10:1的混合物中,将该溶液用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。将残余物在50ml乙醚中搅拌1h。滤出固体,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到3.09g(理论值的50%)标题化合物。

[0751] LC/MS(方法1): $R_t=1.12\text{min}$; $m/z=377(M+H)^+$

[0752] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.06(\text{s}, 2\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.49(\text{t}, 1\text{H}), 7.79(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H}), 12.14(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0753] 实施例51A

[0754] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



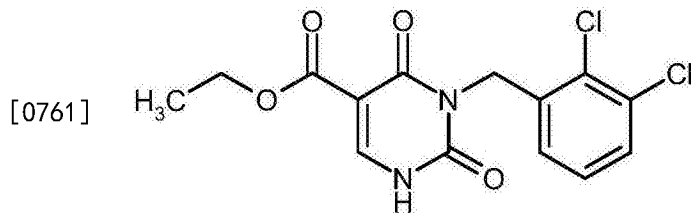
[0756] 将10.18g(43.8mmol)来自实施例48A的化合物和23.7g(109.6mmol)(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯的混合物加热至140℃(浴温)。6h后,除去加热浴并将混合物冷却。首先加入90ml乙醇,然后加入7.46g(109.6mmol)乙醇钠,并将该混合物加热并再搅拌回流1.5h。冷却至RT后,将反应内容物滴加至1l冰冷却的0.5N盐酸水溶液中,导致形成固体。将该混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。将残余物在200ml乙醚中搅拌1h。滤出固体,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到15.6g(理论值的59%)标题化合物。

[0757] LC/MS(方法3): $R_t=0.95\text{min}$; $m/z=357(M+H)^+$ 。

[0758] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.00(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 8.24-8.28(\text{m}, 1\text{H}), 12.09(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0759] 实施例52A

[0760] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0762] 将3.50g(11.2mmol, 纯度70%)来自实施例49A的化合物和3.6g(16.8mmol)(乙氧

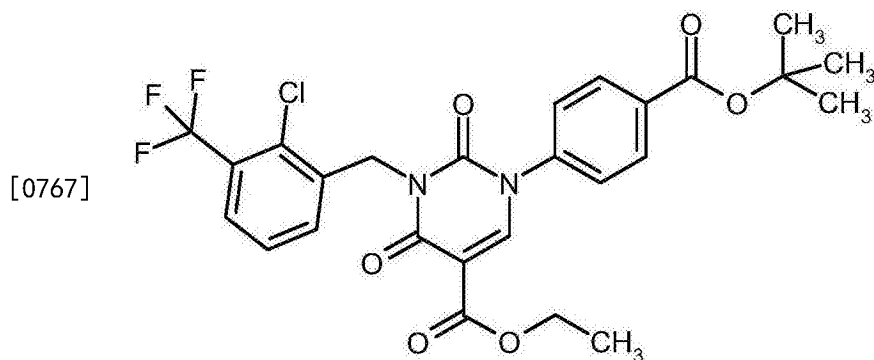
基亚甲基)丙二酸二乙酯的混合物加热至140℃(浴温)。该混合物保持固体状态且不可搅拌,即使在加入额外的4.84g(22.4mmol)(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯后。在140℃下,加入8ml聚乙二醇,得到可搅拌的悬浮液。10h后,除去加热浴并将混合物冷却。首先加入30ml乙醇,然后加入1.90g(28.0mmol)乙醇钠,并将混合物再次加热并再搅拌回流1.5h。冷却至RT后,将反应内容物滴加至400ml冰冷冷却的0.5N盐酸水溶液中。将该混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。将残余物在30ml乙醚中搅拌1h。滤出固体,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到1.70g(理论值的43%)标题化合物。

[0763] LC/MS(方法3): $R_t=0.92\text{min}$; $m/z=343(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0764] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.02(\text{s}, 2\text{H}), 7.01(\text{d}, 1\text{H}), 7.29(\text{t}, 1\text{H}), 7.57(\text{d}, 1\text{H}), 8.27(\text{d}, 1\text{H}), 12.12(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0765] 实施例53A

[0766] 1-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0768] 将286mg(0.76mmol)来自实施例50A的化合物、252mg(1.14mmol)[4-(叔丁氧基羰基)苯基]硼酸、207mg(1.14mmol)乙酸铜(II)、184 μl (2.27mmol)吡啶和675mg分子筛 $3\text{ \AA}$ 于8.1ml二氯甲烷中的混合物暴露在空气中,在RT下搅拌约40h,然后通过硅藻土过滤。将滤液在旋转蒸发器上浓缩并将残余物通过制备型HPLC(方法7b)纯化。得到260mg(理论值的60%)标题化合物。

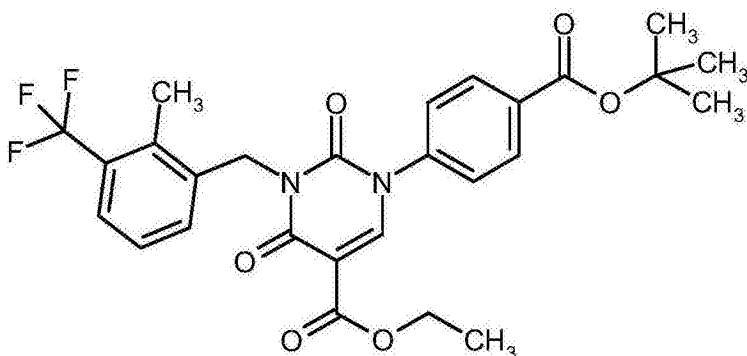
[0769] LC/MS(方法3): $R_t=1.34\text{min}$; $m/z=553(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0770] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 1.57(\text{s}, 9\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.04(\text{d}, 2\text{H}), 8.51(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0771] 实施例54A

[0772] 1-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0773]



[0774] 以类似于实施例53A的方法,由200mg(0.56mmol)来自实施例51A的化合物和187mg(0.84mmol)[4-(叔丁氧基羰基)苯基]硼酸得到163mg(理论值的55%)标题化合物。

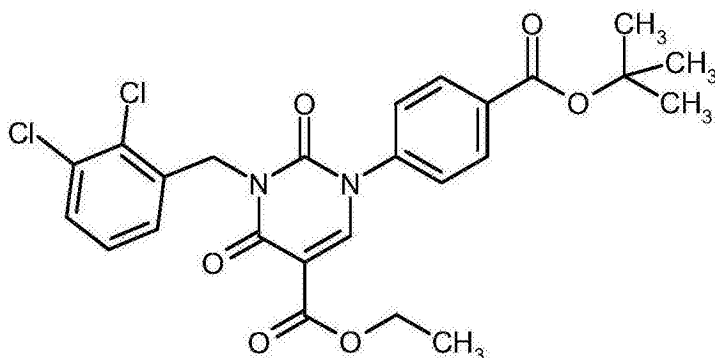
[0775] LC/MS(方法3): $R_t=1.33\text{min}$; $m/z=533(M+H)^+$ 。

[0776] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 1.57(\text{s}, 9\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.04(\text{d}, 2\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0777] 实施例55A

[0778] 1-[4-(叔丁氧基羰基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0779]



[0780] 以类似于实施例53A的方法,由260mg(0.76mmol)来自实施例52A的化合物得到232mg(理论值的59%)标题化合物(按照方法8而不是方法7b的方法纯化)。

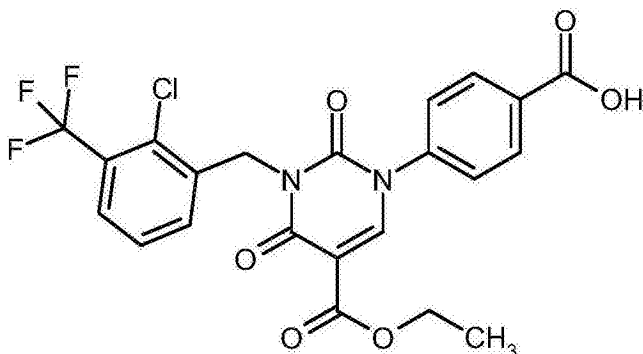
[0781] LC/MS(方法3): $R_t=1.32\text{min}$; $m/z=519(M+H)^+$ 。

[0782] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.21-1.27(\text{m}, 3\text{H}), 1.57(\text{s}, 9\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.22-7.28(\text{m}, 1\text{H}), 7.28-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.04(\text{d}, 2\text{H}), 8.49(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0783] 实施例56A

[0784] 4-{3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基}苯甲酸

[0785]



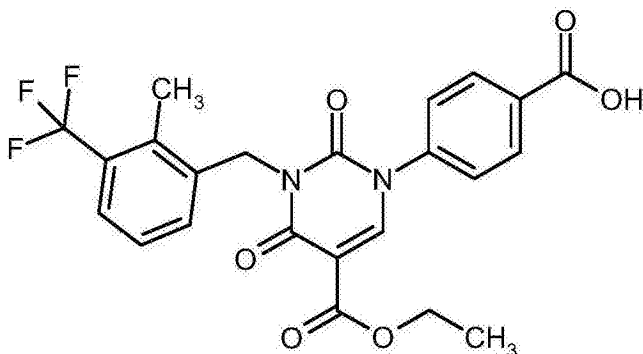
[0786] 将260mg(0.46mmol)来自实施例53A的化合物溶于11.4ml二氯甲烷/三氟乙酸混合物(1:1v/v)中并在RT下搅拌1h。在旋转式蒸发器上除去挥发性组分并将油状残余物与少量乙醚搅拌,导致形成固体。在旋转蒸发器上除去乙醚并将产物在高真空下干燥。得到214mg(理论值的90%)标题化合物。

[0787] LC/MS(方法1): $R_t=1.23\text{min}$; $m/z=497(M+H)^+$ 。

[0788] 实施例57A

[0789] 4-{3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基}苯甲酸

[0790]



[0791] 以类似于实施例56A的方法,将220mg(0.31mmol)来自实施例54A的化合物用于二氯甲烷中的三氟乙酸处理。通过加入乙醚将所形成的固体滤出,用乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到153mg(理论值的78%)标题化合物。

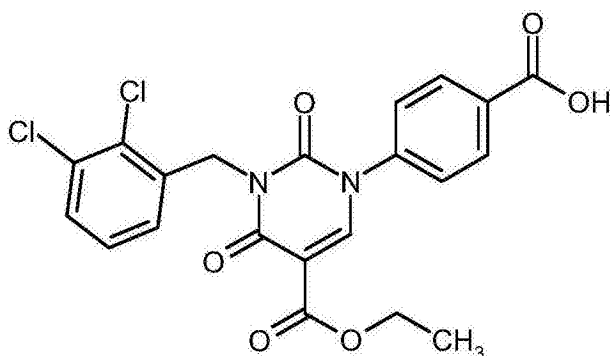
[0792] LC/MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=477(M+H)^+$ 。

[0793] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.69(\text{s}, 2\text{H}), 8.09(\text{s}, 2\text{H}), 8.51(\text{s}, 1\text{H}), 13.25(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[0794] 实施例58A

[0795] 4-[3-(2,3-二氯苄基)-5-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]苯甲酸

[0796]



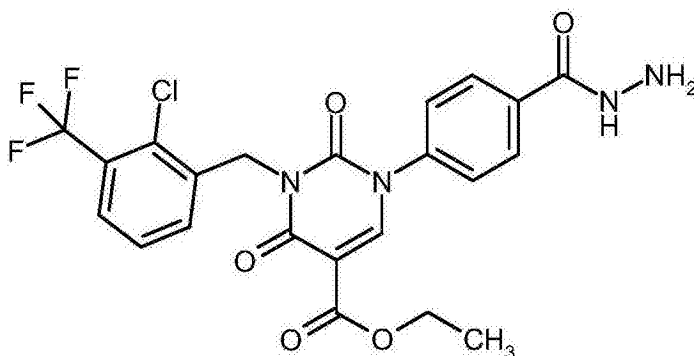
[0797] 以类似于实施例56A的方法,由232mg(0.45mmol)来自实施例55A的化合物得到202mg(理论值的97%)标题化合物。

[0798] LC/MS(方法1): $R_t=1.19\text{min}$; $m/z=463(M+H)^+$ 。

[0799] 实施例59A

[0800] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(肼基羰基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0801]



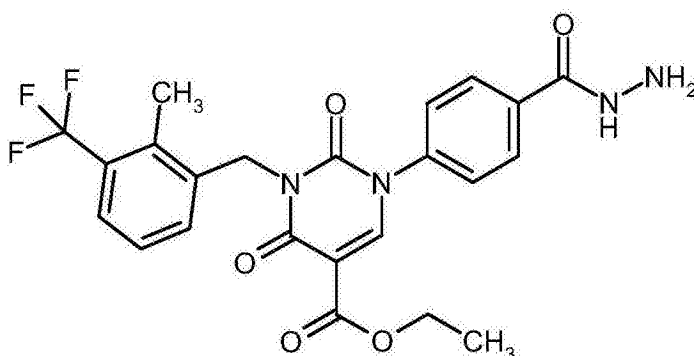
[0802] 在RT下,将105mg(0.55mmol)EDC和74mg(0.55mmol)HOBt加入210mg(0.42mmol)来自实施例56A的化合物在3ml乙腈中的悬浮液中,并将混合物在RT下搅拌20min。将所得溶液冷却至0℃,并加入25μl(0.51mmol)水合肼。将反应混合物在RT下再搅拌1h,然后加入30ml水并将混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法7a)纯化。得到137mg(理论值的55%,纯度87%)标题化合物。

[0803] LC/MS(方法3): $R_t=0.90\text{min}$; $m/z=511(M+H)^+$ 。

[0804] 实施例60A

[0805] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(肼基羰基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0806]



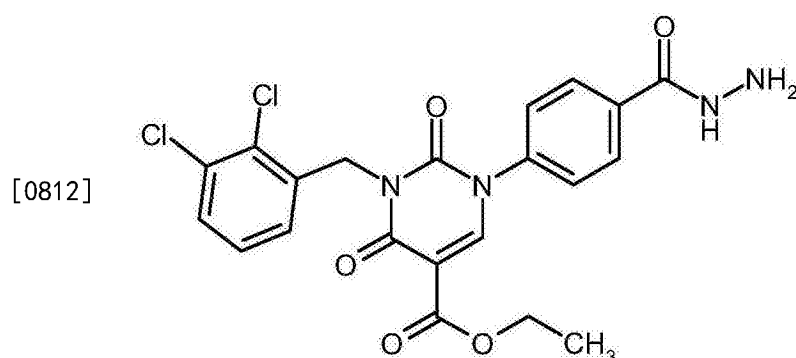
[0807] 将75mg(0.40mmol)EDC和53mg(0.40mmol)HOBt加入到145mg(0.30mmol)来自实施例57A的化合物在3ml乙腈中的悬浮液中,并将该混合物在RT下搅拌20min。将所得溶液冷却至0℃,并加入18μl(0.37mmol)水合肼。将反应混合物在RT下再搅拌1h,然后加入30ml水。滤出所形成的固体,用水洗涤,并在50℃的真空干燥箱中干燥。得到138mg(理论值的92%)标题化合物。

[0808] LC/MS(方法3): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=491(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0809] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.55(\text{br.s.}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.63(\text{d}, 2\text{H}), 7.95(\text{d}, 2\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 9.91(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[0810] 实施例61A

[0811] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[4-(肼基羰基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

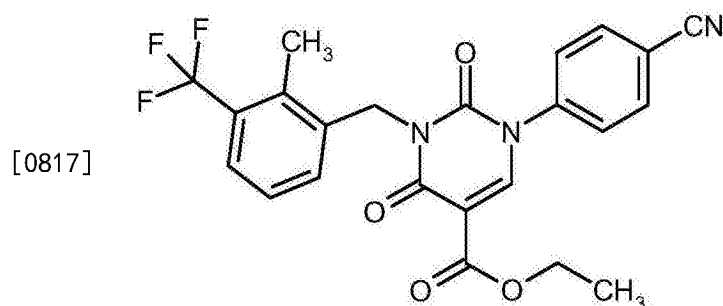


[0813] 以类似于实施例59A的方法,由200mg(0.43mmol)来自实施例58A的化合物和25μl(0.51mmol)水合肼得到127mg(理论值的60%)标题化合物。

[0814] LC/MS(方法3): $R_t=0.86\text{min}$; $m/z=477(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0815] 实施例62A

[0816] 1-(4-氰基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



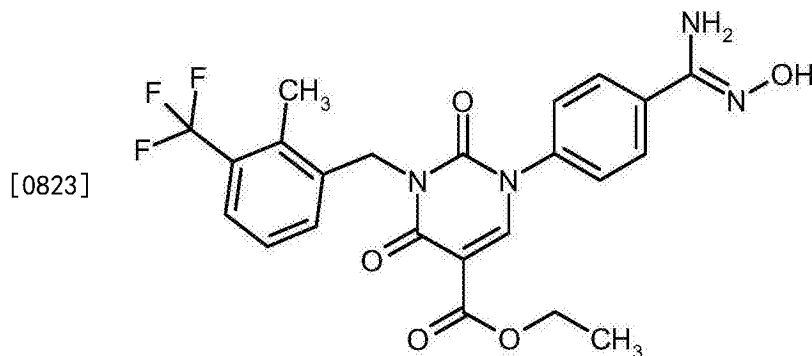
[0818] 将1.00g(2.81mmol)来自实施例51A的化合物、824mg(5.6mmol)4-氰基苯基硼酸、765mg(4.21mmol)乙酸铜(II)、681μl(8.42mmol)吡啶和2.5g mg分子筛3Å在30ml二氯甲烷中的混合物暴露在空气中,在RT下搅拌约40h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用1M盐酸水溶液洗涤两次,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在10ml甲醇中在超声浴中搅拌。滤出固体,用少量甲醇洗涤并在高真空下干燥。得到1.07g(理论值的78%)标题化合物。

[0819] LC/MS(方法3): $R_t=1.14\text{min}$; $m/z=458(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0820] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.75-7.82(\text{m}, 2\text{H}), 8.01-8.08(\text{m}, 2\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0821] 实施例63A

[0822] 1-[4-(N'-羟基甲脒基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



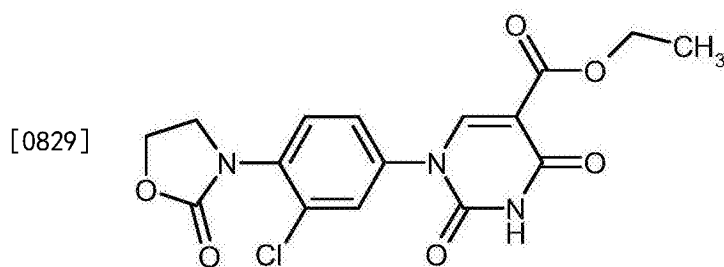
[0824] 通过加入430 μl (3.14mmol)三乙胺,从于7.8ml无水DMSO中的218mg(3.14mmol)盐酸羟胺中释放碱。在RT下搅拌10min后,滤出盐酸三乙胺。将287mg(0.63mmol)来自实施例62A的化合物加入滤液中,并将该混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2h。冷却至RT后,将反应混合物通过制备型HPLC(方法8)完全分离。将产物在高真空下干燥。得到212mg(理论值的69%)标题化合物。

[0825] LC/MS(方法1): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=491(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0826] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 5.93(\text{s}, 2\text{H}), 7.29-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 2\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H}), 9.79(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0827] 实施例64A

[0828] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0830] 将659.4mg(3.10mmol)3-(4-氨基-2-氯苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(记载于US2004/0087582A1中)和804.0mg(3.10mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在25ml乙醇中加热回流1.5h。冷却至室温后,加入348mg(3.10mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下先搅拌16h,然后在回流温度下搅拌2h。对于后处理,将冷却后的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。在旋转蒸发器上浓缩该混合物并过滤剩余的悬浮液。将固体用水和乙酸乙酯洗涤,并在50 $^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥。得到692.6mg(理论值的41%,纯度70%)标题

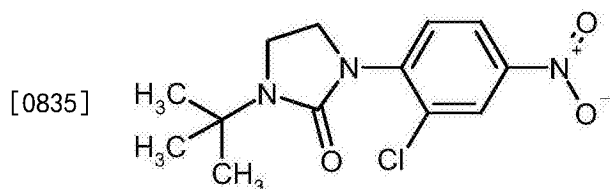
化合物。

[0831] LC-MS(方法11): $R_t=0.62\text{min}$; $m/z=379(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0832] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 4.00(\text{br. t}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.53(\text{t}, 2\text{H}), 7.51(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.85(\text{s}, 1\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H}), 11.76(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0833] 实施例65A

[0834] 1-叔丁基-3-(2-氯-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



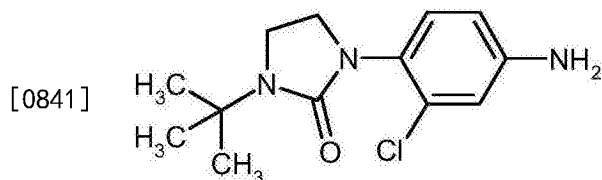
[0836] 在氩气下,将2.22g(15.7mmol)1-叔丁基咪唑烷-2-酮在THF(20ml)中的溶液冷却到0℃,然后将1.14g(28.5mmol)60%氢化钠每次少量地加入。将混合物在RT下搅拌30min,然后加入溶解于THF(6ml)中的2.50g(14.2mmol)2-氯-1-氟-4-硝基苯溶液,并将混合物在0℃下搅拌1h。对于后处理,用水稀释反应混合物。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中,吸附在硅藻土上并通过快速色谱法纯化(环己烷/乙酸乙酯7:1→4:1)。得到1.78g(理论值的39%)标题化合物。

[0837] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=297(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0838] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.36(\text{s}, 9\text{H}), 3.55(\text{t}, 2\text{H}), 3.75(\text{t}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 1\text{H}), 8.21(\text{dd}, 1\text{H}), 8.35(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0839] 实施例66A

[0840] 1-(4-氨基-2-氯苯基)-3-叔丁基咪唑烷-2-酮



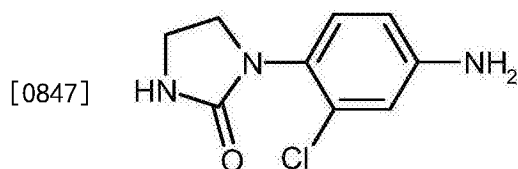
[0842] 首先将3.33g(11.2mmol)来自实施例65A的1-叔丁基3-(2-氯-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮加入THF/甲醇1:2(75ml)中,加入332mg(5.66mmol)拉尼(Raney)镍,然后将该混合物在标准压力下氢化3h。对于后处理,将反应混合物通过硅藻土过滤,用THF洗涤并浓缩。将残余物在MTBE中搅拌,将固体滤出并在50℃下减压干燥。得到2.24g(理论值的74%)标题化合物。

[0843] LC-MS(方法3): $R_t=0.89\text{min}$; $m/z=268(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0844] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.30(\text{s}, 9\text{H}), 3.37-3.47(\text{m}, 4\text{H}), 5.36-5.44(\text{m}, 2\text{H}), 6.48(\text{dd}, 1\text{H}), 6.63(\text{d}, 1\text{H}), 6.92(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0845] 实施例67A

[0846] 1-(4-氨基-2-氯苯基)咪唑烷-2-酮



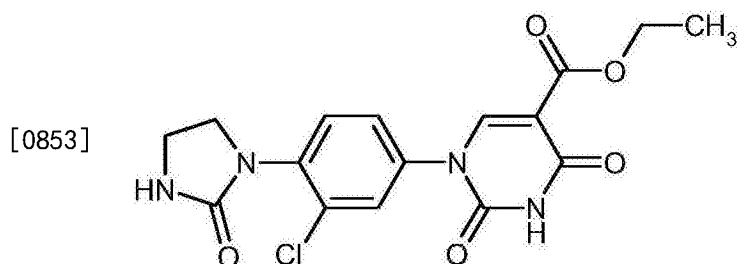
[0848] 首先将2.23g(8.36mmol)来自实施例66A的1-(4-氨基-2-氯苯基)-3-叔丁基咪唑烷-2-酮加入半浓盐酸中(45ml, 18.5%w/w),然后将该混合物在80℃加热4h。对于后处理,将在冰/水浴中冷却的反应混合物,用浓氢氧化钠水溶液(pH 12)调至碱性。将所形成的固体滤出,用水和二氯甲烷洗涤并减压干燥。得到1.28g(理论值的72%)标题化合物。将滤液用二氯甲烷萃取后处理得到额外的453mg标题化合物。

[0849] LC-MS(方法2): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=212(M+H)^+$ 。

[0850] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.35\text{--}3.40(\text{m}, 2\text{H}), 3.59(\text{t}, 2\text{H}), 5.38\text{--}5.45(\text{m}, 2\text{H}), 6.48(\text{dd}, 1\text{H}), 6.54(\text{s}, 1\text{H}), 6.64(\text{d}, 1\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0851] 实施例68A

[0852] 1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



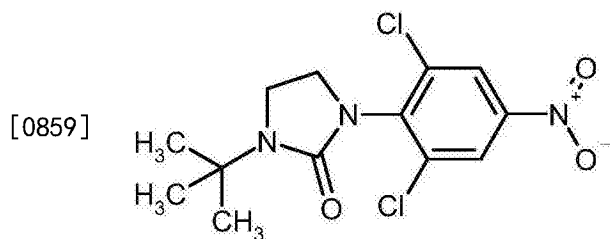
[0854] 453mg(2.14mmol)将来自实施例67A的1-(4-氨基-2-氯苯基)咪唑烷-2-酮和555mg(2.14mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在15ml乙醇中加热回流2h。冷却至RT后,加入240mg(2.14mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h,然后在60℃下加热3h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将固体抽吸滤出,用水洗涤并在50℃下减压干燥。得到530mg(理论值的62%)标题化合物。

[0855] LC-MS(方法11): $R_t=0.57\text{min}$; $m/z=379(M+H)^+$ 。

[0856] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.46(\text{t}, 2\text{H}), 3.80(\text{t}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.94(\text{s}, 1\text{H}), 7.50(\text{dd}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 1\text{H}), 7.76(\text{d}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H}), 11.74(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0857] 实施例69A

[0858] 1-叔丁基-3-(2,6-二氯-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



[0860] 在氩气下,将1.48g(10.5mmol)1-叔丁基咪唑烷-2-酮于THF(10ml)中的溶液冷却至0℃,每次少量地加入1.60g(14.3mmol)叔丁醇钾并将混合物在RT下搅拌30min。加入2.00g(9.52mmol)1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯在THF(7ml)中的溶液并将混合物在0℃下搅拌

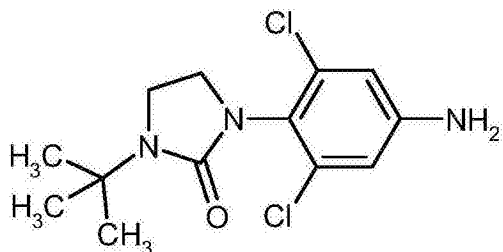
2h。对于后处理,用水稀释反应混合物。将混合物用乙酸乙酯萃取三次并将有机相经硫酸镁干燥,在旋转蒸发器上过滤并浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯中,吸附在硅藻土上并通过快速色谱法纯化(环己烷/乙酸乙酯9:1→7:1)。得到1.18g(理论值的37%)标题化合物。

[0861] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=332(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0862] 实施例70A

[0863] 1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-3-叔丁基咪唑烷-2-酮

[0864]



[0865] 以类似于实施例66A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.40g(4.22mmol)来自实施例69A的1-叔丁基3-(2,6-二氯-4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮开始,得到1.24g(理论值的98%)标题化合物。

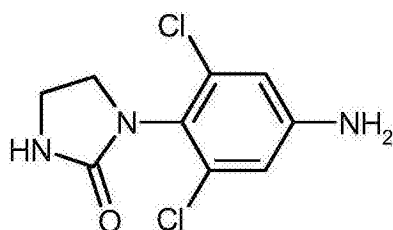
[0866] LC-MS(方法1): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=302(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0867] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.30(\text{s}, 9\text{H}), 3.38-3.51(\text{m}, 4\text{H}), 5.71-5.77(\text{m}, 2\text{H}), 6.62(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[0868] 实施例71A

[0869] 1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)咪唑烷-2-酮

[0870]



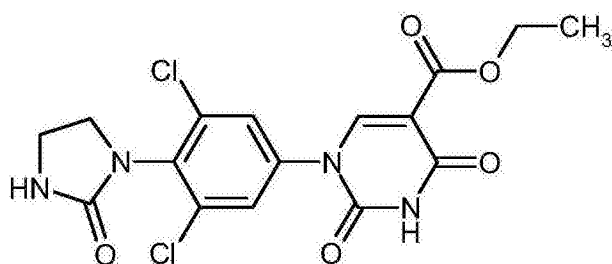
[0871] 以类似于实施例67A的方法用3h的反应时间来进行标题化合物的制备和纯化。从1.25g(4.13mmol)来自实施例70A的1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-3-叔丁基咪唑烷-2-酮开始,得到759mg(理论值的74%)标题化合物。

[0872] LC-MS(方法1): $R_t=0.71\text{min}$; $m/z=246(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0873] 实施例72A

[0874] 1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0875]



[0876] 将758mg(3.08mmol)来自实施例71A的1-(4-氨基-2,6-二氯苯基)咪唑烷-2-酮和799mg(3.08mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在23ml乙醇中加热

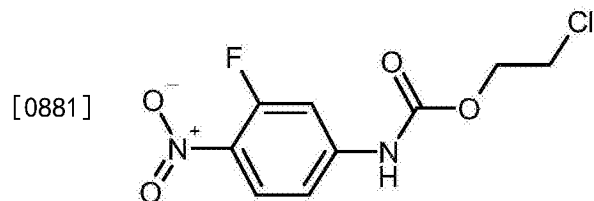
回流2h。冷却至RT后,加入346mg(3.08mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h,然后加热回流1h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将固体抽吸滤出,用少量乙酸乙酯洗涤,并在50℃下减压干燥。得到863mg(理论值的67%)标题化合物。

[0877] LC-MS(方法3): $R_t=0.80\text{min}$; $m/z=413(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0878] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.53(\text{t}, 2\text{H}), 3.71(\text{t}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.90(\text{s}, 1\text{H}), 7.84(\text{s}, 2\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 11.79(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0879] 实施例73A

[0880] (3-氟-4-硝基苯基)氨基甲酸2-氯乙基酯



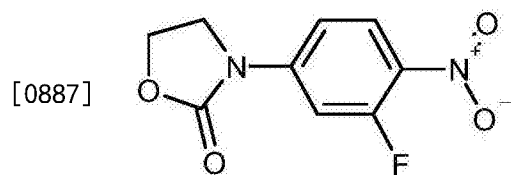
[0882] 将2.00g(12.8mmol)3-氟-4-硝基苯胺和1.14ml(14.1mmol)吡啶于15ml THF中的溶液冷却至0℃,并滴加1.45ml(14.1mmol)氯甲酸2-氯乙基酯于5ml THF中的溶液。将反应混合物在RT下搅拌0.5h。对于后处理,将20ml乙酸乙酯和50ml水加入反应混合物中。分离各相,将水相用50ml乙酸乙酯萃取两次并将合并的有机相用水洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤并在旋转蒸发器上浓缩。得到3.36g(理论值的98%)标题化合物。

[0883] LC-MS(方法3): $R_t=0.97\text{min}$; $m/z=263(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0884] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.89-3.93(\text{m}, 2\text{H}), 4.39-4.45(\text{m}, 2\text{H}), 7.42(\text{dd}, 1\text{H}), 7.64(\text{dd}, 1\text{H}), 8.18(\text{t}, 1\text{H}), 10.75(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0885] 实施例74A

[0886] 3-(3-氟-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



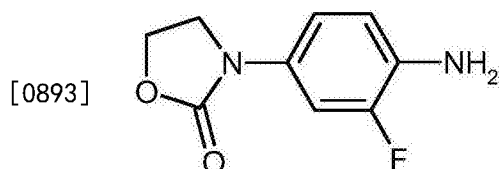
[0888] 首先将3.36g(12.8mmol)来自实施例73A的(3-氟-4-硝基苯基)氨基甲酸2-氯乙基酯加入35ml乙腈中,加入2.12g(15.4mmol)碳酸钾,然后将反应混合物在回流温度下加热45min。对于后处理,将冷却的反应混合物浓缩并加入20ml乙酸乙酯和50ml水。分离各相,将水相用50ml乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相用水洗涤一次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。得到2.83g(理论值的96%)标题化合物。

[0889] LC-MS(方法3): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=227(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0890] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.10-4.17(\text{m}, 2\text{H}), 4.47-4.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.61(\text{dd}, 1\text{H}), 7.76(\text{dd}, 1\text{H}), 8.24(\text{t}, 1\text{H})$ 。

[0891] 实施例75A

[0892] 3-(4-氨基-3-氟苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



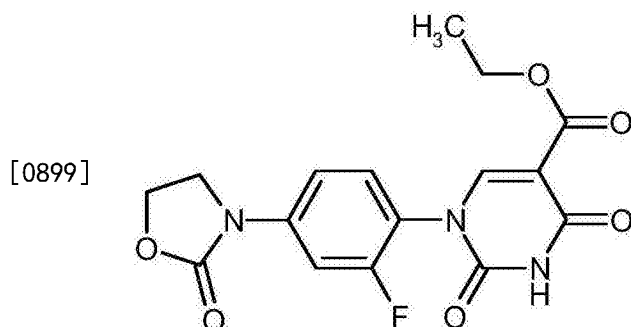
[0894] 首先将2.83g(12.5mmol)来自实施例74A的3-(3-氟-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮加入THF/DMF 2:1(75ml)中,加入1.33g(1.25mmol)10%钯活性碳,然后将反应混合物在标准压力下氢化16h。对于后处理,通过硅藻土过滤反应混合物。将滤渣用THF洗涤并浓缩全部滤液。将残余物用MTBE搅拌,滤出固体并在50℃下减压干燥。将母液浓缩至其原始体积的一半,将所形成的固体滤出并减压干燥。得到总收率2.22g(理论值的88%)的标题化合物。

[0895] LC-MS(方法3): $R_t=0.44\text{min}$; $m/z=197(M+H)^+$ 。

[0896] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.91\text{--}3.99(\text{m}, 2\text{H}), 4.34\text{--}4.42(\text{m}, 2\text{H}), 5.02(\text{s}, 2\text{H}), 6.77(\text{t}, 1\text{H}), 6.99(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{dd}, 1\text{H})$ 。

[0897] 实施例76A

[0898] 1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



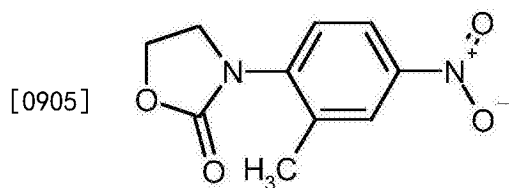
[0900] 将1.00g(5.09mmol)来自实施例75A的3-(4-氨基-3-氟苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮和1.32g(5.09mmol)3-乙氧基-2-[[[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯]在40ml乙醇中加热回流1.5h。冷却至RT后,加入572mg(5.09mmol)叔丁醇钾并将反应混合物加热回流4h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。在旋转蒸发器上除去乙醇。将剩余的在水相中形成的固体抽吸滤出,用水洗涤并在30℃下减压干燥。得到1.27g(理论值的67%)标题化合物。

[0901] LC-MS(方法3): $R_t=0.68\text{min}$; $m/z=364(M+H)^+$ 。

[0902] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.49(\text{t}, 2\text{H}), 7.47(\text{dd}, 1\text{H}), 7.64(\text{t}, 1\text{H}), 7.71(\text{dd}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 11.84(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0903] 实施例77A

[0904] 3-(2-甲基-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



[0906] 将1.50g(9.85mmol)2-甲基-4-硝基苯胺和1.49g(10.84mmol)碳酸钾在5ml THF中的混合物冷却到0℃,并滴加1.12ml(10.84mmol)氯甲酸2-氯乙基酯于5ml THF中的溶液。将

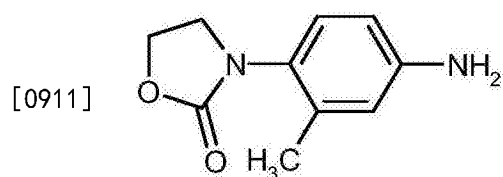
反应混合物在RT下搅拌11h。加入406mg(2.95mmol)碳酸钾和305 μ l(2.95mmol)氯甲酸2-氯乙基酯,并将混合物加热回流2h。然后加入1.10g(9.85mmol)叔丁醇钾,并将混合物加热回流1h。对于后处理,用水稀释冷却的反应混合物并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤一次,经硫酸镁干燥并浓缩。得到2.20g(理论值的96%)标题化合物。

[0907] LC-MS(方法1): $R_t=0.83\text{min}$; $m/z=223(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0908] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.35(\text{s}, 3\text{H}), 4.02\text{--}4.08(\text{m}, 2\text{H}), 4.48\text{--}4.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 8.11(\text{dd}, 1\text{H}), 8.21(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0909] 实施例78A

[0910] 3-(4-氨基-2-甲基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



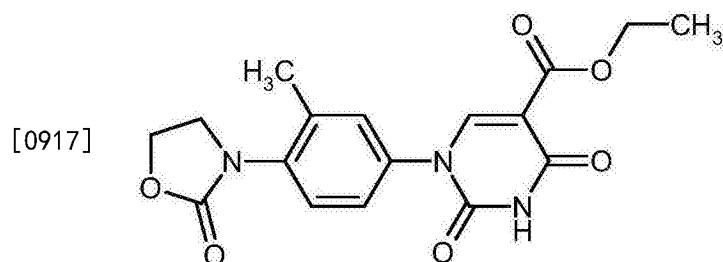
[0912] 首先将2.20g(9.90mmol)来自实施例77A的3-(2-甲基-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮加入吡啶(50ml)中,加入1.05g(0.99mmol)10%钯活性碳,然后将该反应混合物在标准压力下氢化16h。对于后处理,通过硅藻土过滤反应混合物,将滤饼用乙醇洗涤并浓缩全部滤液。残余物用乙酸乙酯搅拌。将固体滤出并在50 $^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥。得到980mg(理论值的51%)标题化合物。

[0913] LC-MS(方法1): $R_t=0.26\text{min}$; $m/z=193(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0914] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.05(\text{s}, 3\text{H}), 3.74\text{--}3.82(\text{m}, 2\text{H}), 4.34\text{--}4.43(\text{m}, 2\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 6.36\text{--}6.45(\text{m}, 2\text{H}), 6.90(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0915] 实施例79A

[0916] 1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0918] 将980mg(5.09mmol)来自实施例78A的3-(4-氨基-2-甲基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮和1.32g(5.09mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在50ml乙醇中加热回流30min。冷却至RT后,加入572mg(5.09mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h。对于后处理,将冷却的反应混合物部分浓缩,用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水洗涤并在30 $^{\circ}\text{C}$ 下减压干燥。将滤液部分浓缩,将所形成的固体抽吸滤出,并用水和MTBE洗涤,减压干燥。得到总收率1.06g(理论值的58%)的标题化合物。

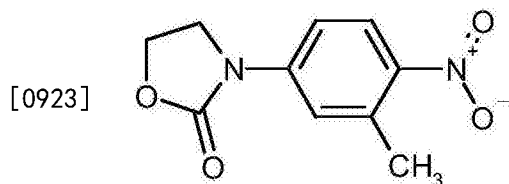
[0919] LC-MS(方法3): $R_t=0.63\text{min}$; $m/z=360(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0920] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H}), 3.98(\text{t}, 2\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}),$

4.50(t, 2H), 7.39(d, 1H), 7.45(s, 1H), 7.50(d, 1H), 8.30(s, 1H), 11.71(s, 1H)。

[0921] 实施例80A

[0922] 3-(3-甲基-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



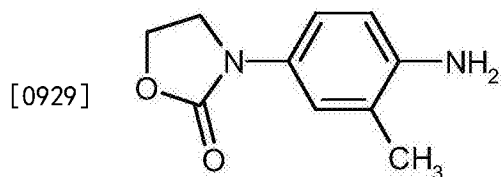
[0924] 首先,在0℃下,将1.50g(9.85mmol)3-甲基-4-硝基苯胺和1.49g(10.84mmol)碳酸钾加入5ml THF中,然后滴加1.12ml(10.84mmol)氯甲酸2-氯乙基酯于5ml THF中的溶液。将反应混合物在RT下搅拌11h。向反应混合物中再加入1.35g(9.85mmol)碳酸钾,并将混合物加热回流12h。然后加入1.10g(9.85mmol)叔丁醇钾,并将混合物加热回流10min。对于后处理,用水稀释冷却的反应混合物并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。得到2.08g(理论值的92%)标题化合物。

[0925] LC-MS(方法1): $R_t=0.94\text{min}$; $m/z=223(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0926] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=2.58(\text{s}, 3\text{H}), 4.10-4.16(\text{m}, 2\text{H}), 4.45-4.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.73(\text{dd}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0927] 实施例81A

[0928] 3-(4-氨基-3-甲基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮



[0930] 首先将2.08g(9.36mmol)来自实施例80A的3-(3-甲基-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮加入乙醇(25.81ml)中,加入996mg(0.93mmol)10%钯活性碳,然后将该反应混合物在标准压力下氢化16h。对于后处理,将反应混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤滤饼并浓缩全部滤液。将残余物用乙酸乙酯搅拌。将固体滤出并在50℃下减压干燥。得到767mg(理论值的42%)标题化合物。

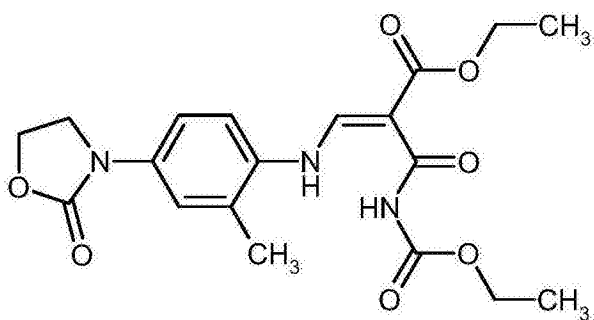
[0931] LC-MS(方法1): $R_t=0.25\text{min}$; $m/z=1923(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0932] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=2.05(\text{br. s.}, 3\text{H}), 3.93(\text{t}, 2\text{H}), 4.36(\text{t}, 2\text{H}), 4.66-4.83(\text{m}, 2\text{H}), 6.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.03(\text{d}, 1\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0933] 实施例82A

[0934] 2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]-3-[[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]氨基]丙烯酸乙酯

[0935]



[0936] 将来自实施例81A的767mg(3.99mmol)3-(4-氨基-3-甲基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮和1.03g(3.99mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在120ml乙醇中加热回流30min。冷却至RT后,加入448mg(3.99mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌过夜。对于后处理,将反应混合物部分浓缩,用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水洗涤并在30℃下减压干燥。得到715mg(理论值的44%)标题化合物。

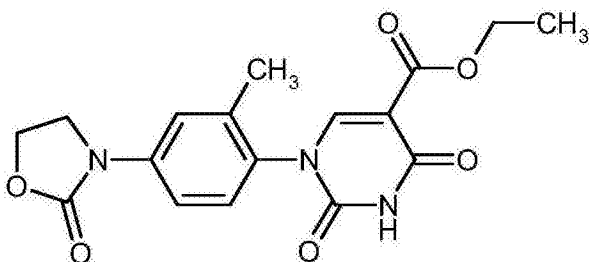
[0937] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=406(M+H)^+$ 。

[0938] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.29(\text{t}, 3\text{H}), 2.35(\text{s}, 3\text{H}), 4.06(\text{t}, 2\text{H}), 4.14(\text{q}, 2\text{H}), 4.22(\text{q}, 2\text{H}), 4.44(\text{t}, 2\text{H}), 7.46-7.60(\text{m}, 3\text{H}), 8.58(\text{d}, 1\text{H}), 11.23(\text{s}, 1\text{H}), 12.12(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[0939] 实施例83A

[0940] 1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0941]



[0942] 将318.4mg(2.84mmol)叔丁醇钾加入在50ml乙醇中的767mg(1.89mmol)来自实施例82A的2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]-3-[[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]氨基]丙烯酸乙酯中。将反应混合物在RT下搅拌2天,然后在60℃下加热1h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并几乎完全浓缩。剩余物用水稀释。将固体抽吸滤出,用水反复洗涤并减压干燥。得到502mg(理论值的72%)标题化合物。

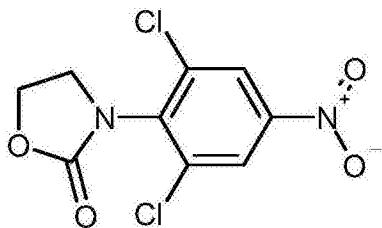
[0943] LC-MS(方法3): $R_t=0.67\text{min}$; $m/z=360(M+H)^+$ 。

[0944] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.15(\text{s}, 3\text{H}), 4.09(\text{t}, 2\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 7.40-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.51-7.59(\text{m}, 2\text{H}), 8.22(\text{s}, 1\text{H}), 11.72(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0945] 实施例84A

[0946] 3-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0947]



[0948] 以类似于实施例69A的方法用1h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从1.00g(4.76mmol)1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯和456mg(5.23mmol)1,3-噁唑烷-2-酮开始,通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯7:1→5:1)纯化得到928.6mg(理论值的70%)标题化合物。

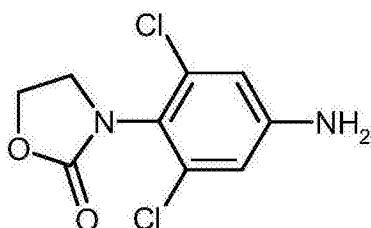
[0949] LC-MS(方法3): $R_t=0.83\text{min}$; $m/z=277(M+H)^+$ 。

[0950] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.91\text{--}3.98(\text{m}, 2\text{H}), 4.60\text{--}4.67(\text{m}, 2\text{H}), 8.50(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[0951] 实施例85A

[0952] 3-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮

[0953]



[0954] 以类似于实施例66A的方法用1h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从928mg(3.35mmol)来自实施例84A的3-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮开始,得到657.4mg(理论值的79%)标题化合物。

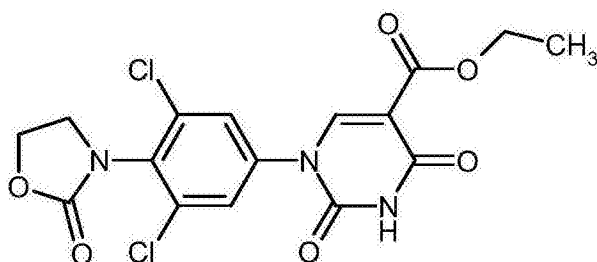
[0955] LC-MS(方法1): $R_t=0.75\text{min}$; $m/z=247(M+H)^+$ 。

[0956] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=3.76(\text{t}, 2\text{H}), 4.48(\text{t}, 2\text{H}), 5.86\text{--}5.94(\text{m}, 1\text{H}), 6.67(\text{s}, 2\text{H})$ 。

[0957] 实施例86A

[0958] 1-[3,5-二氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[0959]



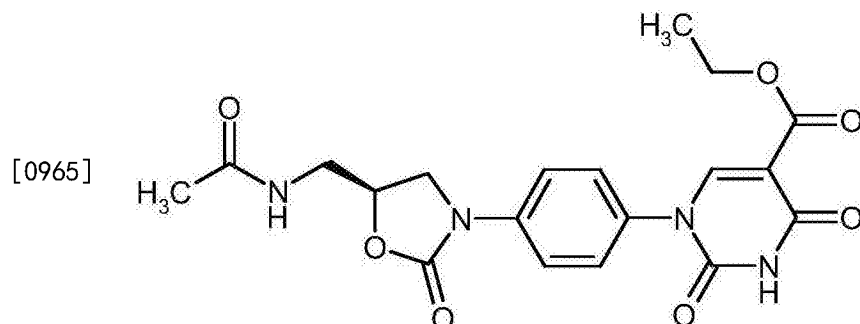
[0960] 将657mg(2.65mmol)来自实施例85A的3-(4-氨基-2,6-二氯苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮和689.4mg(2.65mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在20ml乙醇中加热回流2h。冷却至RT后,加入298mg(2.65mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h。对于后处理,用1N盐酸水溶液酸化反应混合物并用水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水和少量乙酸乙酯/MTBE 1:1洗涤并减压干燥。得到728.1mg(理论值的66%)标题化合物。

[0961] LC-MS(方法3): $R_t=0.75\text{min}$; $m/z=415(M+H)^+$ 。

[0962] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.23(t, 3H), 3.92(t, 2H), 4.18(q, 2H), 4.62(t, 2H), 7.92(s, 2H), 8.47(s, 1H), 11.82(s, 1H)。

[0963] 实施例87A

[0964] 1-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(S对映异构体)



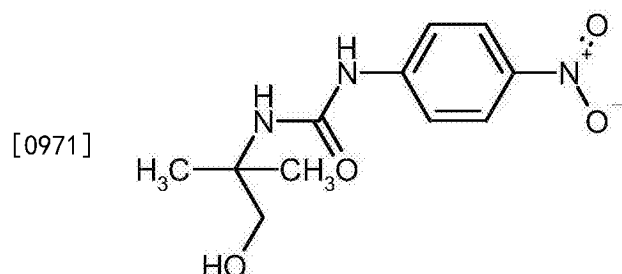
[0966] 以类似于实施例79A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从500mg(2.00mmol) 3N-[(5S)-3-(4-氨基苯基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基}乙酰胺(记载于Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 33(9), 2569-2578中)和473mg(1.82mmol) 3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始, 得到469mg(理论值的56%)标题化合物。

[0967] LC-MS(方法3): R_t = 0.57min; m/z = 417(M+H) $^+$ 。

[0968] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.23(t, 3H), 1.84(s, 3H), 3.43(t, 2H), 3.75-3.82(m, 1H), 4.12-4.22(m, 3H), 4.71-4.80(m, 1H), 7.49-7.54(m, 2H), 7.63-7.69(m, 2H), 8.23-8.29(m, 2H), 11.68(s, 1H)。

[0969] 实施例88A

[0970] 1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(4-硝基苯基)脲



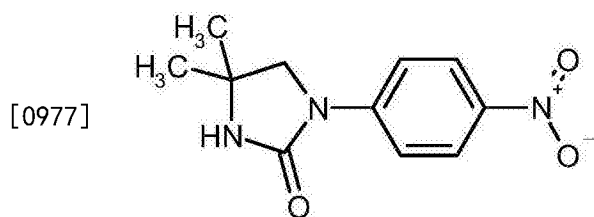
[0972] 将1.03g(6.30mmol) 1-异氰酸基-4-硝基苯和0.59g(6.61mmol) 2-氨基-2-甲基-1-丙醇在19.2ml二氯甲烷中混合。几分钟后, 形成沉淀物。将悬浮液在RT下搅拌5h, 滤出所形成的固体, 用二氯甲烷洗涤并在高真空下干燥。得到1.41g(理论值的88%)标题化合物。

[0973] LC-MS(方法1): R_t = 0.87min; m/z = 254(M+H) $^+$ 。

[0974] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.24(s, 6H), 3.36-3.41(m, 2H), 4.95-5.06(m, 1H), 6.18(s, 1H), 7.57(d, 2H), 8.12(d, 2H), 9.27(s, 1H)。

[0975] 实施例89A

[0976] 4,4-二甲基-1-(4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮



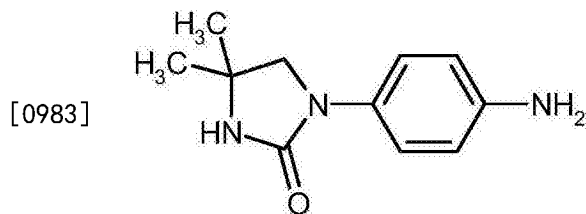
[0978] 在氩气下, 首先将1.41g(5.56mmol)来自实施例88A的1-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-3-(4-硝基苯基)脲加入59.5ml THF中, 然后加入1.46g(5.56mmol)三苯基膦。将该混合物冷却至0℃, 滴加1.09ml(5.56mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯在10ml THF中的溶液并将该混合物在RT下搅拌16h。加入饱和碳酸氢钠水溶液并将反应混合物用乙酸乙酯萃取两次。将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸镁干燥并浓缩。将残余物在MTBE中搅拌。滤出所形成的固体, 用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到809.3mg(理论值的52%, 纯度85%)标题化合物。

[0979] LC-MS(方法1): $R_t = 0.96\text{min}$; $m/z = 236(M+H)^+$ 。

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.29(\text{s}, 6\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}), 7.74-7.82(\text{m}, 2\text{H}), 8.16-8.23(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[0981] 实施例90A

[0982] 1-(4-氨基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮



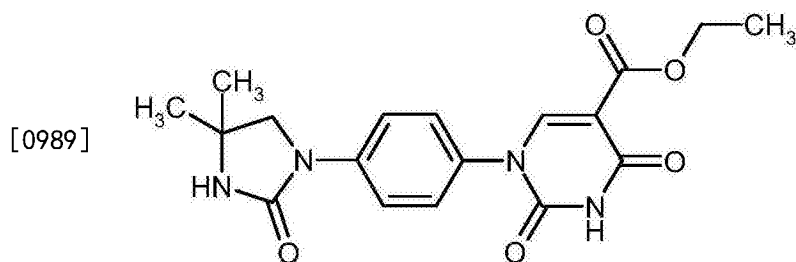
[0984] 首先将809mg(3.43mmol)来自实施例89A的4,4-二甲基-1-(4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮加入23ml乙醇中, 加入37mg(0.03mmol)10%钯活性碳, 然后将该混合物在标准压力下氢化16h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 用乙醇洗涤, 并浓缩全部滤液。将残余物在MTBE中搅拌。滤出所形成的固体, 用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到529mg(理论值的74%)标题化合物。

[0985] LC-MS(方法3): $R_t = 0.27\text{min}$; $m/z = 206(M+H)^+$ 。

[0986] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.24(\text{s}, 6\text{H}), 3.45(\text{s}, 2\text{H}), 4.69-4.80(\text{m}, 2\text{H}), 6.51(\text{d}, 2\text{H}), 6.75(\text{s}, 1\text{H}), 7.14(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[0987] 实施例91A

[0988] 1-[4-(4,4-二甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[0990] 以类似于实施例79A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从529mg(2.57mmol)来

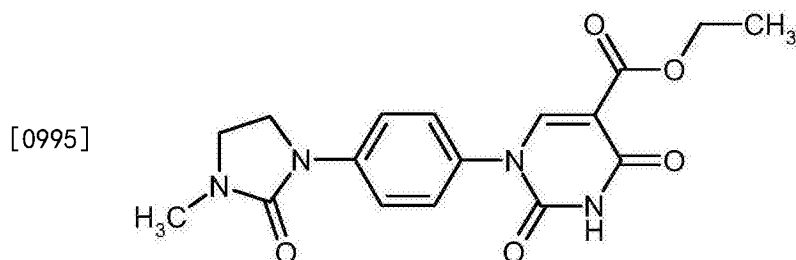
自实施例90A的1-(4-氨基苯基)-4,4-二甲基咪唑烷-2-酮和668mg(2.57mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯,得到848mg(理论值的88%)标题化合物。

[0991] LC-MS(方法3): $R_t=0.71\text{min}$; $m/z=373(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0992] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.29(\text{s}, 6\text{H}), 3.62(\text{s}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 7.37\text{--}7.44(\text{m}, 2\text{H}), 7.61\text{--}7.67(\text{m}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 11.65(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0993] 实施例92A

[0994] 1-[4-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



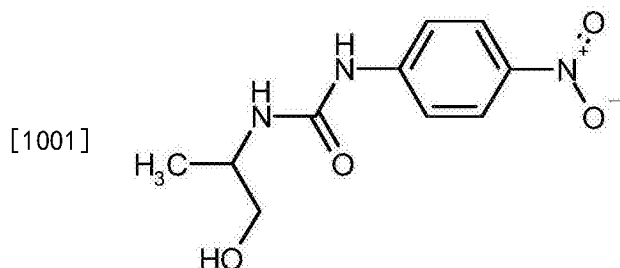
[0996] 以类似于实施例72A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从895mg(4.68mmol)1-(4-氨基苯基)-3-甲基咪唑烷-2-酮和1.21g(4.68mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到1.58g(理论值的94%)标题化合物。

[0997] LC-MS(方法3): $R_t=0.68\text{min}$; $m/z=359(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0998] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.79(\text{s}, 3\text{H}), 3.47(\text{t}, 2\text{H}), 3.82(\text{t}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.42(\text{d}, 2\text{H}), 7.67(\text{d}, 2\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 11.65(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0999] 实施例93A

[1000] 1-(1-羟基丙-2-基)-3-(4-硝基苯基)脲(外消旋体)



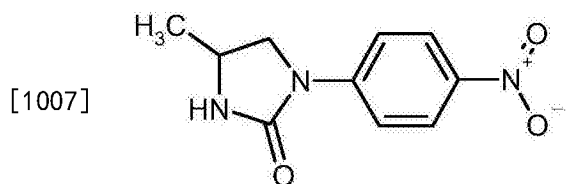
[1002] 以类似于实施例88A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.79g(10.90mmol)1-异氰酸基-4-硝基苯和0.86g(11.45mmol)2-氨基-1-丙醇(外消旋体)开始,得到2.39g(理论值的91%)标题化合物。

[1003] LC-MS(方法1): $R_t=0.76\text{min}$; $m/z=240(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1004] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.08(\text{d}, 3\text{H}), 3.35\text{--}3.43(\text{m}, 2\text{H}), 3.66\text{--}3.78(\text{m}, 1\text{H}), 4.85(\text{t}, 1\text{H}), 6.32(\text{d}, 1\text{H}), 7.56\text{--}7.63(\text{m}, 2\text{H}), 8.10\text{--}8.17(\text{m}, 2\text{H}), 9.25(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1005] 实施例94A

[1006] 4-甲基-1-(4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮(外消旋体)



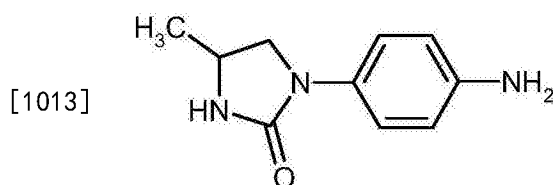
[1008] 以类似于实施例89A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从2.39g(9.99mmol)来自实施例93A的1-(1-羟基丙-2-基)-3-(4-硝基苯基)脒、2.62g(9.99mmol)三苯基膦和1.96ml(9.99mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯开始,得到1.42g(理论值的64%)标题化合物。

[1009] LC-MS(方法1): $R_t=0.89\text{min}$; $m/z=222(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1010] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{d}, 3\text{H}), 3.46-3.52(\text{m}, 1\text{H}), 3.80-3.91(\text{m}, 1\text{H}), 4.07(\text{t}, 1\text{H}), 7.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.75-7.81(\text{m}, 2\text{H}), 8.16-8.23(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1011] 实施例95A

[1012] 1-(4-氨基苯基)-4-甲基咪唑烷-2-酮(外消旋体)



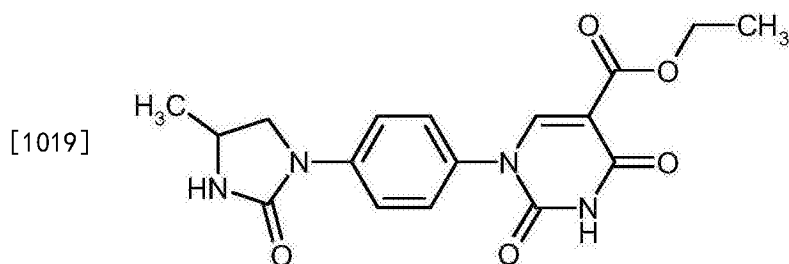
[1014] 以类似于实施例90A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.42g(6.42mmol)来自实施例94A的4-甲基-1-(4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮开始,得到1.13g(理论值的92%)标题化合物。

[1015] LC-MS(方法3): $R_t=0.21\text{min}$; $m/z=192(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1016] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.16(\text{d}, 3\text{H}), 3.26(\text{dd}, 1\text{H}), 3.67-3.77(\text{m}, 1\text{H}), 3.81(\text{t}, 1\text{H}), 4.70-4.82(\text{m}, 2\text{H}), 6.48-6.55(\text{m}, 2\text{H}), 6.73(\text{s}, 1\text{H}), 7.11-7.18(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1017] 实施例96A

[1018] 1-[4-(4-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



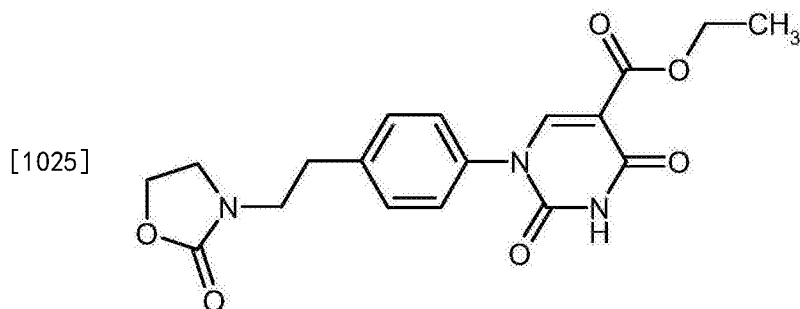
[1020] 以类似于实施例79A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.13g(5.91mmol)来自实施例95A的1-(4-氨基苯基)-4-甲基咪唑烷-2-酮和1.53g(5.91mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到1.64g(理论值的77%)标题化合物。

[1021] LC-MS(方法3): $R_t=0.66\text{min}$; $m/z=359(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1022] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.18-1.25(\text{m}, 6\text{H}), 3.42(\text{dd}, 1\text{H}), 3.77-3.88(\text{m}, 1\text{H}), 4.00(\text{t}, 1\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 7.37-7.43(\text{m}, 2\text{H}), 7.61-7.67(\text{m}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 11.65(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1023] 实施例97A

[1024] 2,4-二氧代-1-{4-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



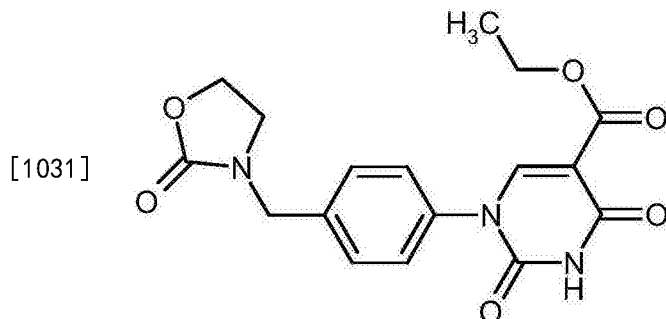
[1026] 将996mg(4.82mmol)3-[2-(4-氨基苄基)乙基]-1,3-噁唑烷-2-酮和1.25g(4.82mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在100ml乙醇中加热回流1h。冷却至RT后,加入542mg(4.82mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h,并在60℃下搅拌5.5h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水和乙酸乙酯/MTBE 1:1洗涤,并在50℃下减压干燥。得到1.58g(理论值的88%)标题化合物。

[1027] LC-MS(方法3): $R_t=0.65\text{min}$; $m/z=374(M+H)^+$ 。

[1028] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.87(\text{t}, 2\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.54(\text{t}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.23(\text{t}, 2\text{H}), 7.36-7.45(\text{m}, 4\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 11.68(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1029] 实施例98A

[1030] 2,4-二氧代-1-{4-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



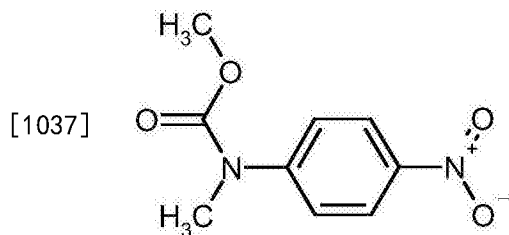
[1032] 将1.50g(7.80mmol)3-(4-氨基苄基)-1,3-噁唑烷-2-酮和2.02g(7.80mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在40ml乙醇中加热回流30min。冷却至RT后,加入876mg(7.80mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h,并在60℃下搅拌4.5h。对于后处理,将冷却的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。然后将混合物部分浓缩,并将所形成的固体抽吸滤出,用水洗涤并在50℃下减压干燥。得到2.08g(理论值的74%)标题化合物。

[1033] LC-MS(方法3): $R_t=0.57\text{min}$; $m/z=360(M+H)^+$ 。

[1034] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.48(\text{t}, 2\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.30(\text{t}, 2\text{H}), 4.41(\text{s}, 2\text{H}), 7.37-7.54(\text{m}, 4\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1035] 实施例99A

[1036] (4-硝基苄基)氨基甲酸甲酯



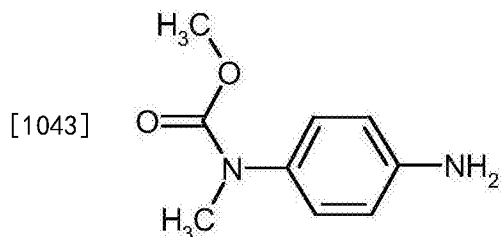
[1038] 首先将1.00g(6.57mmol)N-甲基-4-硝基苯胺加入THF(40ml)中,然后冷却至0℃。缓慢滴加2.0ml(24.7mmol)吡啶和662μl(7.88mmol)氯甲酸甲酯并将反应混合物在0℃搅拌1h。然后在0℃下,滴加0.20ml(2.47mmol)氯甲酸甲酯,并将混合物在RT下搅拌1h。对于后处理,加入水并将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物用MTBE搅拌,并将固体抽吸滤出,用MTBE洗涤,并在50℃下减压干燥。得到267mg(理论值的19%)标题化合物。

[1039] LC-MS(方法3): $R_t=0.81\text{min}$; $m/z=211(M+H)^+$ 。

[1040] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=2.54(\text{s}, 3\text{H}), 3.70(\text{s}, 3\text{H}), 7.61-7.67(\text{m}, 2\text{H}), 8.17-8.26(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1041] 实施例100A

[1042] (4-氨基苯基)甲基氨基甲酸甲酯



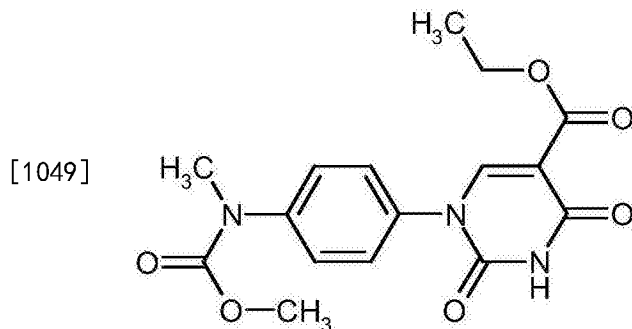
[1044] 以类似于实施例90A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.11g(5.28mmol)来自实施例99A的甲基(4-硝基苯基)氨基甲酸甲酯开始,并在通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯5:1)进一步纯化后,得到726mg(理论值的76%)标题化合物。

[1045] LC-MS(方法2): $R_t=0.94\text{min}$; $m/z=181(M+H)^+$ 。

[1046] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=3.09(\text{s}, 3\text{H}), 3.53(\text{br. s.}, 3\text{H}), 5.01-5.13(\text{m}, 2\text{H}), 6.48-6.54(\text{m}, 2\text{H}), 6.83-6.91(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1047] 实施例101A

[1048] 1-{4-[(甲氧基羰基)(甲基)氨基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1050] 以类似于实施例79A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从726mg(4.03mmol)来

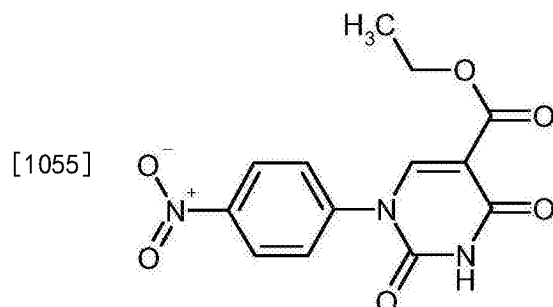
自实施例100A的(4-氨基苯基)甲基氨基甲酸甲酯和1.04g(4.03mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,得到1.23g(理论值的88%)标题化合物。

[1051] LC-MS(方法3): $R_t=0.67\text{min}$; $m/z=348(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1052] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 3.64(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.42\text{--}7.52(\text{m}, 4\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1053] 实施例102A

[1054] 1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



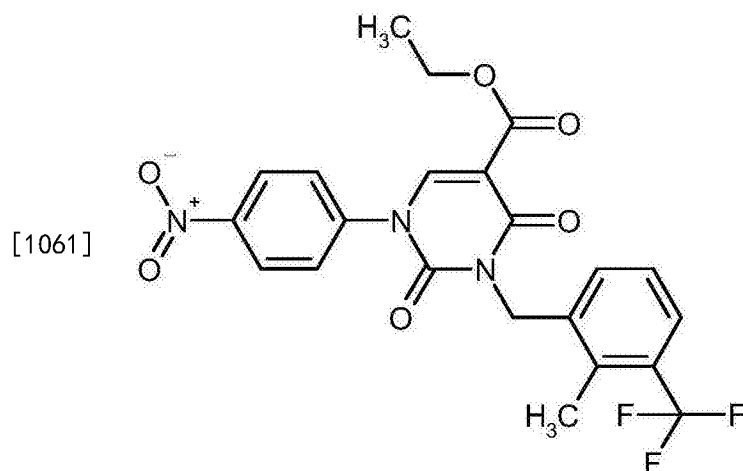
[1056] 将2.00g(14.48mmol)4-硝基苯胺和3.75g(14.48mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯在109ml乙醇中加热回流2h。冷却至RT后,加入1.62g(14.48mmol)叔丁醇钾并将反应混合物在RT下搅拌16h并在回流下搅拌5h。对于后处理,将冷却的反应混合物过滤并将滤液用1N盐酸水溶液酸化并用水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水和乙酸乙酯洗涤,并在50℃下减压干燥。将滤液用MTBE/乙酸乙酯搅拌,并将固体抽吸滤出,用MTBE/乙酸乙酯洗涤并减压干燥。得到总收率1.89g(理论值的43%)的标题化合物。

[1057] LC-MS(方法3): $R_t=0.72\text{min}$; $m/z=306(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1058] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 7.78\text{--}7.84(\text{m}, 2\text{H}), 8.34\text{--}8.42(\text{m}, 3\text{H}), 11.81(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1059] 实施例103A

[1060] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1062] 首先将1.89g(6.22mmol)来自实施例102A的1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入20ml DMF中。加入1.73g(6.84mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄

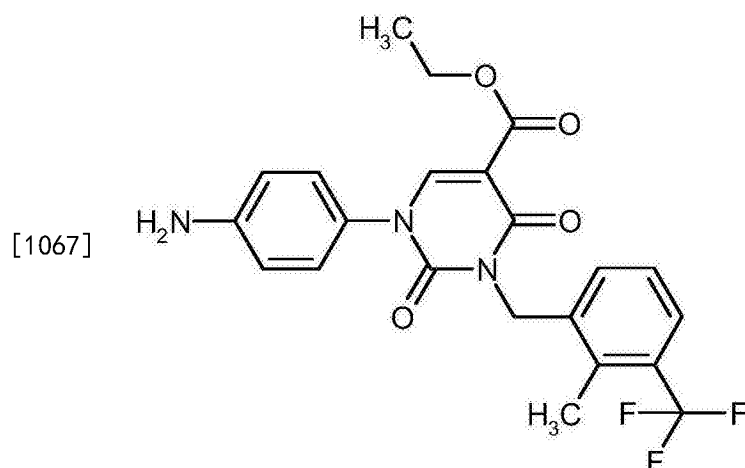
基溴、1.72g(12.44mmol)碳酸钾和103mg(0.62mmol)碘化钾。将混合物在60℃下搅拌5h。然后将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水和MTBE洗涤并减压干燥。滤液用乙醇搅拌,并将所形成的固体抽吸过滤,用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到总收率2.02g(理论值的68%)的标题化合物。

[1063] LC-MS(方法3): $R_t=1.15\text{min}$; $m/z=478(M+H)^+$ 。

[1064] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.86(\text{d}, 2\text{H}), 8.40(\text{d}, 2\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1065] 实施例104A

[1066] 1-(4-氨基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



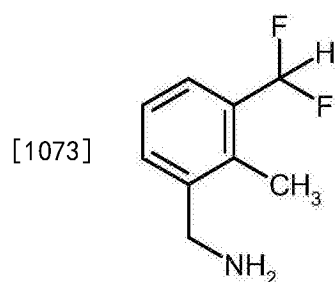
[1068] 在氩气下,将2.01g(4.22mmol)来自实施例103A的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-硝基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入24ml THF/甲醇(1:2)中。然后加入45mg(0.04mmol)10%钯活性碳,并将混合物在标准压力下氢化4h。用二氯甲烷稀释该反应混合物,并通过硅藻土过滤,并将滤饼用二氯甲烷/甲醇洗涤。浓缩滤液,残余物用乙酸乙酯搅拌并将所形成的固体抽吸滤出。将滤渣用MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到591mg(理论值的27%,纯度87%)标题化合物。

[1069] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=448(M+H)^+$ 。

[1070] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.06(\text{s}, 2\text{H}), 5.44(\text{s}, 2\text{H}), 6.58-6.64(\text{m}, 2\text{H}), 7.09-7.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.27-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.56-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1071] 实施例105A

[1072] 1-[3-(二氟甲基)-2-甲基苯基]甲胺



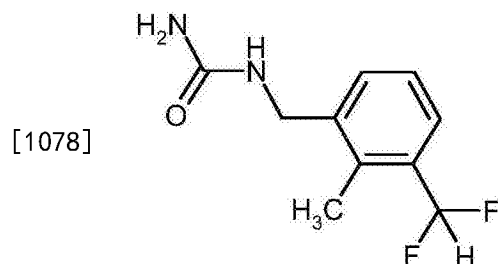
[1074] 首先加入冰冷冷却的35.9ml(35.89mmol)1M硼烷/THF复合物。在氩气下,滴加2.00g

(11.96mmol) 3-(二氟甲基)-2-甲基苄腈在THF(20ml)中的溶液,并将该反应混合物加热回流3h。将混合物冷却至0℃,加入60ml 1N盐酸水溶液并浓缩混合物。将残余物用水稀释并用二氯甲烷洗涤两次。将水相用1N氢氧化钠水溶液调节至pH 14并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。得到1.41g(理论值的69%)标题化合物。

[1075] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.64-1.88(m, 2H), 2.31(s, 3H), 3.72-3.78(m, 2H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.38(d, 1H), 7.53(d, 1H)。

[1076] 实施例106A

[1077] 1-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]脲



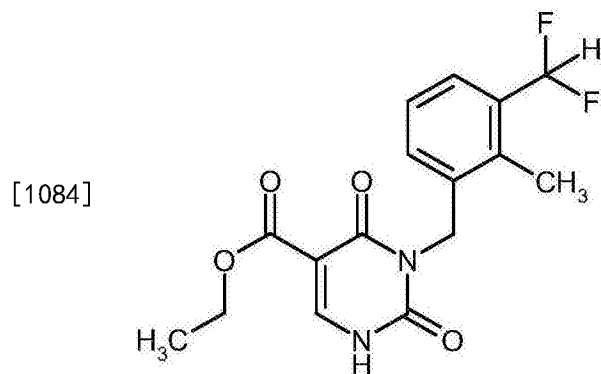
[1079] 首先将700mg(4.08mmol)来自实施例105A的1-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]甲胺和982mg(16.35mmol)尿素加入1.65ml水中。滴加43 μ l(0.52mmol, 纯度37%)浓盐酸,并将混合物加热回流3h。用水稀释冷却的反应混合物并在RT下搅拌30min,将固体抽吸滤出,用水和MTBE洗涤并减压干燥。得到719mg(理论值的82%)标题化合物。

[1080] LC-MS(方法3): R_t =0.71min; m/z =215($M+H$) $^+$ 。

[1081] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =2.31(s, 3H), 4.21(d, 2H), 5.53(s, 2H), 6.35(t, 1H), 7.03-7.22(m, 1H), 7.25-7.34(m, 1H), 7.36-7.46(m, 2H)。

[1082] 实施例107A

[1083] 3-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1085] 将1.02ml(5.03mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙基酯加入719mg(3.35mmol)来自实施例106A的1-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]脲中,并将该混合物在140℃下搅拌16h。将冷却的反应混合物用5ml乙醇稀释,加入343mg(5.03mmol)乙醇钠并将该混合物搅拌回流1h。将200ml冰冷的0.5M盐酸水溶液加入冷却的反应混合物中,并将反应混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相浓缩至其原始体积的一半,并将所形成的固体滤出,用MTBE洗涤并减压干燥。得到797mg(理论值的70%)标题化合物。

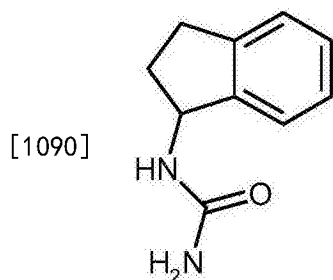
[1086] LC-MS(方法3): R_t =0.98min; m/z =339($M+H$) $^+$ 。

[1087] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.24(t, 3H), 2.39(s, 3H), 4.18(q, 2H), 4.97(s, 2H),

7.00-7.11(m, 1H), 7.20-7.38(m, 2H), 7.41(d, 1H), 8.25(s, 1H), 12.06(s, 1H)。

[1088] 实施例108A

[1089] 1-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲(外消旋体)



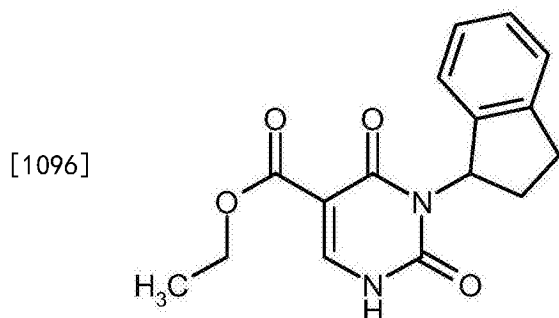
[1091] 以类似于实施例106A的方法用2.5h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从526mg(3.95mmol)茚满-1-胺(外消旋体)和949mg(15.79mmol)尿素开始,得到563mg(理论值的80%)标题化合物。

[1092] LC-MS(方法3): $R_t=0.62\text{min}$; $m/z=177(M+H)^+$ 。

[1093] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.57-1.74(\text{m}, 1\text{H}), 2.30-2.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.68-2.80(\text{m}, 1\text{H}), 2.82-2.94(\text{m}, 1\text{H}), 5.05(\text{q}, 1\text{H}), 5.46(\text{br.s.}, 2\text{H}), 6.28(\text{d}, 1\text{H}), 7.14-7.27(\text{m}, 4\text{H})$ 。

[1094] 实施例109A

[1095] 3-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



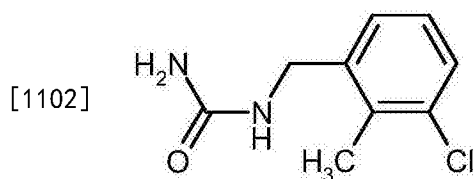
[1097] 以类似于实施例107A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从563mg(3.19mmol)来自实施例108A的1-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲和0.96ml(4.78mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始,在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇99:1→4:1)进一步纯化后,得到420mg(理论值的43%)标题化合物。

[1098] LC-MS(方法3): $R_t=0.84\text{min}$; $m/z=301(M+H)^+$ 。

[1099] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.26-2.40(\text{m}, 2\text{H}), 2.85-2.97(\text{m}, 1\text{H}), 3.10-3.20(\text{m}, 1\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 6.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.01(\text{d}, 1\text{H}), 7.09(\text{t}, 1\text{H}), 7.16(\text{t}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 8.14(\text{s}, 1\text{H}), 11.79(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[1100] 实施例110A

[1101] 1-(3-氯-2-甲基苄基)脲



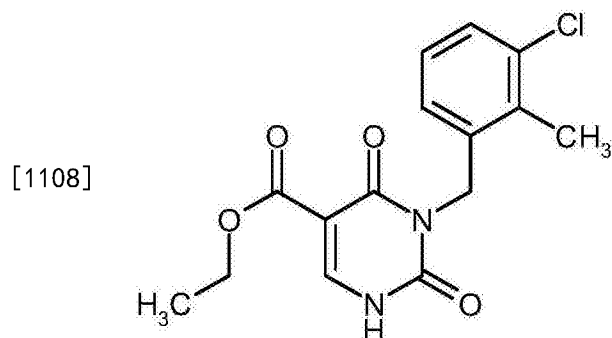
[1103] 以类似于实施例106A的方法用6h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从2.00g(12.85mmol)3-氯-2-甲基苄胺和3.08g(51.40mmol)尿素开始,得到2.36g(理论值的92%)标题化合物。

[1104] LC-MS(方法3): $R_t=0.72\text{min}$; $m/z=199(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1105] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta=2.29(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{d}, 2\text{H}), 5.53(\text{s}, 2\text{H}), 6.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.14-7.22(\text{m}, 2\text{H}), 7.28-7.35(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1106] 实施例111A

[1107] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



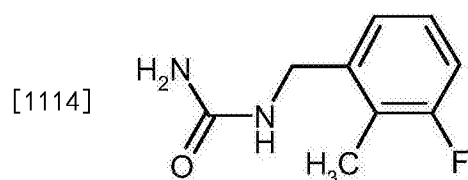
[1109] 以类似于实施例107A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从2.36g(11.88mmol)来自实施例110A的1-(3-氯-2-甲基苄基)脒和3.60ml(17.82mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始,得到2.20g(理论值的57%)标题化合物。

[1110] LC-MS(方法3): $R_t=0.90\text{min}$; $m/z=323(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1111] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.96(\text{s}, 2\text{H}), 6.85(\text{d}, 1\text{H}), 7.13(\text{t}, 1\text{H}), 7.33(\text{d}, 1\text{H}), 8.25(\text{s}, 1\text{H}), 12.06(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1112] 实施例112A

[1113] 1-(3-氟-2-甲基苄基)脒



[1115] 以类似于实施例106A的方法用2.5h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从1.27g(9.15mmol)3-氟-2-甲基苄胺和2.74g(45.76mmol)尿素开始,得到1.40g(理论值的84%)标题化合物。

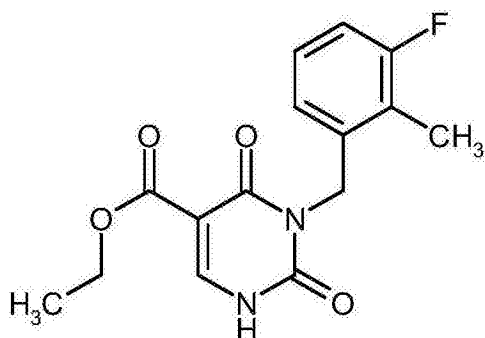
[1116] LC-MS(方法3): $R_t=0.59\text{min}$; $m/z=183(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1117] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta=2.16(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{d}, 2\text{H}), 5.53(\text{br.s.}, 2\text{H}), 6.34(\text{t}, 1\text{H}), 6.99-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.13-7.22(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1118] 实施例113A

[1119] 3-(3-氟-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1120]



[1121] 以类似于实施例107A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.40g(7.72mmol)来自实施例112A的1-(3-氟-2-甲基苄基)脲和2.34ml(11.58mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始,得到1.35g(理论值的57%)标题化合物。

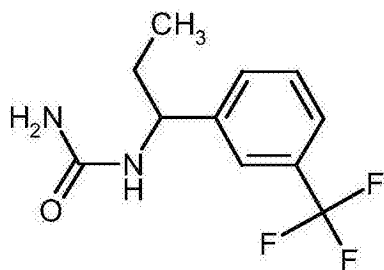
[1122] LC-MS(方法3): $R_t=0.84\text{min}$; $m/z=307(M+H)^+$ 。

[1123] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.26(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 4.94(\text{s}, 2\text{H}), 6.73(\text{d}, 1\text{H}), 7.04(\text{t}, 1\text{H}), 7.13(\text{q}, 1\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 12.05(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1124] 实施例114A

[1125] 1-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}脲(外消旋体)

[1126]



[1127] 以类似于实施例106A的方法用2.5h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从1.10g(5.42mmol)1-[3-(三氟甲基)苯基]丙胺(外消旋体)和1.62g(27.09mmol)尿素开始,得到910mg(理论值的68%)标题化合物。

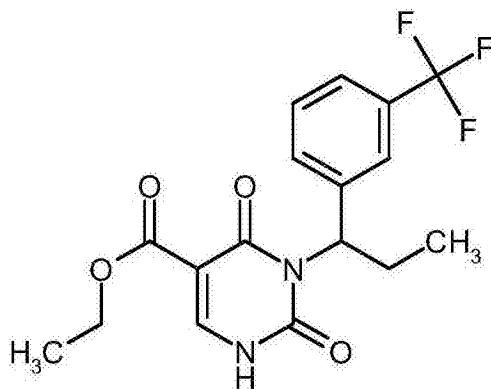
[1128] LC-MS(方法3): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=247(M+H)^+$ 。

[1129] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=0.82(\text{t}, 3\text{H}), 1.58-1.70(\text{m}, 2\text{H}), 4.58(\text{q}, 1\text{H}), 5.47(\text{s}, 2\text{H}), 6.57(\text{d}, 1\text{H}), 7.52-7.61(\text{m}, 4\text{H})$ 。

[1130] 实施例115A

[1131] 2,4-二氧代-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)

[1132]



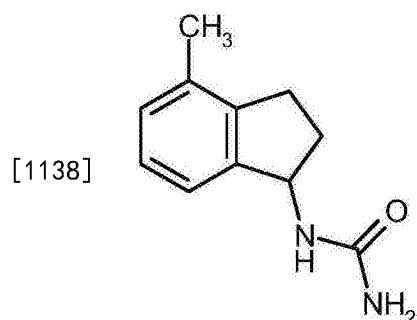
[1133] 以类似于实施例107A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从910mg(3.69mmol)来自实施例114A的1-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}脲和1.12ml(5.54mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始,在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2 99:1)的两次纯化后,得到300mg(理论值的22%)标题化合物。

[1134] LC-MS(方法3): $R_t=0.97\text{min}$; $m/z=371(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1135] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=0.86(\text{t}, 3\text{H}), 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.25-2.35(\text{m}, 1\text{H}), 2.36-2.47(\text{m}, 1\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 5.87-5.97(\text{m}, 1\text{H}), 7.52-7.58(\text{m}, 1\text{H}), 7.60-7.66(\text{m}, 3\text{H}), 8.17(\text{s}, 1\text{H}), 11.83-11.93(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1136] 实施例116A

[1137] 1-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲(外消旋体)



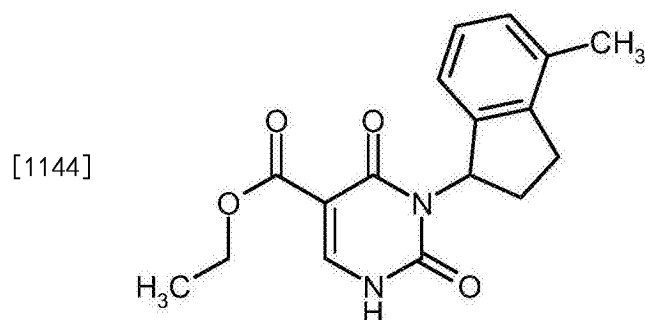
[1139] 以类似于实施例106A的方法用3h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从220mg(0.89mmol, 纯度60%)4-甲基茚满-1-胺(外消旋体)[记载于W02008/9881A1, 2008, 第65页中]和269mg(4.48mmol)尿素开始,得到124mg(理论值的72%)标题化合物。

[1140] LC-MS(方法1): $R_t=0.87\text{min}$; $m/z=191(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1141] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.58-1.72(\text{m}, 1\text{H}), 2.21(\text{s}, 3\text{H}), 2.31-2.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.59-2.69(\text{m}, 1\text{H}), 2.77-2.88(\text{m}, 1\text{H}), 5.04(\text{q}, 1\text{H}), 5.45(\text{br.s.}, 2\text{H}), 6.24(\text{d}, 1\text{H}), 6.98-7.13(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[1142] 实施例117A

[1143] 3-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



[1145] 将0.19ml(0.94mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯和2ml乙醇加入120mg(0.63mmol)来自实施例116A的1-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲中。将反应混合物在140℃下加热16h。首先将2ml乙醇,然后将64mg(0.94mmol)乙醇钠加入冷却的反应混合物中,并将该混合物加热回流16h。随后将64mg(0.94mmol)乙醇钠加入冷却的混合物中,并将该混合物搅拌回流1h。然后将混合物冷却至RT并将其引入100ml冰冷冷却的0.5M盐酸水溶液

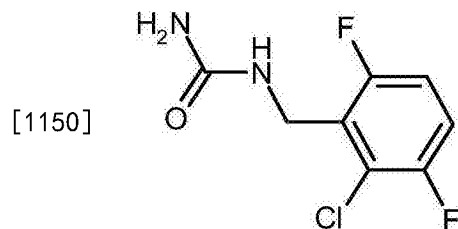
中。将混合物用乙酸乙酯萃取三次,并且在每种情况中,将合并的有机相用水洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相浓缩并将残余物通过制备型HPLC(方法7a)分离。将粗产物通过制备型HPLC(方法8)进一步纯化。得到70mg(理论值的35%)标题化合物。

[1146] LC-MS(方法1): $R_t=1.19\text{min}$; $m/z=315(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1147] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.27-2.38(\text{m}, 2\text{H}), 2.76-2.87(\text{m}, 1\text{H}), 3.00-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 4.15(\text{q}, 2\text{H}), 6.25-6.41(\text{m}, 1\text{H}), 6.82(\text{d}, 1\text{H}), 6.95-7.05(\text{m}, 2\text{H}), 8.13(\text{s}, 1\text{H}), 11.63-11.98(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1148] 实施例118A

[1149] 1-(2-氯-3,6-二氟苄基)脲



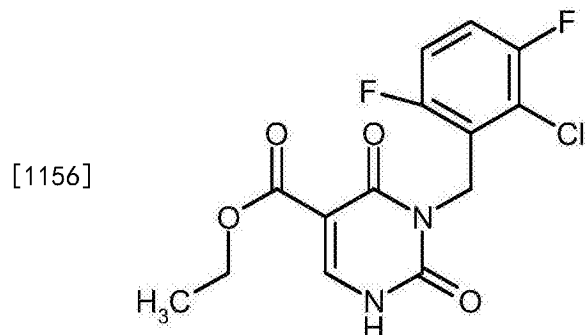
[1151] 以类似于实施例106A的方法用3.5h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从1.50g(8.44mmol)2-氯-3,6-二氟苄胺和2.02g(33.78mmol)尿素开始,得到1.15g(理论值的62%)标题化合物。

[1152] LC-MS(方法1): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=221(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1153] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.34(\text{dd}, 2\text{H}), 5.51(\text{s}, 2\text{H}), 6.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.26-7.34(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.48(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1154] 实施例119A

[1155] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1157] 以类似于实施例117A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1.15g(5.24mmol)来自实施例118A的1-(2-氯-3,6-二氟苄基)脲和1.59ml(7.86mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始,得到851mg(理论值的45%)标题化合物。

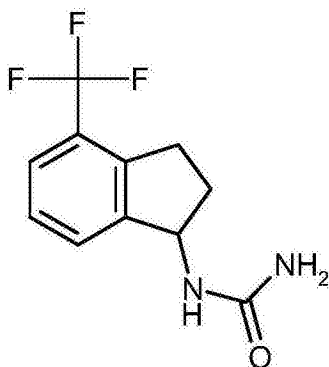
[1158] LC-MS(方法3): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=345(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1159] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.20-7.29(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H}), 11.94-12.05(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1160] 实施例120A

[1161] 1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]脲(外消旋体)

[1162]



[1163] 以类似于实施例106A的方法用3h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从774mg(2.27mmol, 纯度59%)4-(三氟甲基)茚-1-胺(外消旋体)[记载于DE2812578, 1978; Chem. Abstr. 第90卷, 第54730页中]和682mg(11.35mmol)尿素开始, 得到262mg(理论值的47%)标题化合物。

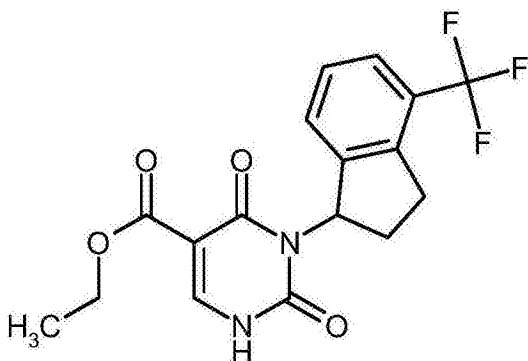
[1164] LC-MS(方法3): $R_t = 0.81\text{min}$; $m/z = 245(M+H)^+$ 。

[1165] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.69\text{--}1.84(\text{m}, 1\text{H}), 2.39\text{--}2.47(\text{m}, 1\text{H}), 2.83\text{--}2.97(\text{m}, 1\text{H}), 3.00\text{--}3.13(\text{m}, 1\text{H}), 5.12(\text{q}, 1\text{H}), 5.53(\text{br. s.}, 2\text{H}), 6.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.43(\text{t}, 1\text{H}), 7.48\text{--}7.60(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1166] 实施例121A

[1167] 2,4-二氧化-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)

[1168]



[1169] 以类似于实施例107A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从3.00g(12.28mmol)来自实施例120A的1-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]脒和3.72ml(18.42mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯开始, 在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇100:1→98:2)进一步纯化后, 得到1.03g(理论值的18%)标题化合物。

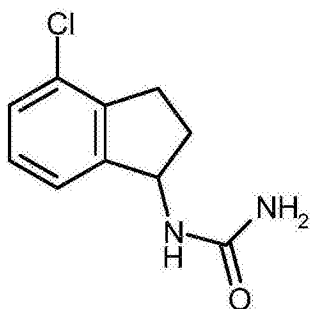
[1170] LC-MS(方法3): $R_t = 0.94\text{min}$; $m/z = 369(M+H)^+$ 。

[1171] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.20\text{--}1.27(\text{m}, 3\text{H}), 2.29\text{--}2.38(\text{m}, 1\text{H}), 2.39\text{--}2.47(\text{m}, 1\text{H}), 3.01\text{--}3.14(\text{m}, 1\text{H}), 3.23\text{--}3.30(\text{m}, 1\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.28\text{--}6.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.29\text{--}7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.50\text{--}7.55(\text{m}, 1\text{H}), 8.14\text{--}8.19(\text{m}, 1\text{H}), 11.66\text{--}12.12(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1172] 实施例122A

[1173] 1-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脒(外消旋体)

[1174]



[1175] 以类似于实施例106A的方法用16h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从3.02g(5.95mmol, 纯度33%)4-氯茚满-1-胺(外消旋体)[记载于US 2008/255230A1, 2008, 第14页中]和1.79g(29.77mmol)尿素开始, 在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇629:1→95:5)进一步纯化后, 得到629mg(理论值的47%)标题化合物。

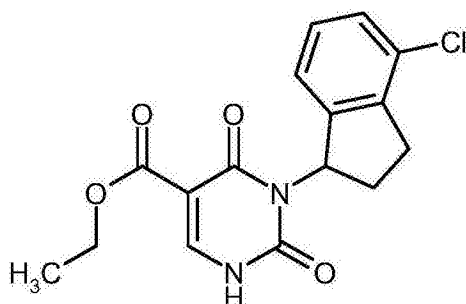
[1176] LC-MS(方法3): $R_t = 0.77\text{min}$; $m/z = 211(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1177] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.66-1.79(\text{m}, 1\text{H}), 2.35-2.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.71-2.82(\text{m}, 1\text{H}), 2.87-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 5.13(\text{q}, 1\text{H}), 5.51(\text{s}, 2\text{H}), 6.39(\text{d}, 1\text{H}), 7.16-7.30(\text{m}, 3\text{H})$ 。

[1178] 实施例123A

[1179] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)

[1180]



[1181] 将820mg(3.89mmol)来自实施例122A的1-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)脲(外消旋体)和1.18ml(5.84mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯在140℃下搅拌2天。在RT下, 将反应混合物用9ml乙醇稀释, 然后加入397mg(5.84mmol)乙醇钠并将混合物再搅拌回流4天。将1M盐酸水溶液加入已经冷却至RT的混合物中, 并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用水和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法7a)预纯化并将粗产物通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)纯化。得到294mg(理论值的22%)标题化合物。

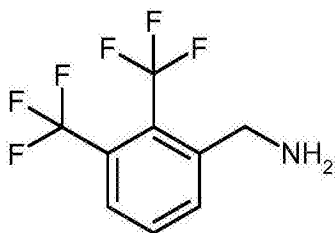
[1182] LC-MS(方法3): $R_t = 0.95\text{min}$; $m/z = 335(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1183] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.26-2.35(\text{m}, 1\text{H}), 2.36-2.46(\text{m}, 1\text{H}), 2.88-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.08-3.19(\text{m}, 1\text{H}), 4.15(\text{q}, 2\text{H}), 6.30-6.51(\text{m}, 1\text{H}), 7.02(\text{d}, 1\text{H}), 7.14(\text{t}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 8.15(\text{s}, 1\text{H}), 11.69-12.03(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1184] 实施例124A

[1185] 1-[2,3-双(三氟甲基)苯基]甲胺

[1186]



[1187] 以类似于实施例105A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从5.53g(23.12mmol) 2,3-双(三氟甲基)苄胺开始,得到4.07g(理论值的70%)标题化合物。

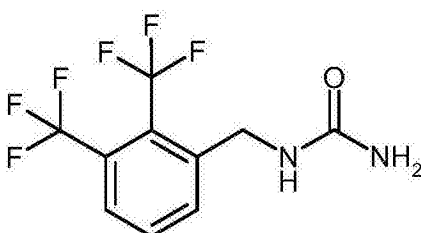
[1188] LC-MS(方法3): $R_t=0.49\text{min}$; $m/z=244(M+H)^+$ 。

[1189] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.99(\text{br.s.}, 2\text{H}), 3.88-3.98(\text{m}, 2\text{H}), 7.83-7.94(\text{m}, 2\text{H}), 8.20(\text{d}, 1\text{H})$ 。

[1190] 实施例125A

[1191] 1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]脲

[1192]



[1193] 以类似于实施例106A的方法用16h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从4.07g(16.73mmol) 1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]甲胺和4.02g(66.95mmol)尿素开始,得到2.01g(理论值的42%)标题化合物。

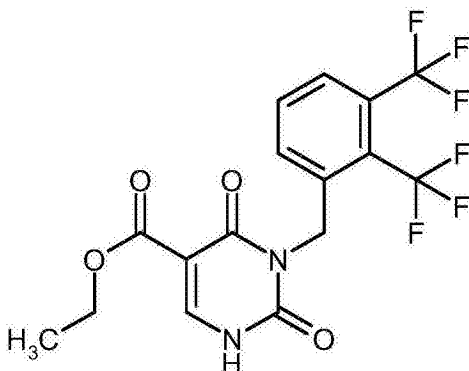
[1194] LC-MS(方法3): $R_t=0.79\text{min}$; $m/z=287(M+H)^+$ 。

[1195] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=4.37-4.47(\text{m}, 2\text{H}), 5.71(\text{s}, 2\text{H}), 6.60(\text{t}, 1\text{H}), 7.85-7.90(\text{m}, 2\text{H}), 7.91-7.96(\text{m}, 1\text{H})$ 。

[1196] 实施例126A

[1197] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1198]



[1199] 将2.01g(7.04mmol)来自实施例125A的1-[2,3-双(三氟甲基)苄基]脲和2.13ml(10.56mmol)乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯在140℃下搅拌4天。将冷却的反应混合物用20ml乙醇稀释,然后加入719mg(10.56mmol)乙醇钠并将混合物再搅拌回流2.5h。将冷却至RT的混合物滴加至400ml冰冷却的0.5M盐酸水溶液中,并将所形成的固体抽吸滤出,用MTBE洗涤并减压干燥。得到1.92g(理论值的66%)标题化合物。

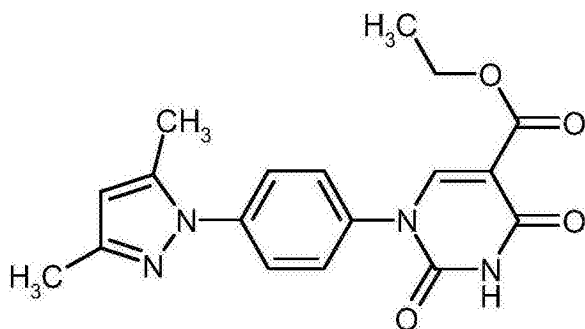
[1200] LC-MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=411(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1201] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.17(\text{br.s.}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.79(\text{t}, 1\text{H}), 7.94(\text{d}, 1\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H}), 12.15(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1202] 实施例127A

[1203] 1-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1204]



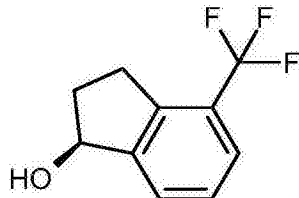
[1205] 以类似于实施例79A的方法进行标题化合物的制备和纯化。从1g(3.84mmol)4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺二盐酸盐和997mg(3.84mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯开始,在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇24:1→9:1)进一步纯化后,得到838mg(理论值的46%)标题化合物。

[1206] LC-MS(方法1): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=355(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1207] 实施例128A

[1208] (S)-4-三氟甲基茚满-1-醇(S对映异构体)

[1209]



[1210] 将50.0g(249.8mmol)4-三氟甲基-1-茚满酮、174ml(1.249mol)三乙胺和1.43g(2.25mmol)(S,S)-N-(对-甲苯磺酰)-1,2-二苯基乙二胺(氯)[1-甲基-4-(丙-2-基)苯]钌(II)[CAS号:192139-90-5; $\text{RuCl}(\text{对-异丙甲苯})[(\text{S},\text{S})\text{-TsDPEN}]$]在231ml二氯甲烷中的溶液加热至35℃,并在此温度下逐渐加入(加入时间约40min)47.1ml(1.249mol)甲酸。在加入过程中,反应混合物的温度升高至42℃。在加入完成后,将混合物在38℃下再搅拌2h。在旋转蒸发器上并在高真空下除去所有的挥发性组分。随后,将残余物溶解在少量二氯甲烷中并在1kg硅胶上纯化(流动相:首先2.5l环己烷/乙酸乙酯5:1,然后6l环己烷/乙酸乙酯1:1)。将合适的流分在旋转蒸发器上浓缩并将产物在高真空下干燥。得到45.0g(理论值的89%)标题化合物。

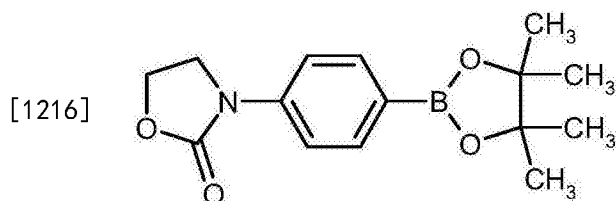
[1211] $R_t=3.43\text{min}$; $\text{MS}(\text{CI-pos}): m/z=202(\text{M})^+$ 。

[1212] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: [ppm]=1.76-1.91(m, 1H), 2.40(ddt, 1H), 2.86(dt, 1H), 3.01-3.13(m, 1H), 5.09(q, 1H), 5.45(d, 1H), 7.38-7.48(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.62(d, 1H)。

[1213] 手性分析型HPLC(方法12): $R_t=7.14\text{min}$; ee>99%。

[1214] 实施例129A

[1215] 3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮

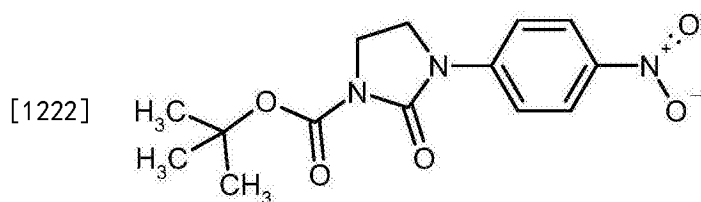


[1217] 首先将42.7g(168.36mmol)4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼杂环戊烷和0.8g(2.24mmol,纯度70%)过氧化二苯甲酰加入乙腈(160ml)中,加入20.0g(112.24mmol)3-(4-氨基苯基)-1,3-噁唑烷-2-酮(记载于W02005/54238A1,2005;第105页中)和19.3g(168.36mmol,纯度90%)亚硝酸叔丁酯,然后将该反应混合物在RT下搅拌过夜。将反应混合物几乎完全浓缩,残余物用MTBE搅拌并滤出固体,用MTBE洗涤并减压干燥。得到21.4g(理论值的61%,纯度92%)目标化合物。

[1218] LC-MS(方法11): $R_t=1.03\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=290(M+H)^+$ 。[1219] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta=1.29(\text{s},12\text{H}),4.07(\text{t},2\text{H}),4.44(\text{t},2\text{H}),7.59(\text{d},2\text{H}),7.68(\text{d},2\text{H})$ 。

[1220] 实施例130A

[1221] 3-(4-硝基苯基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁基酯

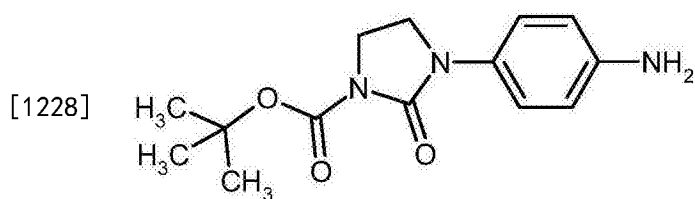


[1223] 将8.8mg(72 μmol)DMAP和1.74g(7.96mmol)二碳酸二叔丁基酯加入于15ml DMF和15ml THF中的2.0g(7.24mmol,纯度75%)1-(4-硝基苯基)咪唑烷-2-酮中(制备:参见P.Stabile等人,Tetrahedron Letters(2010),51(24),3232)。将该悬浮液在RT下搅拌过夜。加入0.79g二碳酸二叔丁基酯和8.8mg DMAP,并将该混合物搅拌24h。对于后处理,加入50ml水并将固体抽吸滤出。将固体用100ml水洗涤,然后用10ml MTBE洗涤,并在高真空下干燥。得到2.49g(理论值的95%,纯度85%)标题化合物。

[1224] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=307(M+H)^+$, (ESI $_{\text{neg}}$): $m/z=205(M-H)^-$ 。[1225] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): $\delta[\text{ppm}]=1.49(\text{s},9\text{H}),3.80-3.87(\text{m},2\text{H}),3.87-3.94(\text{m},2\text{H}),7.81-7.87(\text{m},2\text{H}),8.23-8.28(\text{m},2\text{H})$ 。

[1226] 实施例131A

[1227] 3-(4-氨基苯基)-2-氧代咪唑烷-1-甲酸叔丁基酯



[1229] 将1.00g(3.25mmol)来自实施例130A的化合物在35mg 10%钯碳的存在下在50ml

THF中在RT下在标准氢压力下氢化。转化完成(3h)后,将催化剂通过硅藻土滤出。将滤液用200ml THF洗涤并将全部滤液在旋转蒸发器上完全浓缩。将残留的固体在高真空下干燥。得到982mg(理论值的98%,纯度90%)标题化合物。

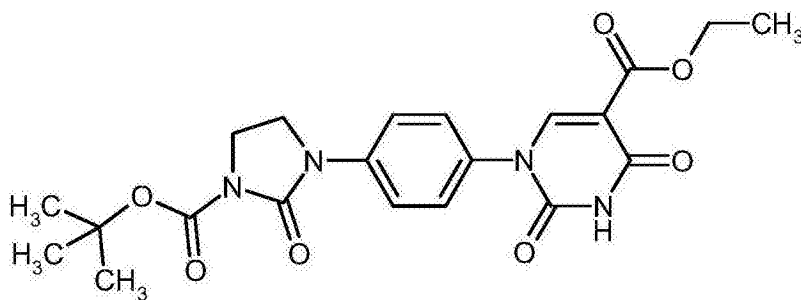
[1230] LC-MS(方法3): $R_t=0.66\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=278(M+H)^+$ 。

[1231] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=1.46(\text{s}, 9\text{H}), 3.66\text{--}3.79(\text{m}, 4\text{H}), 4.98(\text{s}, 2\text{H}), 6.52\text{--}6.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.11\text{--}7.16(\text{m}, 2\text{H})$ 。

[1232] 实施例132A

[1233] 1-{4-[3-(叔丁氧基羰基)-2-氧代咪唑烷-1-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1234]



[1235] 将980mg(3.2mmol)来自实施例131A的化合物和833mg(3.21mmol)3-乙氧基-2-[(乙氧基羰基)氨基甲酰基]丙烯酸乙酯(制备参见:Senda, Shi geo;Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical&Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8)在30ml乙醇中加热回流1h。冷却至RT后,加入360mg(3.21mmol)叔丁醇钾并将反应混合物首先在RT下搅拌过夜,然后在60℃下搅拌7.5h。冷却至RT后,将溶液通过加入1N盐酸水溶液轻度酸化(pH 6)并用20ml水稀释。将所形成的固体抽吸滤出,用水洗涤三次,每次10ml水,并在50℃的干燥箱中干燥过夜。得到940mg(理论值的54%,纯度90%)标题化合物。

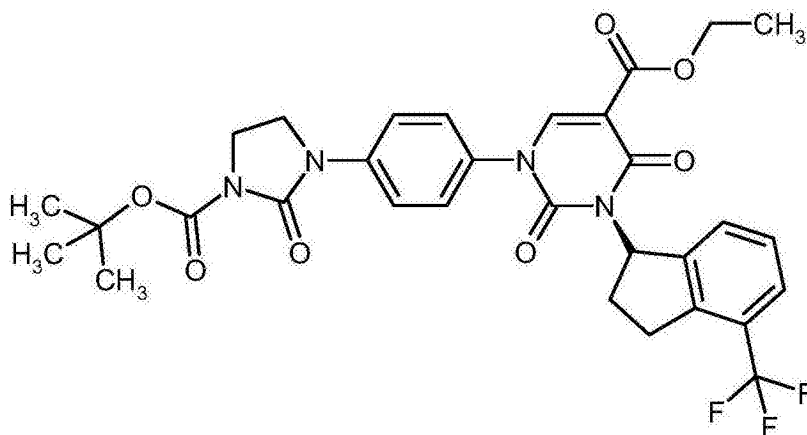
[1236] LC-MS(方法3): $R_t=0.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=445(M+H)^+$ 。

[1237] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $[\text{ppm}]=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.48(\text{s}, 9\text{H}), 3.78\text{--}3.89(\text{m}, 4\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.24(\text{s}, 1\text{H}), 11.68(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1238] 实施例133A

[1239] 1-{4-[3-(叔丁氧基羰基)-2-氧代咪唑烷-1-基]苯基}-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1240]



[1241] 在氩气下,首先将500mg(1.13mmol)来自实施例132A的化合物和885mg(3.38mmol)

三苯基膦加入12ml THF/DMF 1:1中。加入455mg(2.25mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯和273mg(1.35mmol)来自实施例128A的化合物,并将该混合物在RT下搅拌过夜。对于后处理,加入1ml 1N盐酸水溶液和50ml乙酸乙酯。搅拌后,分离各相。将有机相用1N盐酸水溶液洗涤两次并用饱和氯化钠溶液洗涤一次,经硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上浓缩。首先将残余物通过快速色谱法(流动相二氯甲烷/甲醇99:1)纯化,然后通过制备型HPLC(方法8)纯化。得到362mg(理论值的40%,纯度80%)标题化合物。

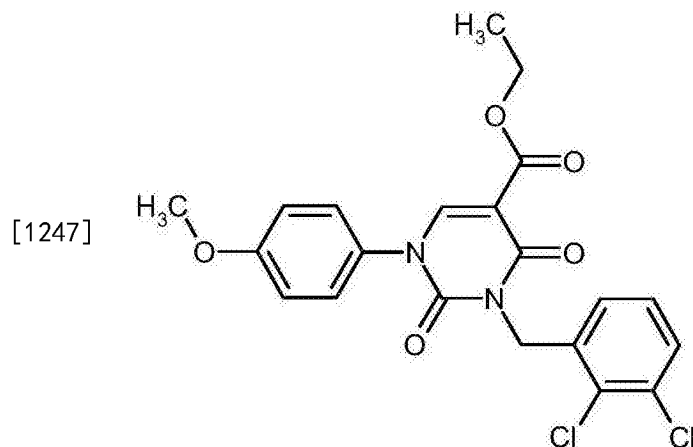
[1242] LC-MS(方法3): $R_t=1.26\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=629(M+H)^+$ 。

[1243] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2): \delta[\text{ppm}]=1.23(\text{td}, 3\text{H}), 1.37-1.50(\text{m}, 9\text{H}), 2.27-2.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.43-2.59(\text{m}, 1\text{H}), 2.97-3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.30-3.46(\text{m}, 1\text{H}), 3.67-3.90(\text{m}, 4\text{H}), 4.20(\text{dq}, 2\text{H}), 6.48-6.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.15-7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.36-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 7.55-7.70(\text{m}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1244] 工作实施例:

[1245] 实施例1

[1246] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1248] 将95mg(0.69mmol)碳酸钾和91mg(0.38mmol)2,3-二氯苄基溴加入100mg(0.34mmol)来自实施例38A的在乙腈中的1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯中,并将反应混合物在60℃下搅拌过夜。浓缩混合物并将残余物经500mg硅胶使用比率为2:1的环己烷/乙酸乙酯的过滤来纯化。在洗脱液的浓缩和减压干燥后,得到137mg(理论值的88%)目标化合物。

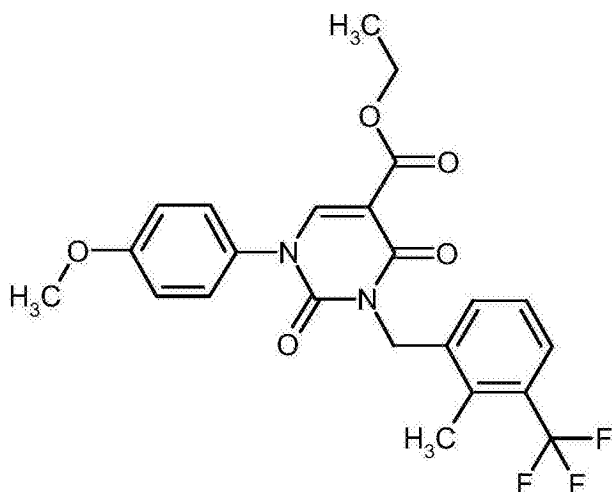
[1249] LC-MS(方法3): $R_t=1.19\text{min}$; $m/z=449(M+H)^+$ 。

[1250] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.04-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.21(\text{dd}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1251] 实施例2

[1252] 1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1253]



[1254] 将190mg(1.38mmol)碳酸钾、229mg(1.38mmol)碘化钾和174mg(0.69mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴加入200mg(0.69mmol)来自实施例38A的在6ml乙腈中的1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯,并将反应混合物在60℃下搅拌过夜。浓缩混合物并通过制备型HPLC(方法6a)纯化。得到211mg(理论值的66%)目标化合物。

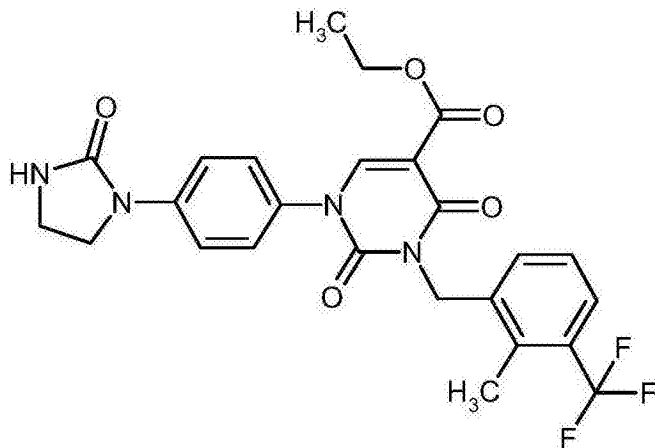
[1255] LC-MS(方法3): $R_t=1.21\text{min}$; $m/z=463(M+H)^+$ 。

[1256] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{dd}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1257] 实施例3

[1258] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1259]



[1260] 将400mg(1.16mmol)来自实施例15A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、353mg(1.39mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴、321mg(2.32mmol)碳酸钾和193mg(1.16mmol)碘化钾在16ml乙腈中的混合物在60℃下搅拌18h。然后将混合物冷却至20℃,并加入50ml水。将所形成的产物抽吸滤出,用少量乙醚洗涤并在高真空下干燥。得到537mg(理论值的89%)目标化合物。

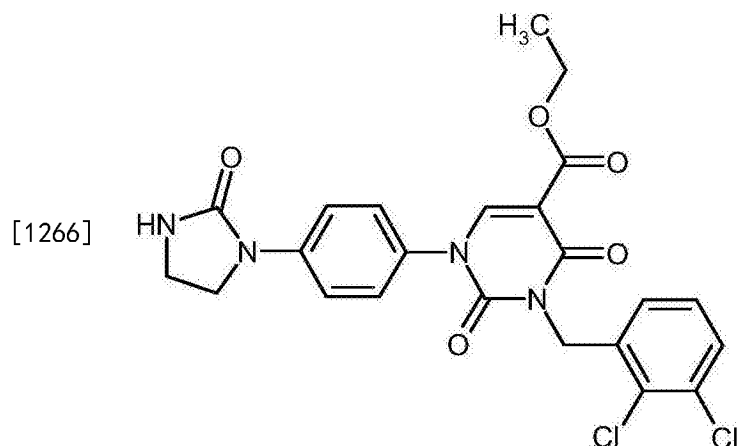
[1261] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1262] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1263] 以类似于实施例3的方法,将上述1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮-5-甲酸酯(尿嘧啶-5-甲酸酯)在碳酸钾和碘化钾的存在下分别与苄基氯或苄基溴反应,得到苄基取代的尿嘧啶化合物。不同之处在于也可使用1-3当量的碳酸钾和0.1-2当量的碘化钾。所使用的溶剂是乙腈,在难溶化合物的情况下向其中加入二甲基甲酰胺。

[1264] 实施例4

[1265] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



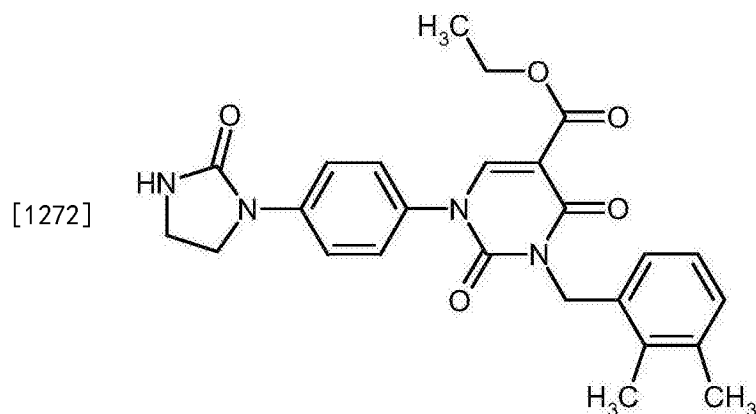
[1267] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例15A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和136.3mg(0.70mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:78mg(理论值的27%)。

[1268] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=503(M+H)^+$ 。

[1269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.89(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.1(\text{s}, 2\text{H}), 7.09(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1270] 实施例5

[1271] 3-(2,3-二甲基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



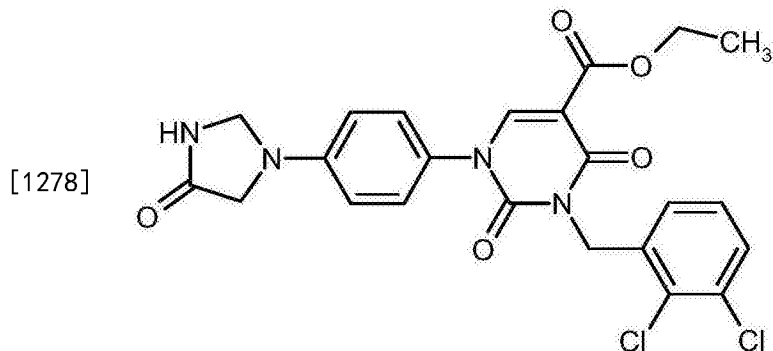
[1273] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)实施例15A和90mg(0.58mmol)2,3-二甲基苄基氯进行制备。收率:102mg(理论值的38%)。

[1274] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=463(M+H)^+$ 。

[1275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.25(t, 3H), 2.23(s, 3H), 2.27(s, 3H), 3.42(m, 2H), 3.88(m, 2H), 4.20(q, 2H), 5.02(s, 2H), 6.81(d, 1H), 7.00(t, 1H), 7.04(s, 1H), 7.08(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.68(d, 2H), 8.38(s, 1H)。

[1276] 实施例6

[1277] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



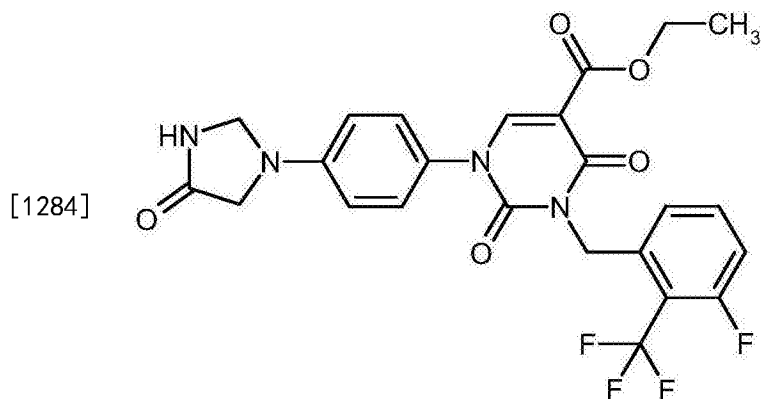
[1279] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例17A的2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和136.3mg(0.70mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:45mg(理论值的15%)。

[1280] LC-MS(方法3): R_t =1.02min; m/z =503(M+H) $^+$ 。

[1281] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.23(t, 3H), 3.80(s, 2H), 4.18(q, 2H), 4.72(s, 2H), 5.10(s, 2H), 6.65(d, 2H), 7.20(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.38(d, 2H), 7.66(d, 1H), 8.32(s, 1H), 8.70(s, 1H)。

[1282] 实施例7

[1283] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



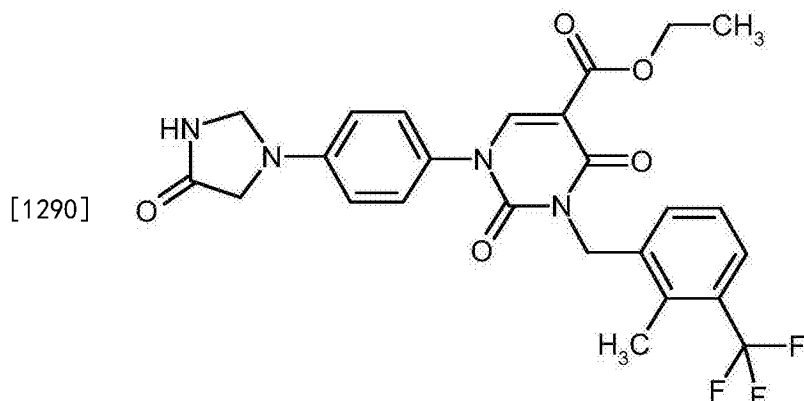
[1285] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例17A的2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和179.2mg(0.7mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:60mg(理论值的20%)。

[1286] LC-MS(方法1): R_t =1.12min; m/z =521(M+H) $^+$ 。

[1287] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.22(t, 3H), 3.77(s, 2H), 4.20(q, 2H), 4.70(s, 2H), 5.19(s, 2H), 6.65(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.33-7.45(m, 3H), 7.62(m, 1H), 8.38(s, 1H), 8.70(s, 1H)。

[1288] 实施例8

[1289] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



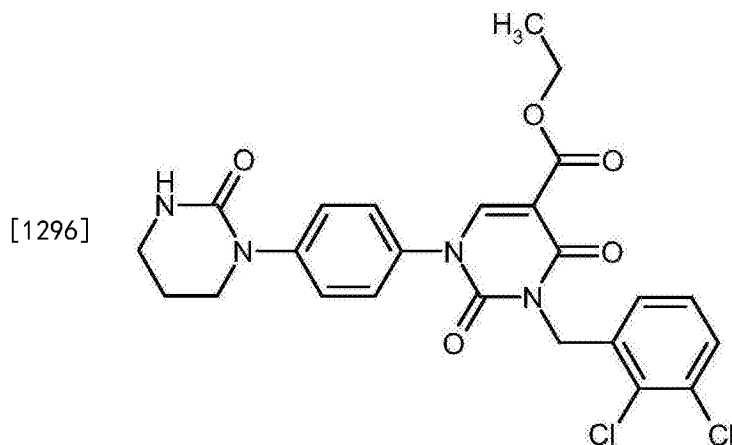
[1291] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例17A的2,4-二氧化-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和176.4mg(0.697mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:74mg(理论值的24%)。

[1292] LC-MS(方法1): $R_t=1.17\text{min}$; $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1293] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 1\text{H}), 3.80(\text{s}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.71(\text{s}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 6.68(\text{d}, 2\text{H}), 7.30-7.41(\text{m}, 4\text{H}), 7.61(\text{m}, 1\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H}), 8.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1294] 实施例9

[1295] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



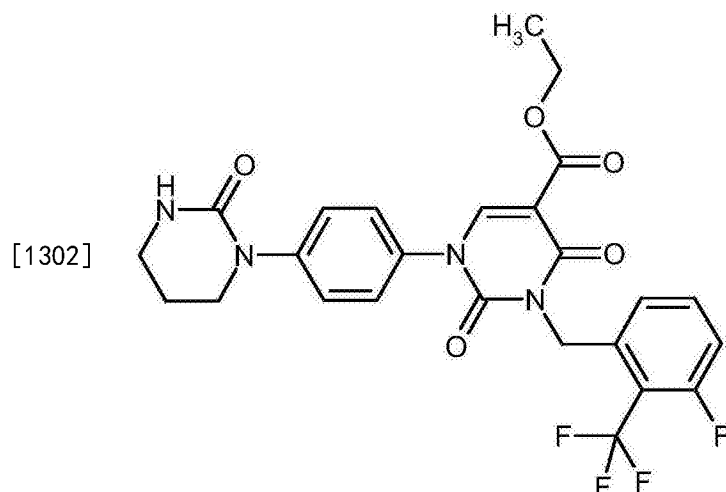
[1297] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.56mmol)来自实施例16A的2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和131mg(0.67mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:240mg(理论值的83%)。

[1298] LC-MS(方法1): $R_t=1.14\text{min}$; $m/z=517(M+H)^+$ 。

[1299] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.97(\text{m}, 2\text{H}), 3.24(\text{m}, 2\text{H}), 3.69(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 6.71(\text{s}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.47(\text{s}, 4\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1300] 实施例10

[1301] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



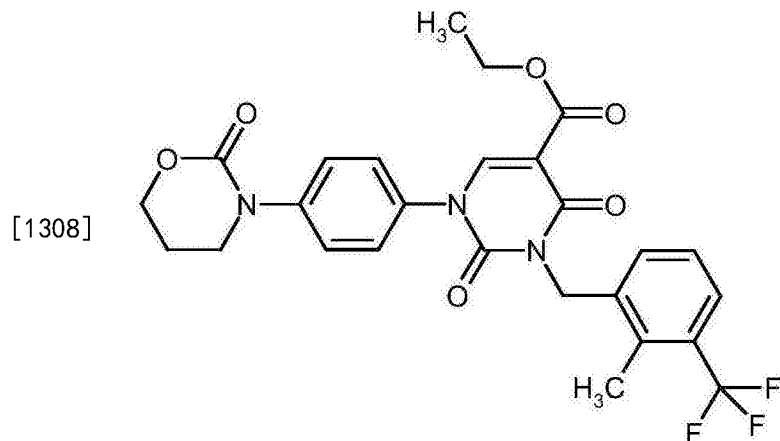
[1303] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.56mmol)来自实施例16A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和172.1mg(0.67mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:75mg(理论值的22%,纯度88%)。

[1304] LC-MS(方法1): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=535(M+H)^+$ 。

[1305] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.98(\text{m}, 2\text{H}), 3.23(\text{m}, 2\text{H}), 3.68(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 6.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.36-7.50(\text{m}, 5\text{H}), 7.65(\text{m}, 1\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1306] 实施例11

[1307] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



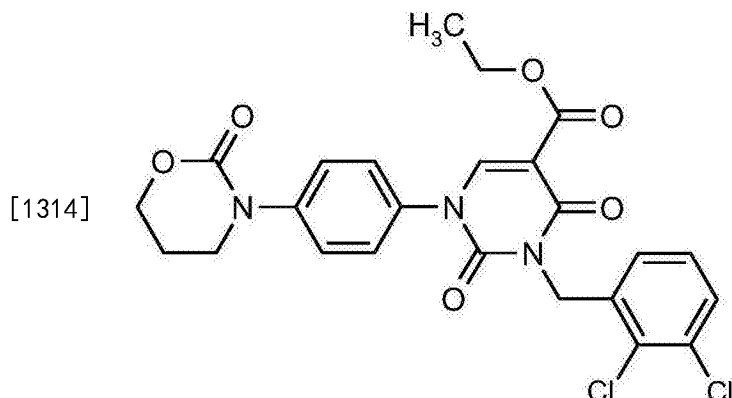
[1309] 以类似于实施例3的方法,由250mg(约0.56mmol)来自实施例37A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和140mg(0.56mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:184mg(理论值的62%)。

[1310] LC-MS(方法1): $R_t=1.21\text{min}$; $m/z=532(M+H)^+$ 。

[1311] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.08-2.17(\text{m}, 2\text{H}), 2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.67-3.72(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.32-4.40(\text{m}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.48-7.62(\text{m}, 5\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1312] 实施例12

[1313] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



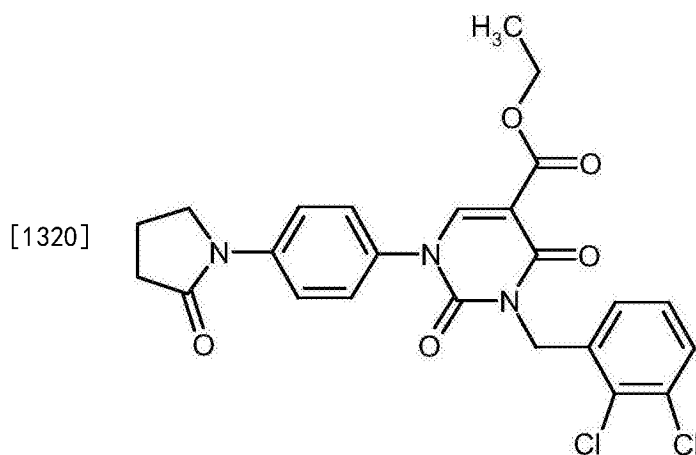
[1315] 以类似于实施例3的方法,由250mg(约0.56mmol)来自实施例37A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和109mg(0.56mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:167mg(理论值的58%)。

[1316] LC-MS(方法1): $R_t=1.17\text{min}$; $m/z=518(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1317] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.08-2.17(\text{m}, 2\text{H}), 3.67-3.74(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.32-4.40(\text{m}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H}), 7.49-7.60(\text{m}, 5\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1318] 实施例13

[1319] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



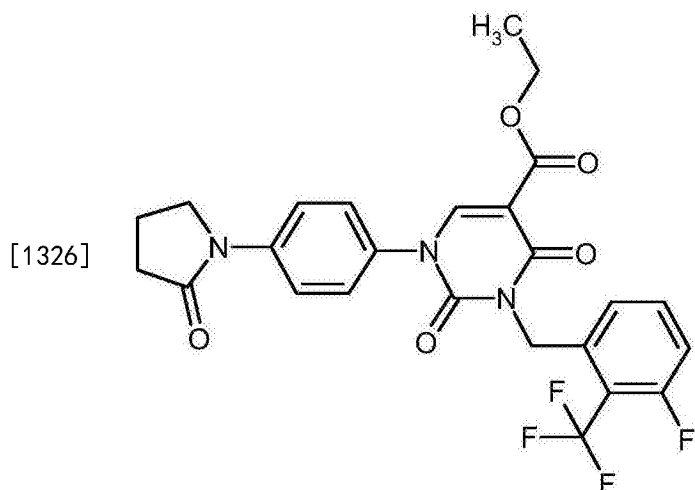
[1321] 以类似于实施例3的方法,由145mg(0.42mmol)来自实施例22A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和82.6mg(0.42mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:143mg(理论值的61%)。

[1322] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=502(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1323] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.25(\text{t}, 3\text{H}), 2.09(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{hidden by DMSO}), 3.88(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 2\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1324] 实施例14

[1325] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



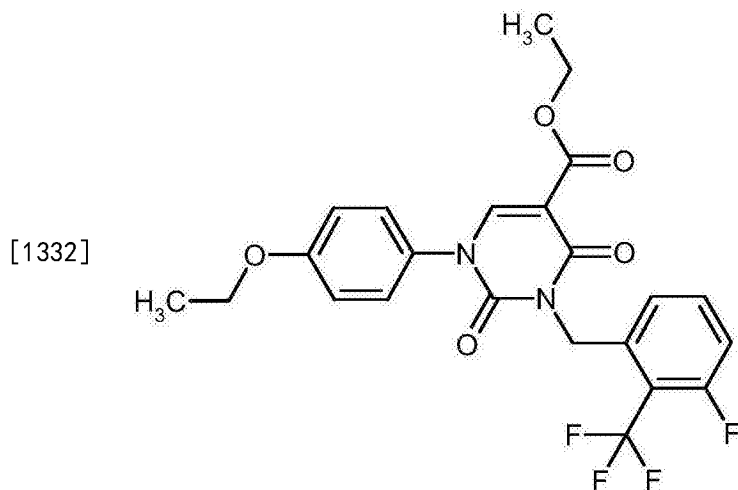
[1327] 以类似于实施例3的方法,由145mg(0.42mmol)来自实施例22A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和108.6mg(0.42mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:103mg(理论值的45%)。

[1328] LC-MS(方法4): $R_t=2.30\text{min}$; $m/z=520(M+H)^+$ 。

[1329] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.03-2.11(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.18(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 7.60-7.70(\text{m}, 1\text{H}), 7.79(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1330] 实施例15

[1331] 1-(4-乙氧基苯基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



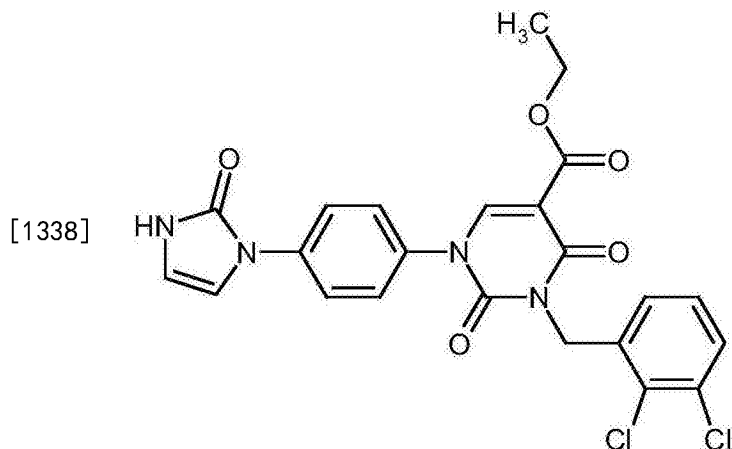
[1333] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.66mmol)来自实施例41A的1-(4-乙氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和169mg(0.66mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:195mg(理论值的62%)。

[1334] LC-MS(方法2): $R_t=2.54\text{min}$; $m/z=481(M+H)^+$ 。

[1335] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.32(\text{t}, 3\text{H}), 4.05(\text{q}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.19(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, 1\text{H}), 7.40-7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.63-7.66(\text{m}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1336] 实施例16

[1337] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



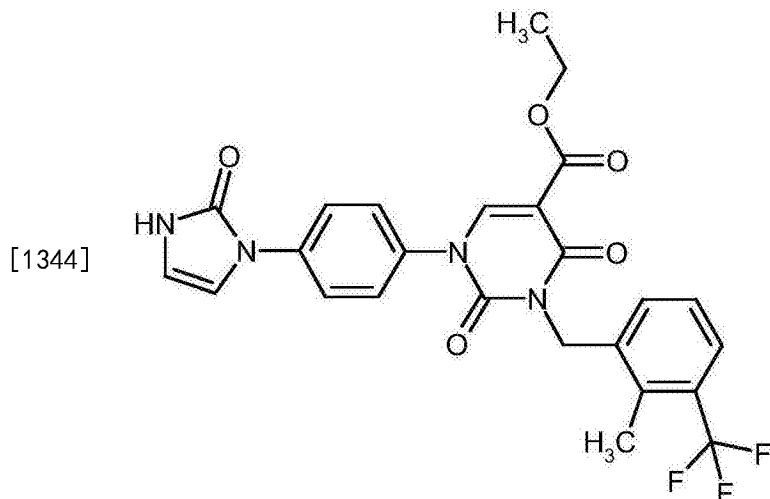
[1339] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例18A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和168.2mg(0.70mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:126mg(理论值的43%)。

[1340] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=501(M+H)^+$ 。

[1341] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 6.64(\text{m}, 1\text{H}), 7.03(\text{m}, 1\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.55-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 7.9(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 10.4(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1342] 实施例17

[1343] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1345] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例18A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和177.4mg(0.7mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:152mg(理论值的51%)。

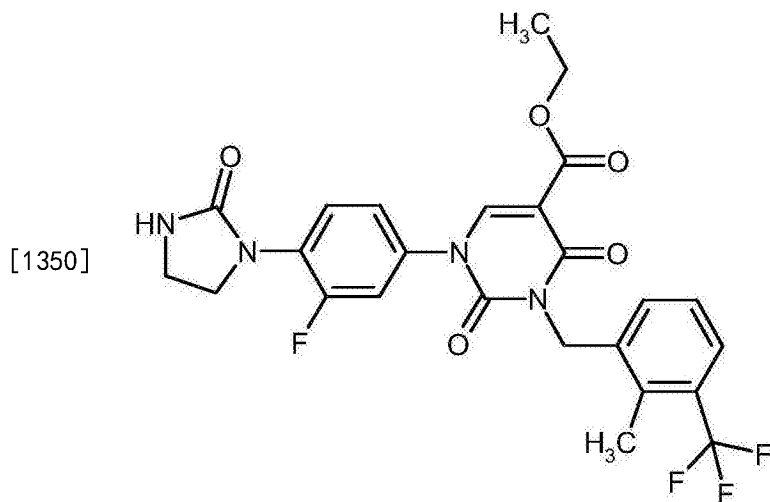
[1346] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=515(M+H)^+$ 。

[1347] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.48(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}),$

6.65(m, 1H), 7.05(m, 1H), 7.35(t, 1H), 7.40(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.91(d, 2H), 8.46(s, 1H), 10.4(s, 1H)。

[1348] 实施例18

[1349] 1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



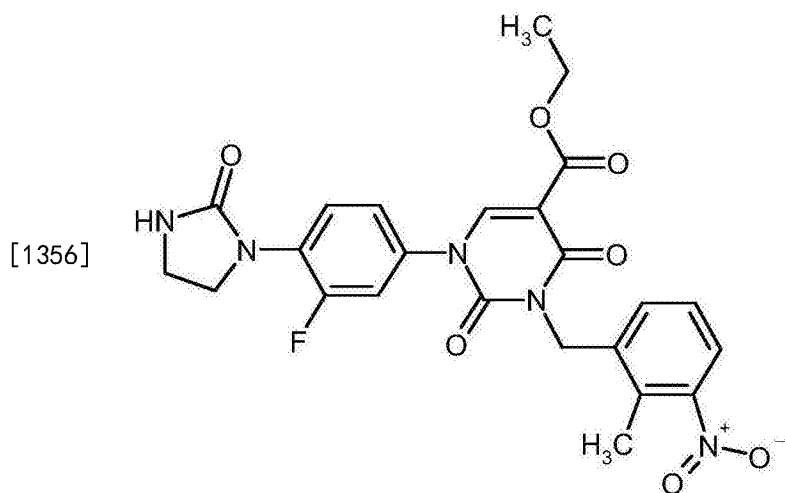
[1351] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.55mmol)来自实施例19A的1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和167.6mg(0.66mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:145mg(理论值的45%,纯度93%)。

[1352] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=535(M+H)^+$ 。

[1353] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.26(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.01(\text{s}, 1\text{H}), 7.30-7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.52-7.62(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{t}, 1\text{H}), 8.5(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1354] 实施例19

[1355] 1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



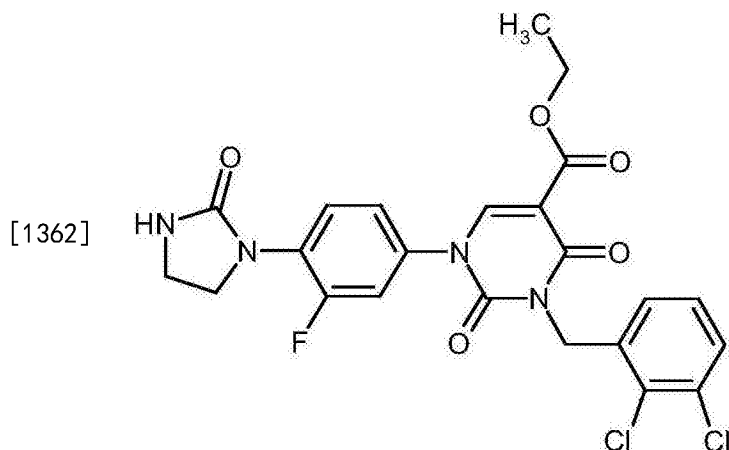
[1357] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.55mmol)来自实施例19A的1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和123mg(0.66mmol)2-甲基-3-硝基苄基氯进行制备。收率:108mg(理论值的35%,纯度92%)。

[1358] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=512(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1359] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 7.67(\text{t}, 1\text{H}), 7.72(\text{dd}, 1\text{H}), 8.49(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1360] 实施例20

[1361] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



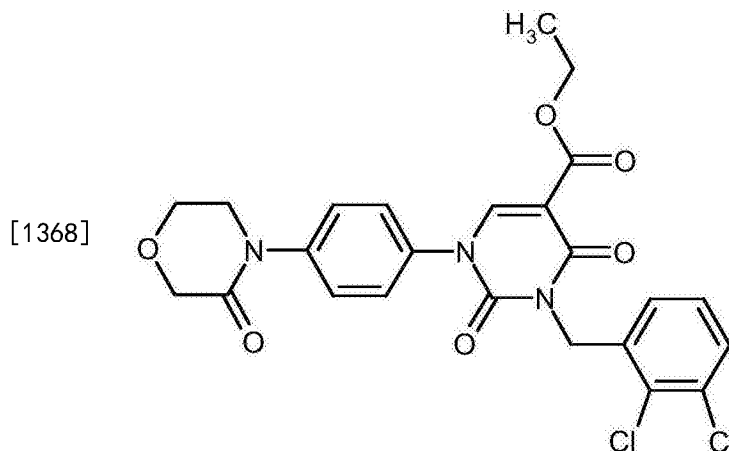
[1363] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.55mmol)来自实施例19A的1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和159mg(0.66mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:75mg(理论值的25%)。

[1364] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=521(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1365] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{dd}, 1\text{H}), 7.52-7.62(\text{m}, 2\text{H}), 7.66(\text{t}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1366] 实施例21

[1367] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



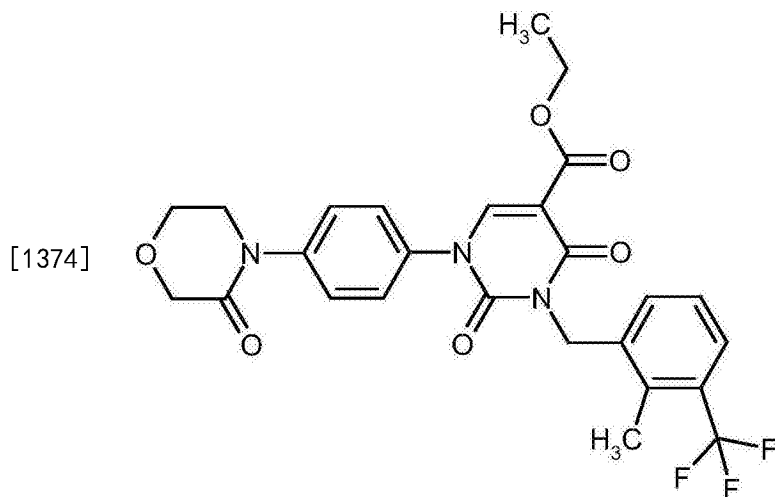
[1369] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.56mmol)来自实施例20A的2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和217.6mg(1.11mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:207mg(理论值的70%)。

[1370] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=518(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1371] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.79(\text{m}, 2\text{H}), 3.99(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.23(\text{s}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H}), 7.58(\text{m}, 5\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1372] 实施例22

[1373] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



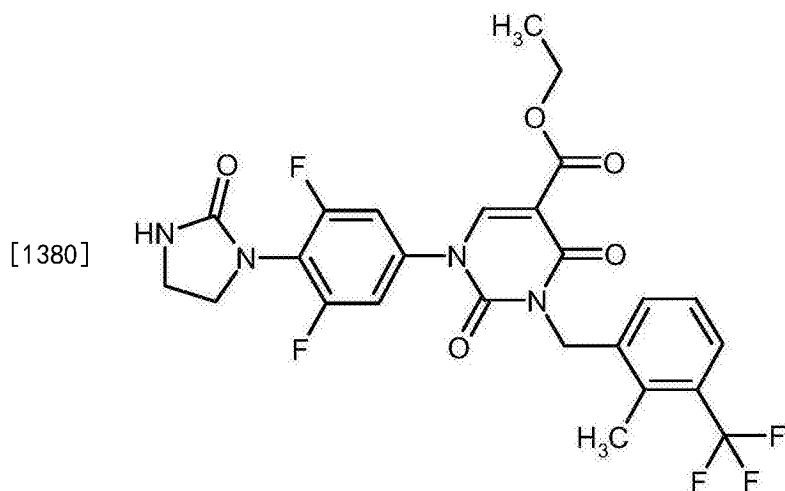
[1375] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.56mmol)来自实施例20A的2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和140.8mg(0.56mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:228mg(理论值的77%)。

[1376] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=532(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1377] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{m}, 2\text{H}), 4.00(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.22(\text{s}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.39(\text{d}, 1\text{H}), 7.55-7.62(\text{m}, 5\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1378] 实施例23

[1379] 1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1381] 将500mg来自实施例27A的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(1.04mmol, 纯度79%)、315mg(1.25mmol)2-甲基-3-(三

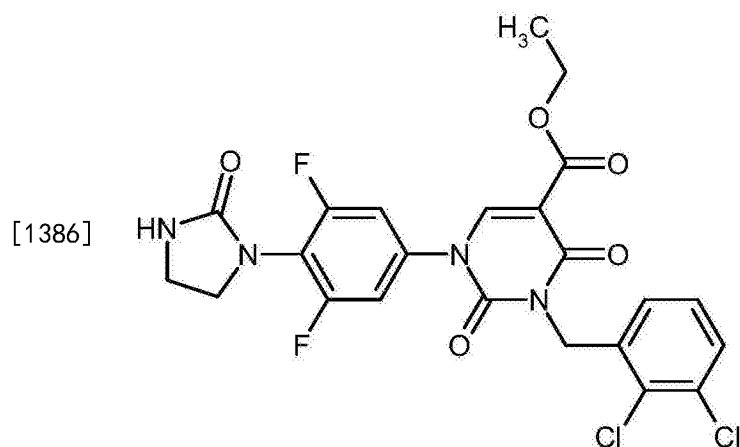
氟甲基)苄基溴、287mg(2.08mmol)碳酸钾和86mg(0.52mmol)碘化钾在10ml乙腈中在60℃下搅拌6h,并在RT下放置过夜。用20ml乙酸乙酯稀释该混合物。将有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。剩余的粗产物通过硅胶色谱法使用流动相二氯甲烷/甲醇80:1纯化。在合适流分的浓缩和减压干燥后,得到524mg(理论值的91%)目标化合物。

[1382] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=553(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1383] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.46-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.31-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.51-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.58-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1384] 实施例24

[1385] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



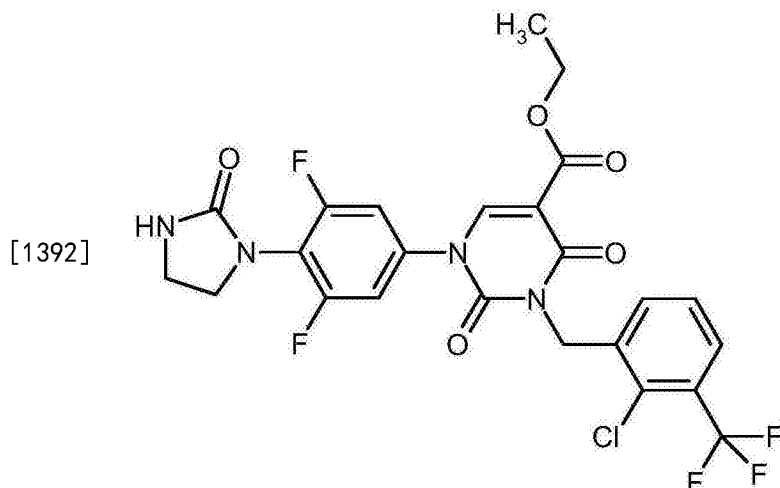
[1387] 将150mg来自实施例27A的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(0.31mmol,纯度79%)、90mg(0.37mmol)2,3-二氯苄基溴、86mg(0.62mmol)碳酸钾和26mg(0.16mmol)碘化钾在3ml乙腈中在60℃下搅拌4h。将反应混合物减压浓缩,粗产物通过硅胶色谱法使用二氯甲烷/甲醇(100:1至50:1)的纯化,得到133mg(理论值的79%)目标化合物。

[1388] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=539(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1389] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.47-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.73-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.23(\text{dd}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.50-7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1390] 实施例25

[1391] 3-(2-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



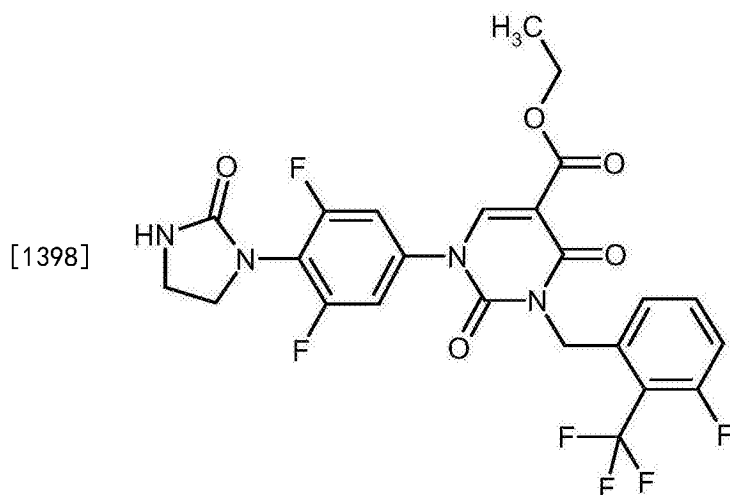
[1393] 以类似于实施例24的方法用5h的反应时间在60℃下进行标题化合物的制备和纯化。从150mg来自实施例27A的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(0.31mmol,纯度79%)和86mg(0.37mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到143mg(理论值的76%)目标化合物。

[1394] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=573(M+H)^+$ 。

[1395] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.47\text{--}3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.73\text{--}3.80(\text{m}, 2\text{H}), 4.21(\text{s}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.49\text{--}7.56(\text{m}, 3\text{H}), 7.58(\text{br. d}, 1\text{H}), 7.80(\text{br. d}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1396] 实施例26

[1397] 1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1399] 以类似于实施例24的方法用6h的反应时间在60℃下进行标题化合物的制备和纯化。从150mg来自实施例27A的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(0.31mmol,纯度79%)和96mg(0.37mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴开始,得到127mg(理论值的74%)目标化合物。

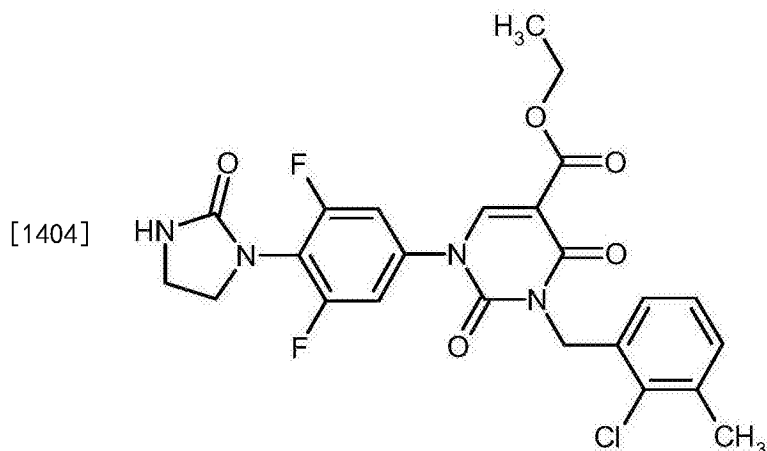
[1400] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=557(M+H)^+$ 。

[1401] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.47\text{--}3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.73\text{--}3.80(\text{m}, 2\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.19(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{dd}, 1\text{H}), 7.49\text{--}7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.65$

(td, 1H), 8.61(s, 1H)。

[1402] 实施例27

[1403] 3-(2-氯-3-甲基苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



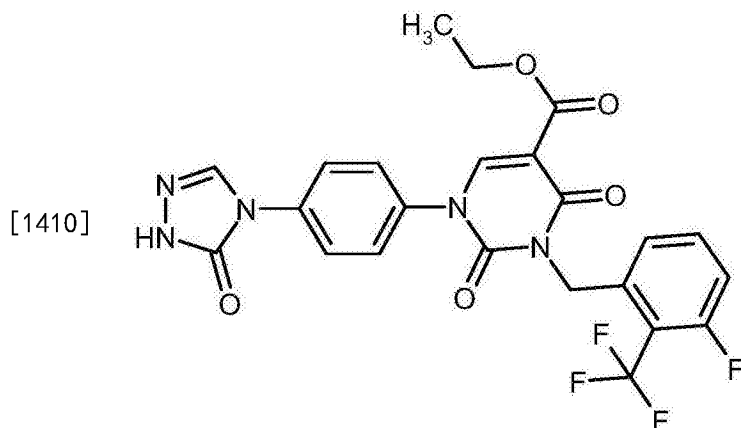
[1405] 以类似于实施例24的方法用6h的反应时间在60℃下进行标题化合物的制备和纯化,其中随后将该混合物在RT下再放置3天。从150mg来自实施例27A的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(0.31mmol,纯度79%)和82mg(0.37mmol)2-氯-3-甲基苄基溴开始,得到53mg(理论值的32%)目标化合物。

[1406] LC-MS(方法4): $R_t=2.20\text{min}$; $m/z=519(M+H)^+$ 。

[1407] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.25(\text{t}, 3\text{H}), 2.37(\text{s}, 2\text{H}), 3.46-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 6.99-7.05(\text{m}, 2\text{H}), 7.15-7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.25-7.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.49-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 8.57(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1408] 实施例28

[1409] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1411] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例35A的2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和150mg(0.583mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:24mg(理论值的8%)。

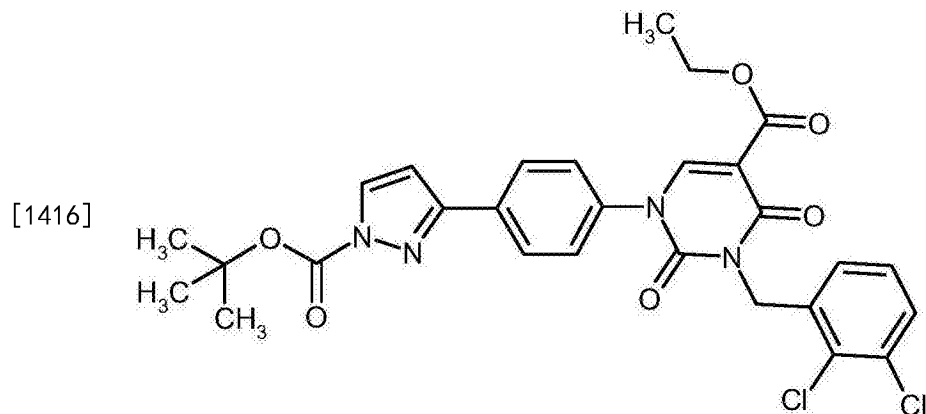
[1412] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=520(M+H)^+$ 。

[1413] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}),$

7.35-7.45(m, 1H), 7.61-7.72(m, 3H), 7.85(d, 2H), 8.45(s, 1H), 8.51(s, 1H), 12.05(br. s, 1H)。

[1414] 实施例29

[1415] 1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



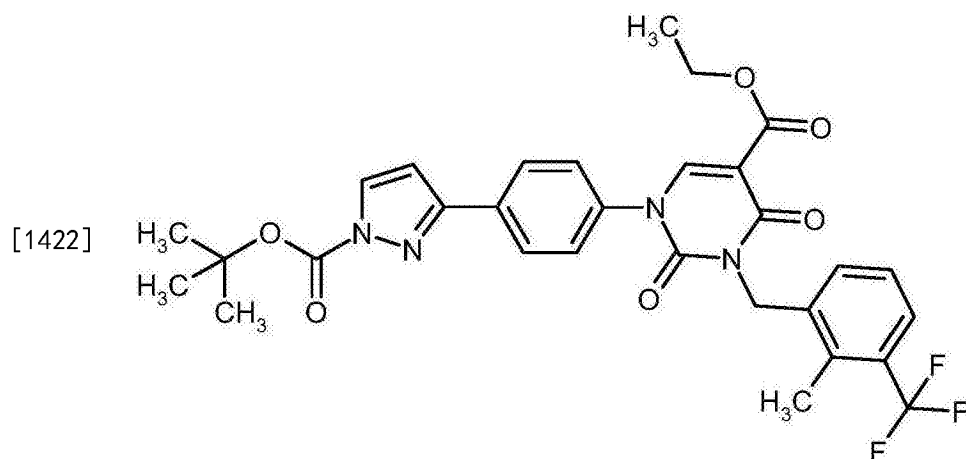
[1417] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.47mmol)来自实施例33A的1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和110mg(0.56mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:73mg(理论值的25%,纯度93%)。

[1418] LC-MS(方法2): $R_t=2.74\text{min}$; $m/z=585(M+H)^+$ 。

[1419] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.60(\text{s}, 9\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.13(\text{d}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, 2\text{H}), 8.05(\text{d}, 2\text{H}), 8.35(\text{d}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1420] 实施例30

[1421] 1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1423] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.47mmol)来自实施例33A的1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和142mg(0.56mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:67mg(理论值的24%)。

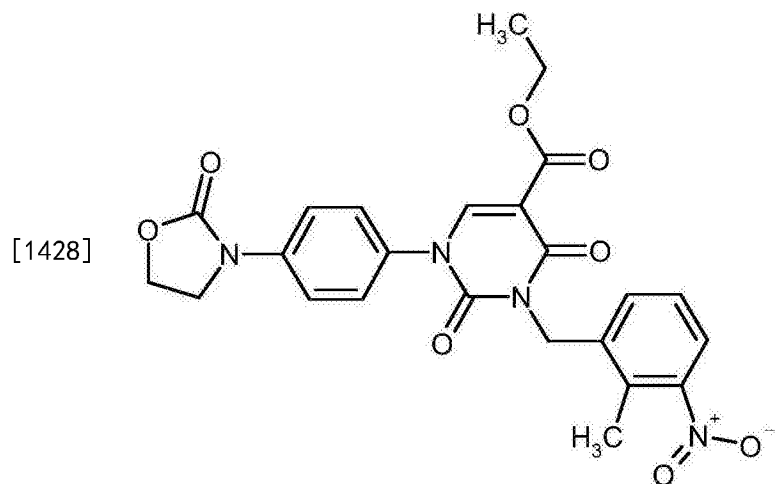
[1424] LC-MS(方法2): $R_t=2.77\text{min}$; $m/z=599(M+H)^+$ 。

[1425] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.61(\text{s}, 9\text{H}), 2.45(\text{被DMSO信号部分地})$

掩盖), 4.20(q, 2H), 5.21(s, 2H), 7.13(d, 1H), 7.31-7.43(m, 2H), 7.61(d, 1H), 7.65(d, 2H), 8.05(d, 2H), 8.45(d, 1H), 8.60(s, 1H)。

[1426] 实施例31

[1427] 3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



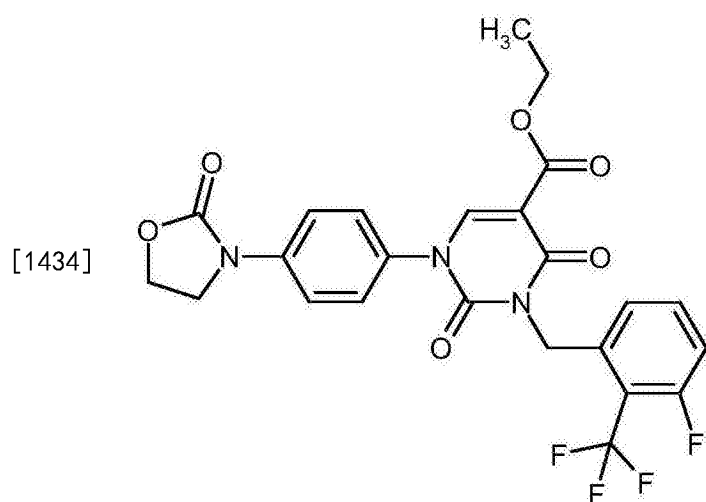
[1429] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例21A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和107.5mg(0.58mmol)2-甲基-3-硝基苄基氯进行制备。收率:28mg(理论值的10%)。

[1430] LC-MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=494(M+H)^+$ 。

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.25(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.38(\text{t}, 1\text{H}), 7.42(\text{d}, 1\text{H}), 7.56(\text{d}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1432] 实施例32

[1433] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



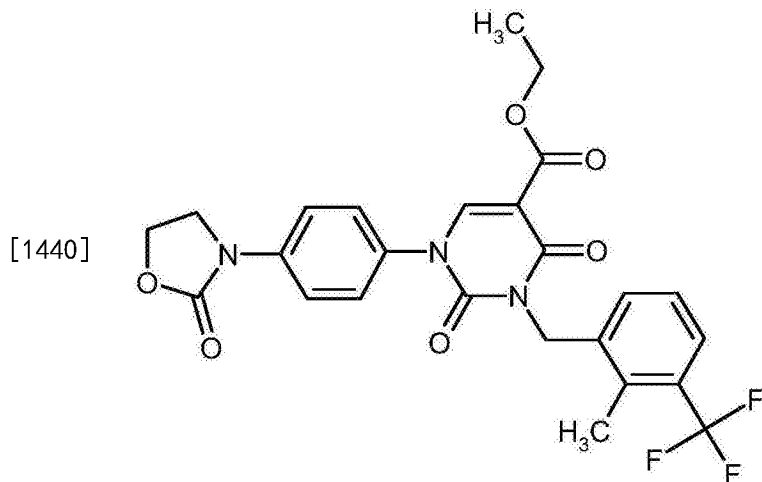
[1435] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例21A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和149mg(0.58mmol)3-氟-2-(三氟甲基)苄基氯进行制备。收率:86mg(理论值的28%)。

[1436] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=522(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1437] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.49(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 7.65(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1438] 实施例33

[1439] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



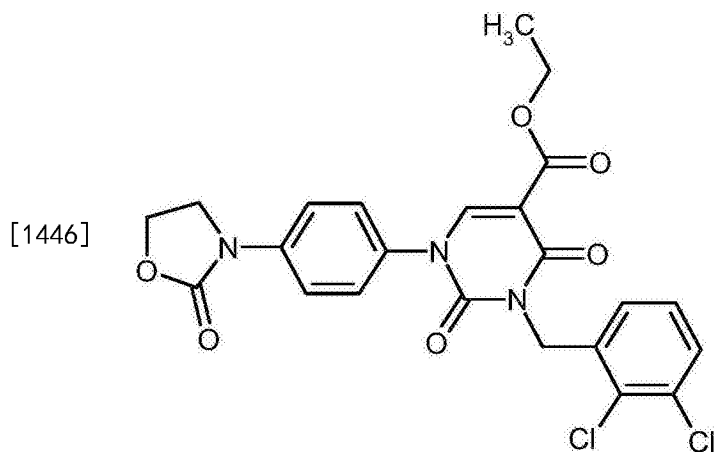
[1441] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例21A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和146.6mg(0.58mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:37mg(理论值的12%)。

[1442] LC-MS(方法4): $R_t=2.36\text{min}$; $m/z=518(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1443] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.45(\text{m}, 2\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.52-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1444] 实施例34

[1445] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



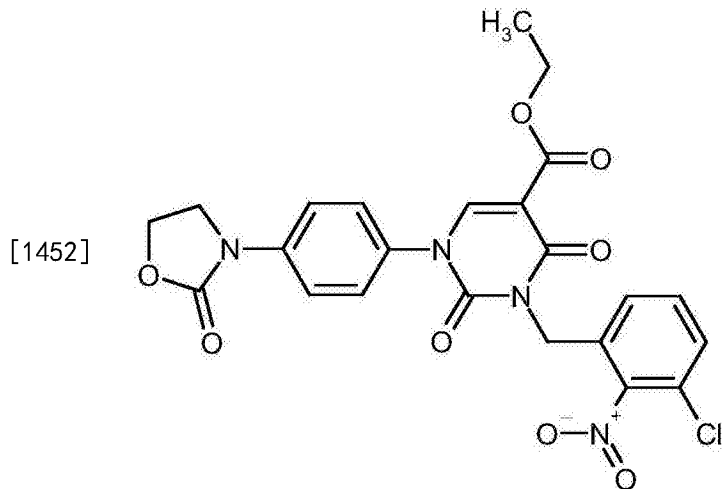
[1447] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.58mmol)来自实施例21A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和113.2mg(0.58mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:173mg(理论值的56%,纯度92%)。

[1448] LC-MS(方法4): $R_t=2.31\text{min}$; $m/z=504(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1449] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.22(t, 3H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.20(q, 2H), 4.45(m, 2H), 5.1(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.52-7.63(m, 3H), 7.70(d, 2H), 8.42(s, 1H)。

[1450] 实施例35

[1451] 3-(3-氯-2-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



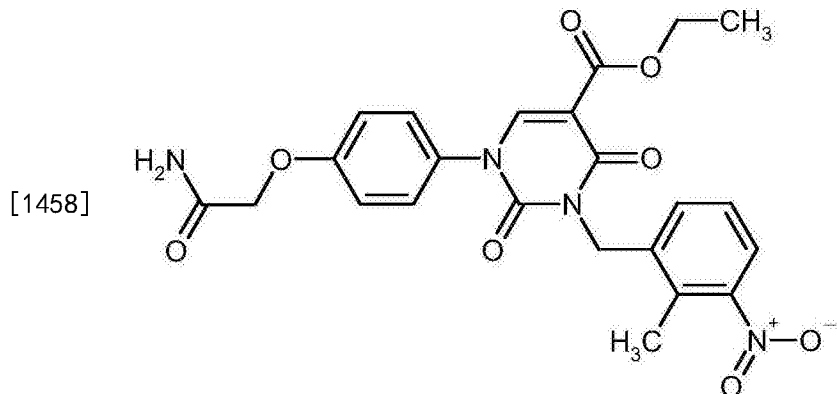
[1453] 将56.6mg(0.48mmol)亚硫酰氯和一滴DMF加入于5ml甲苯中的81.9mg(0.44mmol)3-氯-2-硝基苄基)甲醇中,并将混合物加热回流3h。然后将混合物在旋转蒸发器上部分浓缩。将剩余的溶液加入137mg(0.40mmol)来自实施例21A、109.7mg(0.79mmol)碳酸钾和32.9mg(0.198mmol)碘化钾于5ml DMF中的混合物中,并将混合物在60℃下搅拌2h。将反应物部分减压浓缩,然后通过制备型HPLC(方法5a,但使用纯水作为流动相A)纯化。合并产物流分,浓缩并在高真空下干燥。得到118mg(理论值的56%)标题化合物。

[1454] LC-MS(方法3): R_t = 1.04min; m/z = 515(M+H) $^+$ 。

[1455] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.24(t, 3H), 4.05-4.15(m, 2H), 4.20(q, 2H), 4.42-4.52(m, 2H), 5.01(s, 2H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.68-7.74(m, 2H), 8.42(s, 1H)。

[1456] 实施例36

[1457] 1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1459] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.6mmol)来自实施例28A的1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和111.4mg(0.6mmol)2-甲

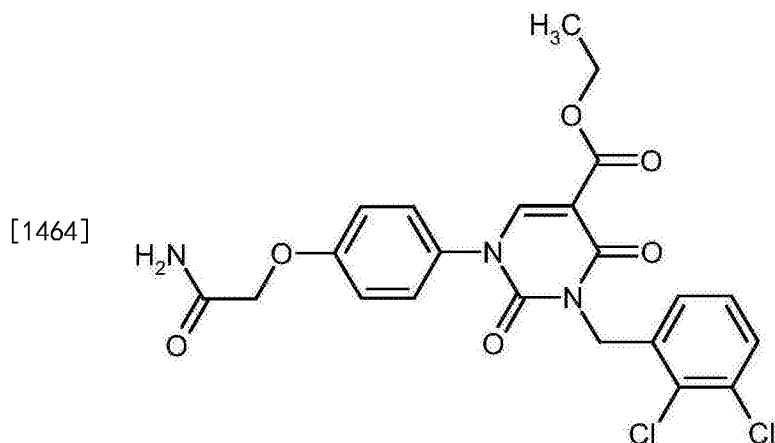
基-3-硝基苄基氯进行制备。收率:204mg(理论值的70%)。

[1460] LC-MS(方法3): $R_t=0.90\text{min}$; $m/z=583(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1461] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.31-7.42(\text{m}, 3\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.50(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1462] 实施例37

[1463] 1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



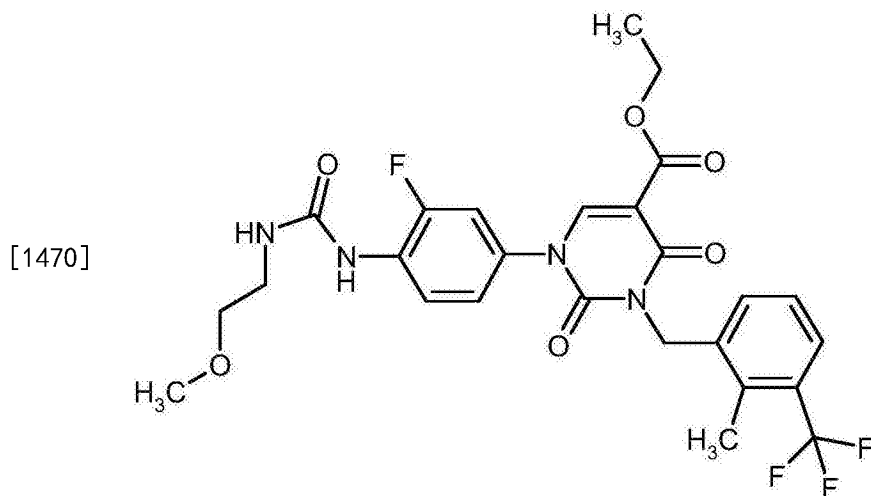
[1465] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.6mmol)来自实施例28A的1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和234.6mg(1.2mmol)2,3-二氯苄基氯进行制备。收率:213mg(理论值的70%)。

[1466] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=492(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1467] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.48(\text{s}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.06(\text{d}, 2\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.40(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.52-7.61(\text{m}, 2\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1468] 实施例38

[1469] 1-(3-氟-4-[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]氨基)苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1471] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.51mmol)来自实施例29A的1-(3-氟-4-[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]氨基)苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和

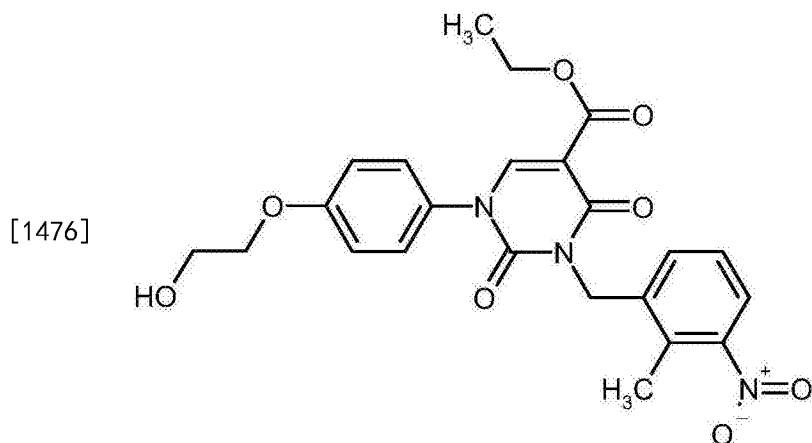
154mg(0.61mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:180mg(理论值的62%)。

[1472] LC-MS(方法2): $R_t=2.37\text{min}$; $m/z=567(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1473] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.12-3.25(\text{m}, 4\text{H}), 3.55(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 5.83-5.91(\text{m}, 1\text{H}), 6.8-6.9(\text{m}, 1\text{H}), 7.18(\text{dd}, 1\text{H}), 7.21-7.38(\text{peak cluster}, 4\text{H}), 7.58-7.62(\text{m}, 1\text{H}), 8.35(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1474] 实施例39

[1475] 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



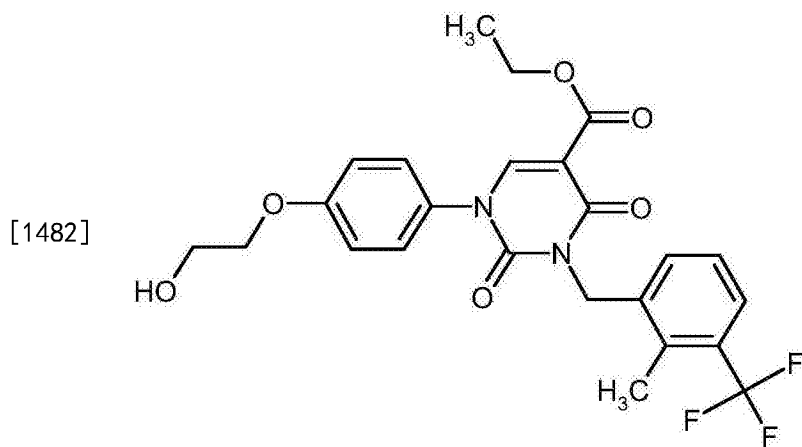
[1477] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.62mmol)来自实施例30A的1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和116mg(0.62mmol)2-甲基-3-硝基苄基氯进行制备。收率:188mg(理论值的64%)。

[1478] LC-MS(方法4): $R_t=2.03\text{min}$; $m/z=470(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1479] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.70-3.75(\text{m}, 2\text{H}), 4.00-4.08(\text{m}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.90(\text{t}, 1\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.32-7.48(\text{m}, 4\text{H}), 7.71(\text{d}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1480] 实施例40

[1481] 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1483] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.62mmol)来自实施例30A的1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和158mg(0.62mmol)2-甲基-3-

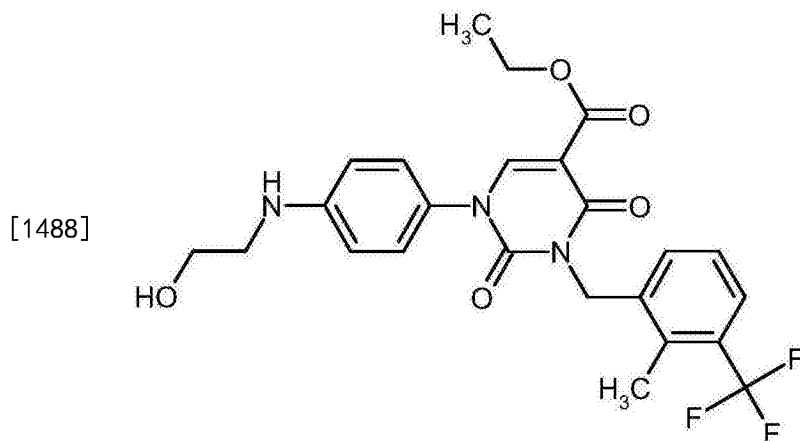
(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:197mg(理论值的64%)。

[1484] LC-MS(方法4): $R_t=2.29\text{min}$; $m/z=493(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1485] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.70\text{--}3.78(\text{m}, 2\text{H}), 4.00\text{--}4.08(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.90(\text{t}, 1\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1486] 实施例41

[1487] 1-{4-[(2-羟乙基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



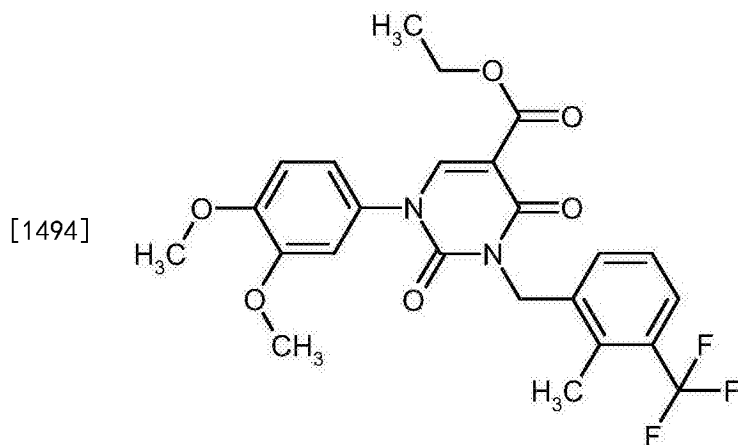
[1489] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.63mmol)来自实施例31A的1-{4-[(2-羟乙基)氨基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和159mg(0.63mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:107mg(理论值的35%)。

[1490] LC-MS(方法4): $R_t=2.27\text{min}$; $m/z=492(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1491] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.09\text{--}3.16(\text{m}, 2\text{H}), 3.50\text{--}3.60(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.70(\text{t}, 1\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 5.92(\text{t}, 1\text{H}), 6.62(\text{d}, 2\text{H}), 7.18(\text{d}, 2\text{H}), 7.31\text{--}7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.55\text{--}7.61(\text{m}, 1\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1492] 实施例42

[1493] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1495] 以类似于实施例3的方法,由200mg(0.62mmol)来自实施例39A的1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和189.6mg(0.75mmol)2-甲基-3-(三氟

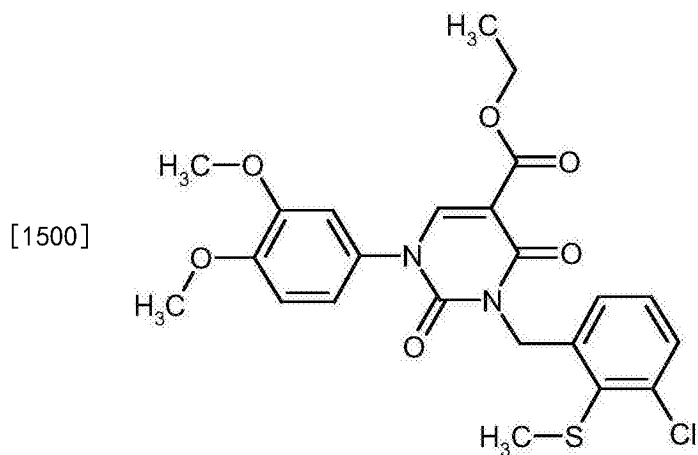
甲基)苄基溴进行制备。收率:252mg(理论值的82%)。

[1496] LC-MS(方法3): $R_t=1.14\text{min}$; $m/z=493(M+H)^+$ 。

[1497] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.02-7.1(\text{m}, 2\text{H}), 7.20(\text{m}, 1\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.6(\text{dd}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1498] 实施例43

[1499] 3-[3-氯-2-(甲基硫烷基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



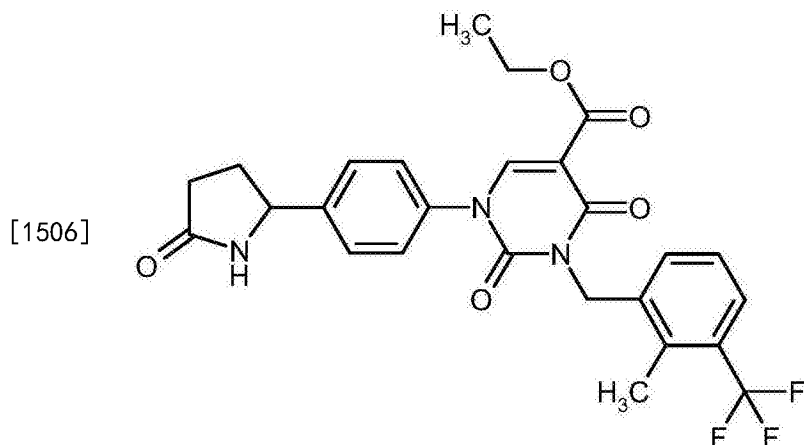
[1501] 将27.9mg(0.357mmol)2-巯基乙醇加入150mg来自实施例45A的3-{3-氯-2-[(2-硝基苯基)二硫烷基]苄基}-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和3,3'-{二硫烷二基双[(3-氯苯-2,1-二基)亚甲基]}双[1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸二乙酯在2.38ml甲醇中的混合物中,并将该混合物在20℃下搅拌2h。然后加入169mg(1.19mmol)碘代甲烷和64mg(1.19mmol)甲醇钠并将混合物搅拌回流1h。在混合物冷却后,用冰乙酸将pH调节至6,将混合物浓缩并通过制备型HPLC(方法5b,但用0.1%甲酸水溶液作为流动相A)纯化。合并含产物的流分并减压浓缩。得到31.2mg(理论值的26%,纯度93%)目标化合物。

[1502] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=477(M+H)^+$ 。

[1503] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.70, 3.75, 3.80(3\text{s}, 3\text{H}), 5.32(\text{s}, 2\text{H}), 7.06(\text{s}, 2\text{H}), 7.1(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.5(\text{d}, 1\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1504] 实施例44

[1505] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代吡咯烷-2-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



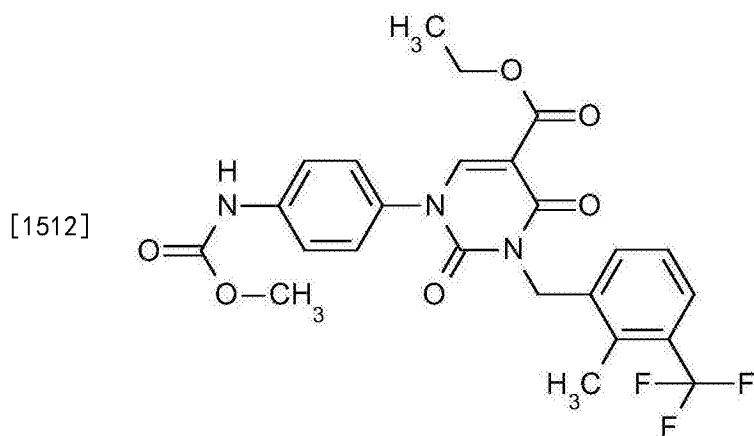
[1507] 以类似于实施例3的方法,由250mg(0.54mmol,纯度74%)来自实施例32A的2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代吡咯烷-2-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和273mg(1.08mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴进行制备。收率:131mg(理论值的47%)。

[1508] LC-MS(方法1): $R_t=1.18\text{min}$; $m/z=516.0(M+H)^+$ 。

[1509] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 1.71-1.83(\text{m}, 1\text{H}), 2.21-2.30(\text{m}, 2\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 2.5(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.71-4.78(\text{m}, 1\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 8.15(\text{s}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1510] 实施例45

[1511] 1-{4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



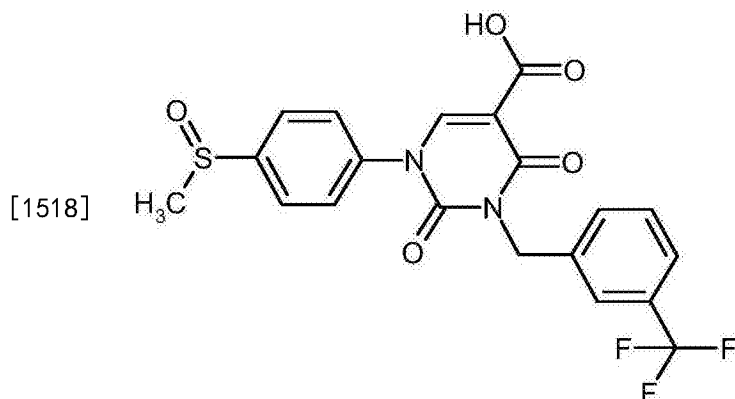
[1513] 在氩气下,首先将200mg(0.45mmol)来自实施例104A的1-(4-氨基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入5ml THF中,将混合物冷却至0℃并滴加75 μl (0.53mmol)三乙胺和38 μl (0.45mmol)氯甲酸甲酯于1ml THF中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30min,然后在RT下搅拌16h。然后加入1ml吡啶和75 μl (0.88mmol)氯甲酸甲酯。30min后,在RT下,加入水并将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。将残余物在乙醇中搅拌,并滤出所形成的固体,用少量乙醇洗涤并减压干燥。得到147.9mg(理论值的65%)标题化合物。

[1514] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=506(M+H)^+$ 。

[1515] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.69(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.42-7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.55-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1516] 实施例46

[1517] 1-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



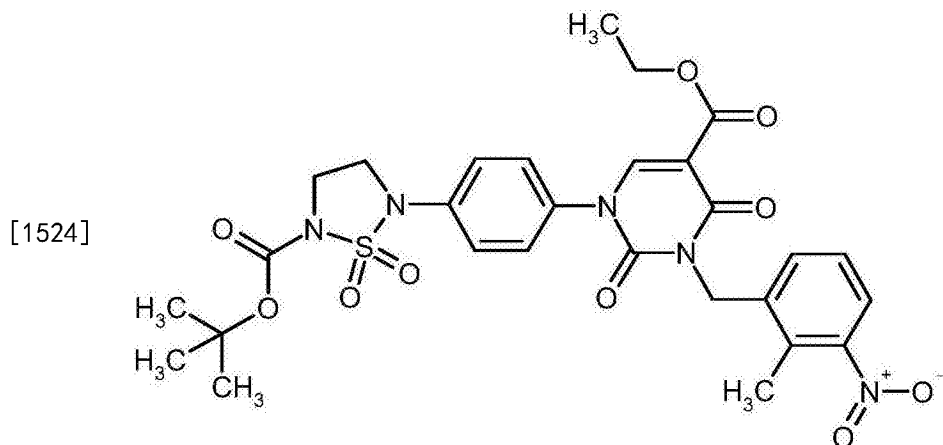
[1519] 在5℃下,将77.6mg **Oxone®**在1ml水中的溶液历时0.5h加入于2ml甲醇中的100mg(0.23mmol)来自实施例46A的1-[4-(甲基硫烷基)苯基]-2,4-二氧代-3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸中,并将该混合物搅拌3h。然后加入33mg **Oxone®**,1h后再加入33mg **Oxone®**,0.5h后,浓缩混合物并将残余物通过制备型HPLC(方法6b)纯化。得到22.1mg(理论值的19%,纯度91%)期望的化合物。

[1520] LC-MS(方法3): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=453(M+H)^+$ 。

[1521] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.58(\text{t}, 1\text{H}), 7.62\text{--}7.70(\text{m}, 2\text{H}), 7.71\text{--}7.78(\text{m}, 3\text{H}), 7.75(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1522] 实施例47

[1523] 1-{4-[5-(叔丁氧基羰基)-1,1-二氧-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯基}-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1525] 以类似于实施例3的方法,由180mg(0.375mmol)来自实施例34A的1-{4-[5-(叔丁氧基羰基)-1,1-二氧化(dioxido)-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和69mg(0.375mmol)2-甲基-3-硝基苄基氯进行制备。收率:156mg(理论值的60%,纯度91%)。

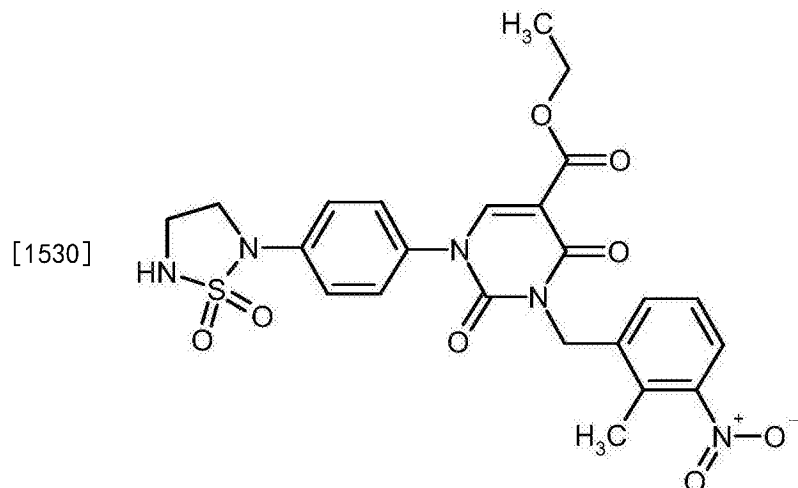
[1526] LC-MS(方法3): $R_t=1.18\text{min}$; $m/z=630(M+H)^+$ 。

[1527] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 1.5(\text{s}, 9\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.90\text{--}4.00(\text{m},$

4H), 4.20(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.35(t, 1H), 7.43(d, 1H), 7.48(d, 2H), 7.63(d, 2H), 7.72(d, 1H), 8.48(s, 1H)。

[1528] 实施例48

[1529] 1-[4-(1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



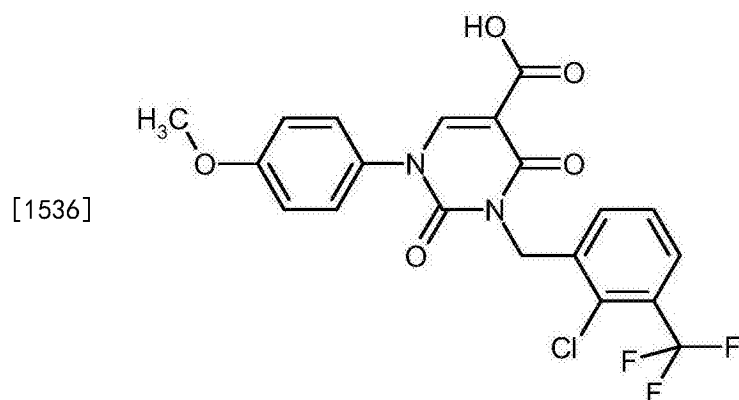
[1531] 将在2ml冰乙酸中的118mg(0.187mmol)来自实施例47的1-{4-[5-(叔丁氧基羰基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基]苯基}-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、1ml浓盐酸和1ml水在60℃下搅拌4h。用50ml水稀释该混合物并将所形成的沉淀物抽吸滤出。用水洗涤沉淀物并在高真空下干燥。得到31mg(理论值的28%,纯度91%)期望的化合物。

[1532] LC-MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=530(M+H)^+$ 。

[1533] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.9(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.27(\text{d}, 2\text{H}), 7.38(\text{t}, 1\text{H}), 7.92(\text{d}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.88(\text{t}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1534] 实施例49

[1535] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1537] 将95mg(0.69mmol)碳酸钾、63mg(0.38mmol)碘化钾和87mg(0.38mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴加入在乙腈中的100mg(0.34mmol)来自实施例38A的1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯中,并将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将混合

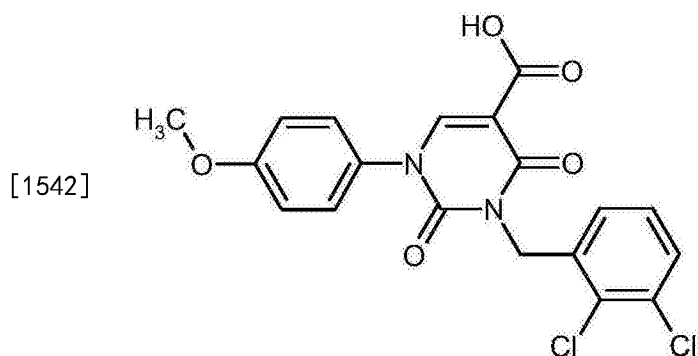
物浓缩并经500mg硅胶使用比率为2:1的环己烷/乙酸乙酯过滤。将流动相浓缩并减压干燥得到目标化合物的乙酯,将其不经额外的纯化而在2.00ml乙酸和1.00ml浓盐酸的混合物中搅拌回流过夜。将混合物减压浓缩并通过制备型HPLC(方法9)纯化。将适当流分浓缩并减压干燥得到55mg(经过两步,理论值的35%)目标化合物。

[1538] LC-MS(方法3): $R_t=1.15\text{min}$; $m/z=455(M+H)^+$ 。

[1539] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.03-7.10(\text{m}, 2\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.52(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.59(\text{br. d}, 1\text{H}), 7.80(\text{br. d}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.68(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1540] 实施例50

[1541] 3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



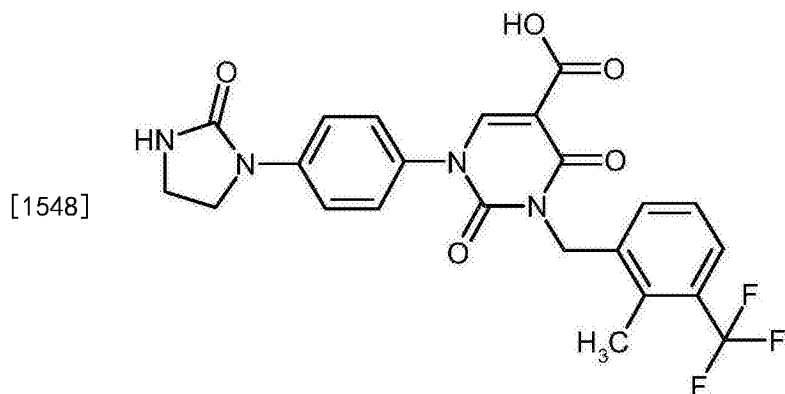
[1543] 将135mg(0.30mmol)来自实施例1的3-(2,3-二氯苄基)-1-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在2.0ml乙酸和1.0ml浓盐酸的混合物中在110℃下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩至大约三分之一,并在加入水后形成固体,将固体滤出,用水洗涤并减压干燥。得到61mg(理论值的48%)目标化合物。

[1544] LC-MS(方法1): $R_t=1.28\text{min}$; $m/z=421(M+H)^+$ 。

[1545] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.03-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.24(\text{dd}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.43-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1546] 实施例51

[1547] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1549] 将532mg(1.03mmol)来自实施例3的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯溶于14ml冰乙酸和7ml浓盐酸中,将混合物在60℃下搅拌。在HPLC确认反应物完全转化(反应时间5.5h)后,用30ml

水稀释该混合物并抽吸滤出所形成的沉淀物。然后将混合物通过制备型HPLC(方法7c)纯化。将含产物的流分减压浓缩后,得到338mg(理论值的66%)产物。

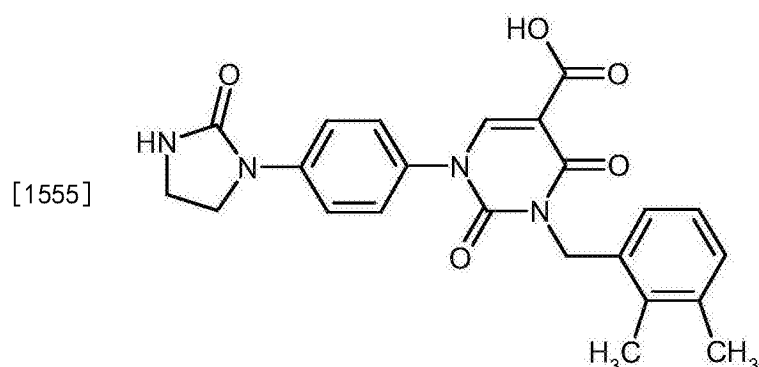
[1550] LC-MS(方法2): $R_t=2.19\text{min}$; $m/z=489(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1551] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.44(\text{m}, 2\text{H}), 3.9(\text{m}, 2\text{H}), 5.1(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{s}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.65(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1552] 以类似于实施例51的方法制备下列羧酸。在每种情况下,反应的终点通过HPLC监测确认。任选地,也可使用最高达100℃的反应温度和更长的反应时间。此外,也可使用半浓的盐酸代替浓盐酸。

[1553] 实施例52

[1554] 3-(2,3-二甲基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



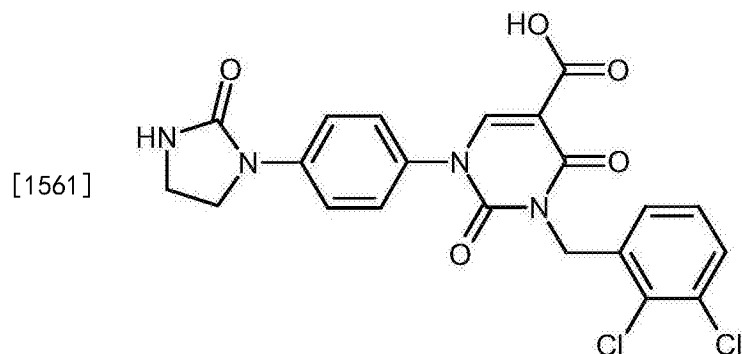
[1556] 以类似于实施例51的方法,由92mg(0.2mmol)3-(2,3-二甲基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:67mg(理论值的75%)。

[1557] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=435(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1558] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.23(\text{s}, 3\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H}), 3.42(\text{m}, 2\text{H}), 3.90(\text{m}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 6.88(\text{d}, 1\text{H}), 7.01(\text{t}, 1\text{H}), 7.06(\text{s}, 1\text{H}), 7.09(\text{d}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.69(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1559] 实施例53

[1560] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1562] 以类似于实施例51的方法,由75mg(0.15mmol)来自实施例4的3-(2,3-二氯苄基)-

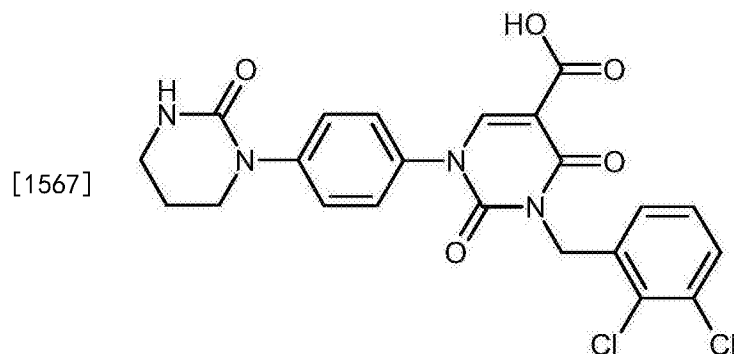
2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:52mg(理论值的68%);纯度:93%(LC-MS)。

[1563] LC-MS(方法2): $R_t=2.13\text{min}$; $m/z=475(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1564] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.40\text{--}3.46(\text{m}, 2\text{H}), 3.85\text{--}3.91(\text{m}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.1(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1565] 实施例54

[1566] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



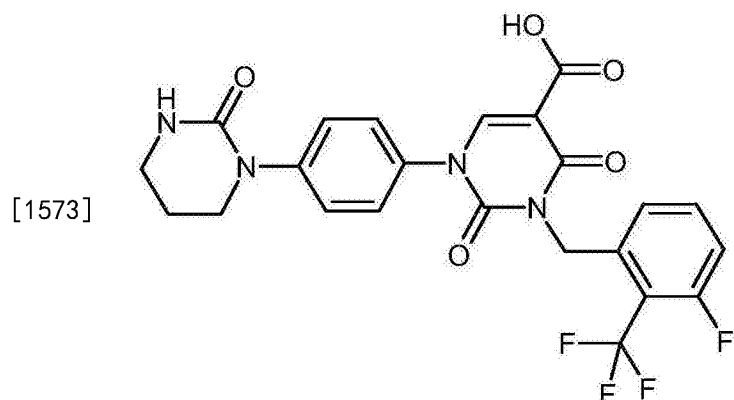
[1568] 以类似于实施例51的方法,由220mg(0.43mmol)来自实施例9的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:113mg(理论值的53%)。

[1569] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=589(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1570] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.97(\text{m}, 2\text{H}), 3.25(\text{m}, 2\text{H}), 3.68(\text{m}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 6.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.46(\text{s}, 4\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.6(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1571] 实施例55

[1572] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



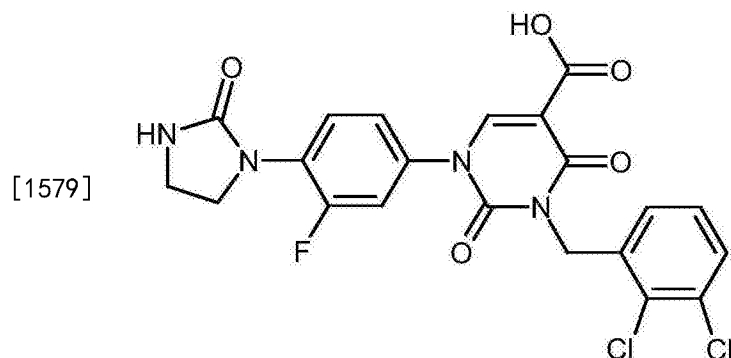
[1574] 以类似于实施例51的方法,由65mg(0.13mmol)来自实施例10的3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:57mg(理论值的87%)。

[1575] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=507(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1576] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.95(\text{m}, 2\text{H}), 3.22(\text{m}, 2\text{H}), 3.67(\text{m}, 2\text{H}), 5.21(\text{s}, 2\text{H}), 6.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{m}, 1\text{H}), 7.45(\text{s}, 4\text{H}), 7.65(\text{m}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 12.68(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1577] 实施例56

[1578] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



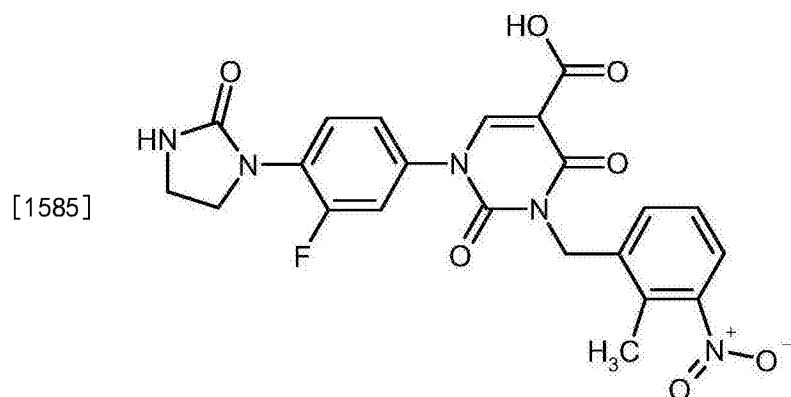
[1580] 以类似于实施例51的方法,由65mg(0.13mmol)来自实施例20的3-(2,3-二氯苄基)-1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:47mg(理论值的76%)。

[1581] LC-MS(方法3): $R_t = 1.02\text{min}$; $m/z = 493(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1582] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.88(\text{m}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{dd}, 1\text{H}), 7.52-7.61(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{t}, 1\text{H}), 8.5(\text{s}, 1\text{H}), 12.65(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1583] 实施例57

[1584] 1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



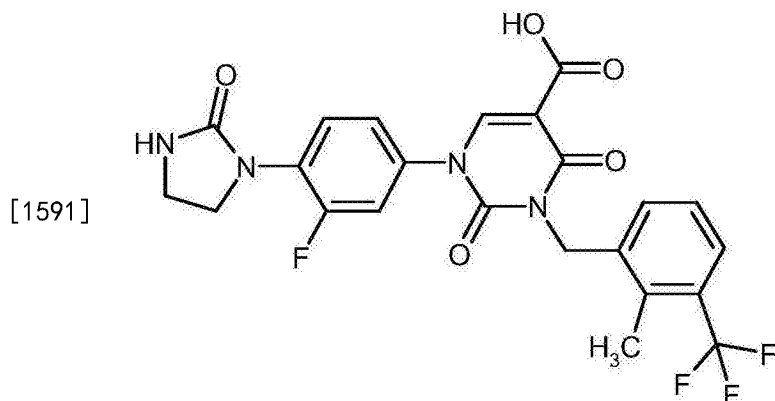
[1586] 以类似于实施例51的方法,由95mg(0.19mmol)来自实施例19的1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:74mg(理论值的79%)。

[1587] LC-MS(方法4): $R_t = 1.95\text{min}$; $m/z = 484(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1588] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.35-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.55(\text{dd}, 1\text{H}), 7.65(\text{t}, 1\text{H}), 7.72(\text{dd}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1589] 实施例58

[1590] 1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



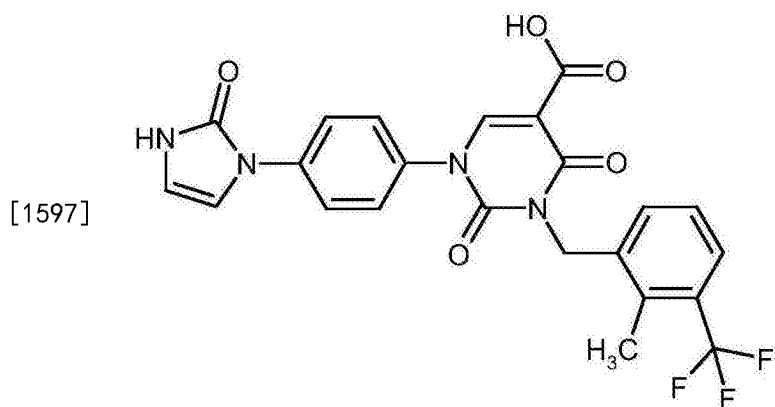
[1592] 以类似于实施例51的方法,由130mg(0.23mmol)来自实施例18的1-[3-氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:96mg(理论值的75%)。

[1593] LC-MS(方法4): $R_t=1.95\text{min}$; $m/z=507(M+H)^+$ 。

[1594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.30-7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.52-7.62(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{t}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1595] 实施例59

[1596] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



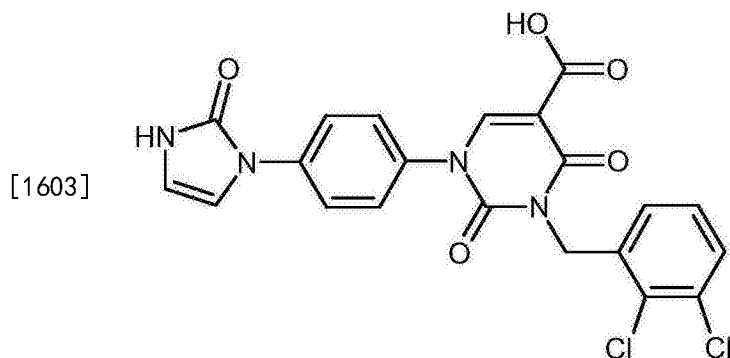
[1598] 以类似于实施例51的方法,由140mg(0.27mmol)来自实施例17的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:57mg(理论值的41%);纯度:94%(LC-MS)。

[1599] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=487(M+H)^+$ 。

[1600] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.48(\text{s}, 3\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 6.65(\text{m}, 1\text{H}), 7.05(\text{m}, 1\text{H}), 7.35(\text{t}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.61(\text{d}, 2\text{H}), 7.90(\text{d}, 2\text{H}), 8.49(\text{s}, 1\text{H}), 10.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1601] 实施例60

[1602] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



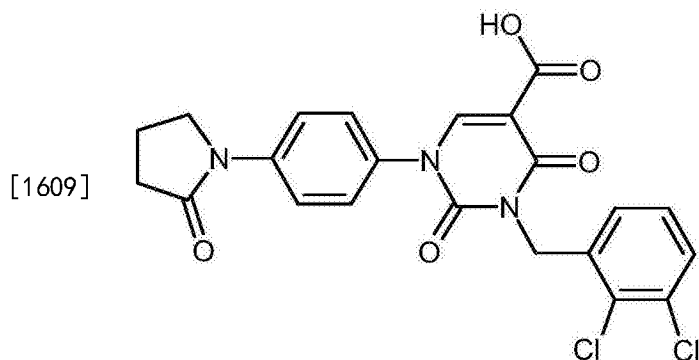
[1604] 以类似于实施例51的方法,由110mg(0.22mmol)来自实施例16的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:37mg(理论值的33%);纯度:91%(LC-MS)。

[1605] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=473(M+H)^+$ 。

[1606] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=5.12(\text{s}, 2\text{H}), 6.65(\text{m}, 1\text{H}), 7.05(\text{m}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 2\text{H}), 7.90(\text{d}, 2\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 10.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1607] 实施例61

[1608] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1610] 以类似于实施例51的方法,由100mg(0.2mmol)来自实施例13的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:11mg(理论值的12%)。

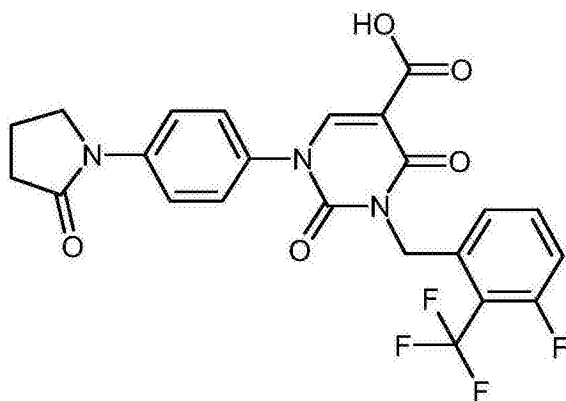
[1611] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=474(M+H)^+$ 。

[1612] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.08(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{m}, \text{被DMSO信号掩盖}), 3.87(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 2\text{H}), 8.49(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1613] 实施例62

[1614] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1615]



[1616] 以类似于实施例51的方法,由103mg(0.2mmol)来自实施例14的3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:28mg(理论值的28%)。

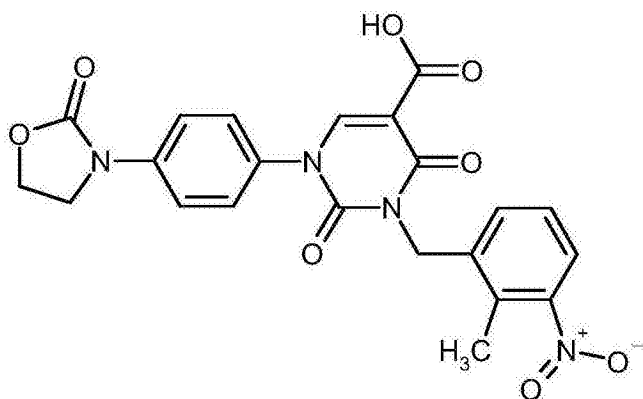
[1617] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$ 。

[1618] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.08(\text{m}, 2\text{H}), 2.50(\text{m}, \text{被DMSO信号掩盖}), 3.85(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.40(\text{dd}, 1\text{H}), 7.51(\text{d}, 2\text{H}), 7.60-7.70(\text{m}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1619] 实施例63

[1620] 3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1621]



[1622] 以类似于实施例51的方法,由24mg(0.05mmol)来自实施例31的3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:3mg(理论值的13%)。

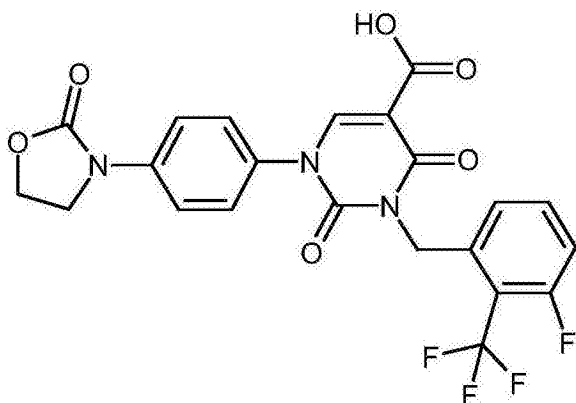
[1623] LC-MS(方法3): $R_t=0.95\text{min}$; $m/z=467(M+H)^+$ 。

[1624] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.45(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.38(\text{t}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 7.68-7.78(\text{m}, 3\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.7(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1625] 实施例64

[1626] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1627]



[1628] 以类似于实施例51的方法,由50mg(0.1mmol)来自实施例32的3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:37mg(理论值的77%)。

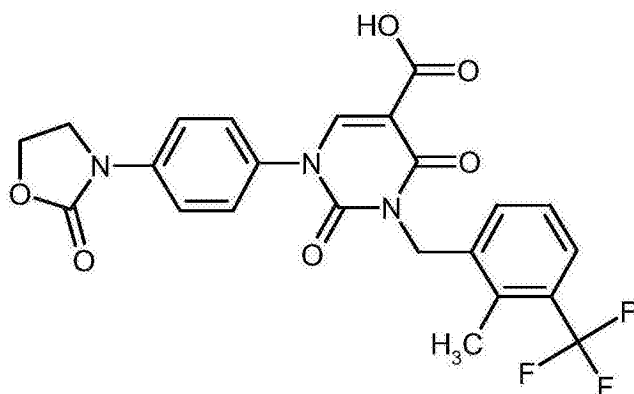
[1629] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=494(M+H)^+$ 。

[1630] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.41(\text{m}, 2\text{H}), 5.22(\text{s}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{dd}, 1\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}), 7.66(\text{m}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.7(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1631] 实施例65

[1632] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1633]



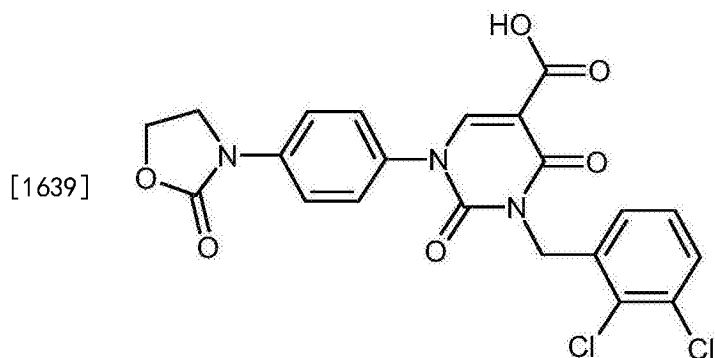
[1634] 以类似于实施例51的方法,由37mg(0.07mmol)来自实施例33的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:15mg(理论值的42%)。

[1635] LC-MS(方法3): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=490(M+H)^+$ 。

[1636] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.49(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.47(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 1\text{H}), 7.51-7.62(\text{m}, 3\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 12.7(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1637] 实施例66

[1638] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



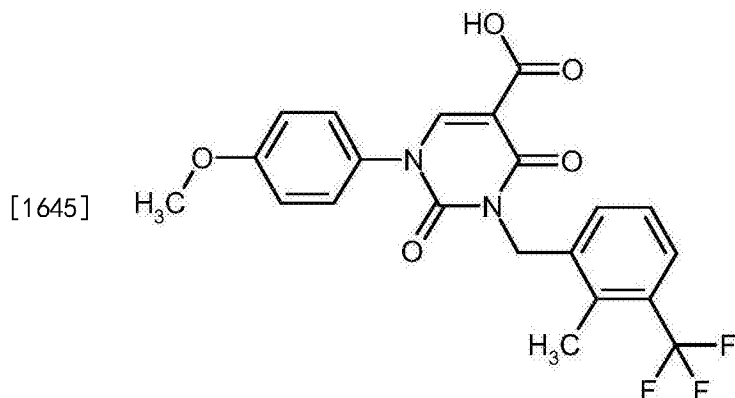
[1640] 以类似于实施例51的方法,由173mg(0.34mmol)来自实施例34的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:59mg(理论值的35%)。

[1641] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=476(M+H)^+$ 。

[1642] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=4.10(\text{m}, 2\text{H}), 4.45(\text{m}, 2\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.24(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{t}, 1\text{H}), 7.51\text{--}7.60(\text{m}, 3\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 12.7(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1643] 实施例67

[1644] 1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



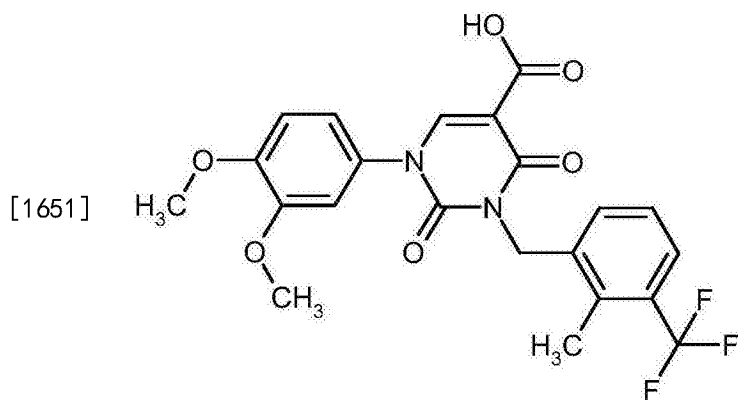
[1646] 以类似于实施例51的方法,由175mg(0.38mmol)来自实施例2的1-(4-甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:97mg(理论值的58%)。

[1647] LC-MS(方法2): $R_t=2.45\text{min}$; $m/z=435(M+H)^+$ 。

[1648] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.43(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.46(\text{d}, 2\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1649] 实施例68

[1650] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



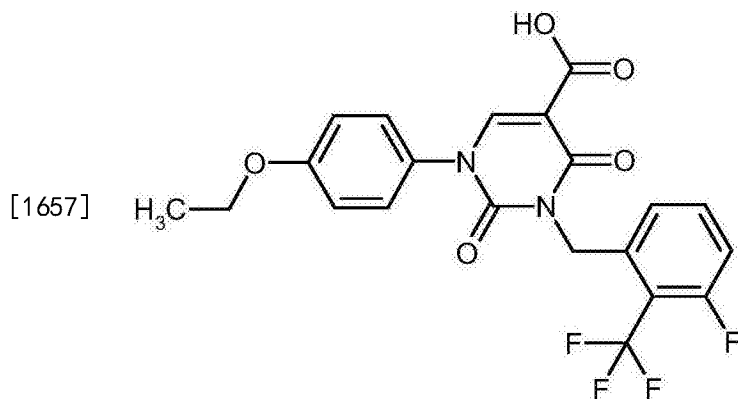
[1652] 以类似于实施例51的方法,由215mg(0.44mmol)来自实施例42的1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:189mg(理论值的93%)。

[1653] LC-MS(方法2): $R_t=2.37\text{min}$; $m/z=465(M+H)^+$ 。

[1654] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.02-7.1(\text{m}, 2\text{H}), 7.20(\text{s}, 1\text{H}), 7.30-7.42(\text{m}, 2\text{H}), 7.6(\text{d}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.60(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1655] 实施例69

[1656] 1-(4-乙氧基苯基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1658] 以类似于实施例51的方法,由150mg(0.31mmol)来自实施例15的1-(4-乙氧基苯基)-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:130mg(理论值的89%)。

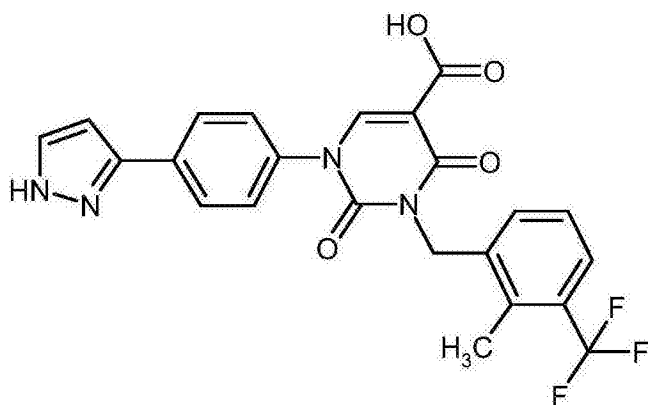
[1659] LC-MS(方法1): $R_t=1.31\text{min}$; $m/z=453(M+H)^+$ 。

[1660] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.32(\text{t}, 3\text{H}), 4.06(\text{q}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{d}, 2\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.35-7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.60-7.70(\text{m}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1661] 实施例70

[1662] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1663]



[1664] 以类似于实施例51的方法,由60mg(0.1mmol)1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例30)在冰乙酸/半浓盐酸(2:1)中进行制备和纯化。收率:29mg(理论值的58%);纯度:93%(HPLC)。

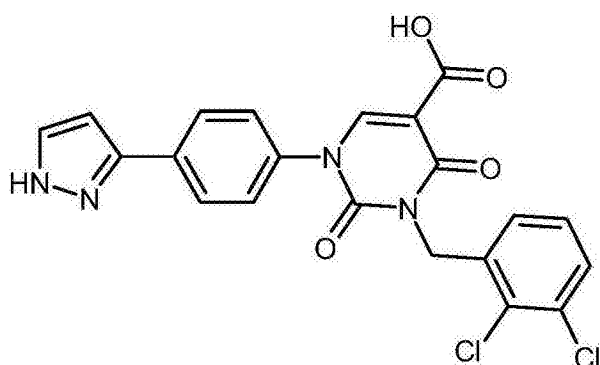
[1665] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=471(M+H)^+$ 。

[1666] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45$ (被DMSO信号部分地掩盖), $5.21(s, 2H)$, $6.80(d, 1H)$, $7.31-7.43(m, 2H)$, $7.53-7.63(m, 3H)$, $7.75(s, 1H)$, $7.95(d, 2H)$, $8.51(s, 1H)$, $12.75(\text{br. s}, 1H)$ 。

[1667] 实施例71

[1668] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(1H-吡唑-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1669]



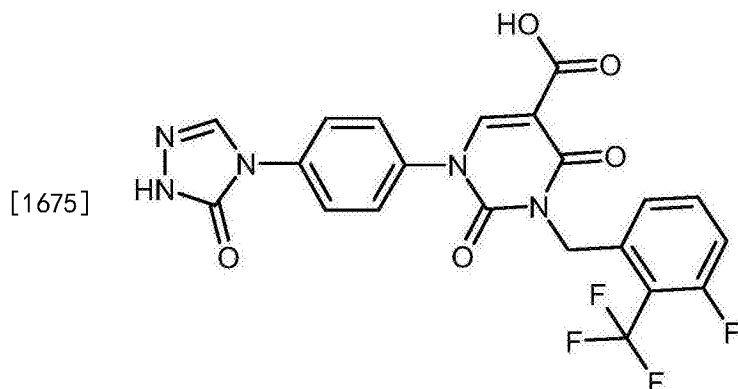
[1670] 以类似于实施例51的方法,由65mg(0.11mmol)1-{4-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例29)在冰乙酸/半浓盐酸(2:1)中进行制备和纯化。收率:17mg(理论值的32%)。

[1671] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=457(M+H)^+$ 。

[1672] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=5.12(s, 2H)$, $6.80(d, 1H)$, $7.27(d, 1H)$, $7.35(t, 1H)$, $7.55-7.61(m, 3H)$, $7.78(\text{br. s}, 1H)$, $7.96(d, 2H)$, $8.50(s, 1H)$, $12.85(\text{br. s}, 1H)$ 。

[1673] 实施例72

[1674] 3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



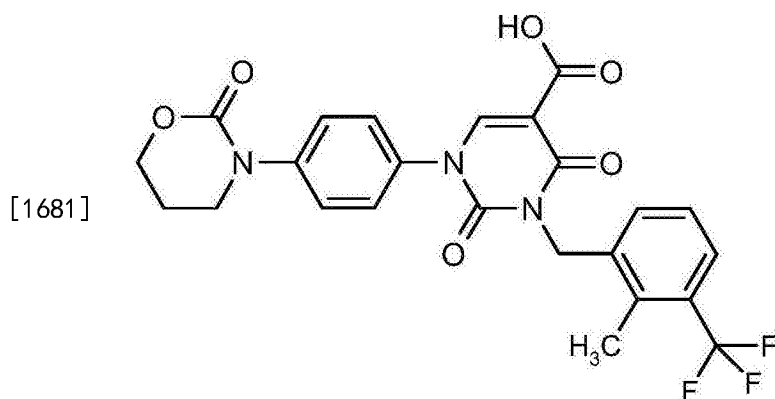
[1676] 以类似于实施例51的方法,由30mg(0.058mmol)3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例28)用冰乙酸/半浓盐酸(1:1)来进行制备和纯化。收率:8mg(理论值的29%)。

[1677] LC-MS(方法3): $R_t=0.93\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$ 。

[1678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.10(\text{d}, 1\text{H}), 7.35-7.45(\text{m}, 1\text{H}), 7.61-7.72(\text{m}, 3\text{H}), 7.85(\text{d}, 2\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 8.51(\text{s}, 1\text{H}), 12.08(\text{br.s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1679] 实施例73

[1680] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1682] 以类似于实施例51的方法,由147mg(0.23mmol)来自实施例11的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:35mg(理论值的8%)。

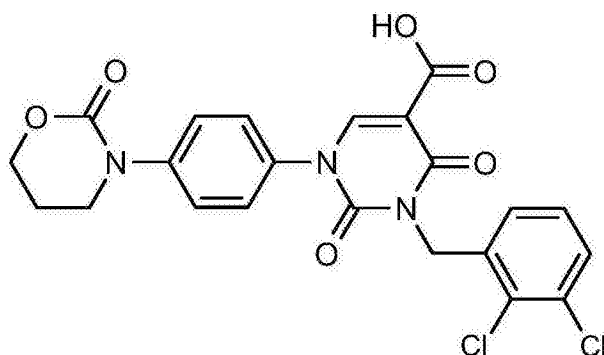
[1683] LC-MS(方法1): $R_t=1.17\text{min}$; $m/z=504.0(M+H)^+$ 。

[1684] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.08-2.15(\text{m}, 2\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.68-3.74(\text{m}, 2\text{H}), 4.32-4.41(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.50-7.63(\text{m}, 5\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1685] 实施例74

[1686] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1687]



[1688] 以类似于实施例51的方法,由131mg(0.25mmol)来自实施例12的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁嗪烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:9mg(理论值的7%)。

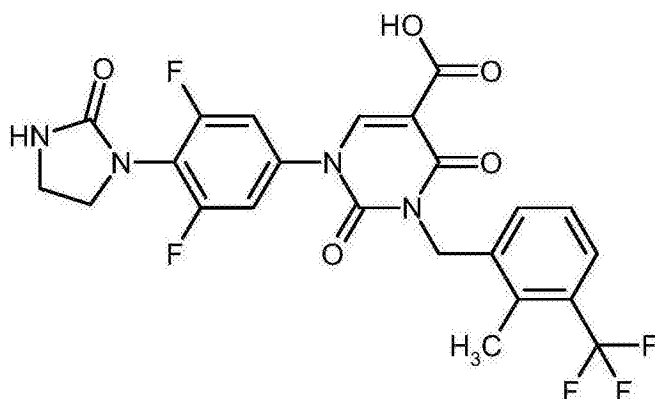
[1689] LC-MS(方法1): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=489.9(M+H)^+$ 。

[1690] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.06-2.15(\text{m}, 2\text{H}), 3.68-3.74(\text{m}, 2\text{H}), 4.32-4.40(\text{m}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.50-7.61(\text{m}, 5\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1691] 实施例75

[1692] 1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1693]



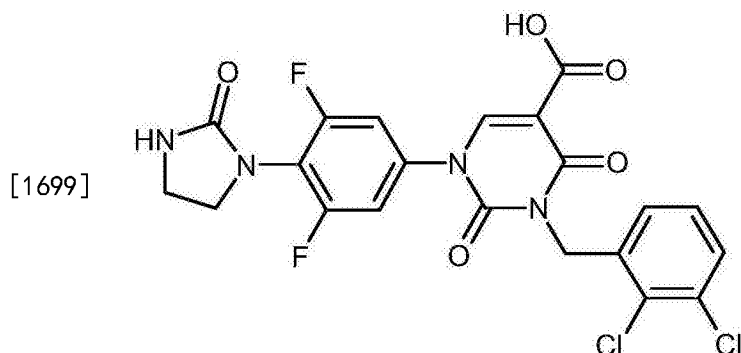
[1694] 将480mg(0.87mmol)来自实施例23的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在2.00ml乙酸和1.00ml浓盐酸的混合物中搅拌回流4h。冷却至RT后,通过加入约5ml水使固体析出,将固体滤出,用水和少量乙醚洗涤并减压干燥。得到361mg(理论值的79%)目标化合物。

[1695] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=525(M+H)^+$ 。

[1696] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.47-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.31-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.50-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.58-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 8.58(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1697] 实施例76

[1698] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



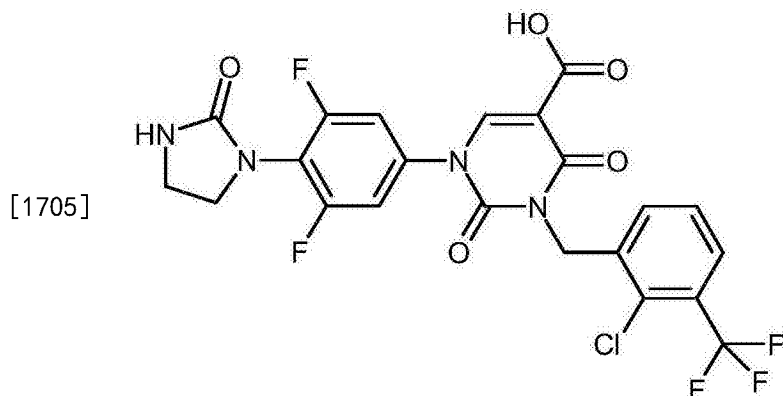
[1700] 以类似于实施例75的方法用3h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从90mg (0.17mmol)来自实施例24的3-(2,3-二氯苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯开始,以大约定量收率得到(87mg)目标化合物。

[1701] LC-MS(方法3): $R_t=1.00\text{min}$; $m/z=511(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1702] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.46-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 5.12(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.24(\text{br. d}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.49-7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.59(\text{br. d}, 1\text{H}), 8.58(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1703] 实施例77

[1704] 3-(2-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1706] 以类似于实施例75的方法用2.5h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从100mg(0.18mmol)来自实施例25的3-(2-氯-3-(三氟甲基)苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯开始,得到59mg(理论值的62%)目标化合物。

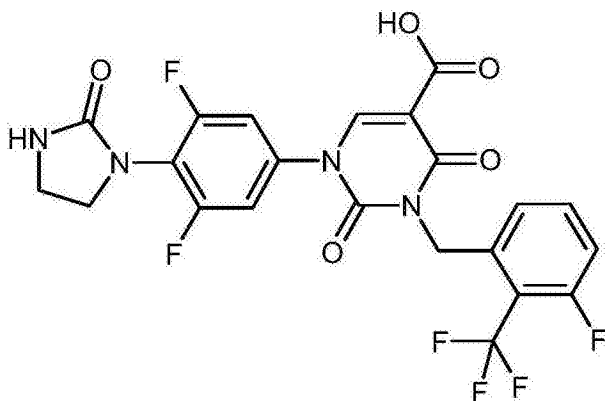
[1707] LC-MS(方法4): $R_t=2.22\text{min}$; $m/z=545(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1708] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.46-3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72-3.80(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.48-7.56(\text{m}, 3\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 12.77(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1709] 实施例78

[1710] 1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1711]



[1712] 以类似于实施例75的方法用2h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从95mg (0.17mmol)来自实施例26的1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯开始,得到65mg(理论值的72%)目标化合物。

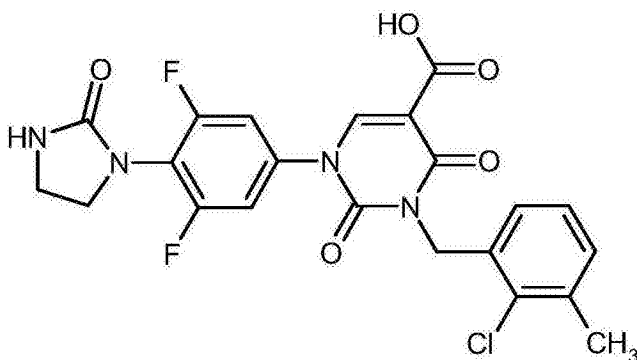
[1713] LC-MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=529(M+H)^+$ 。

[1714] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.46\text{--}3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72\text{--}3.80(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{s}, 1\text{H}), 7.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.41(\text{dd}, 1\text{H}), 7.48\text{--}7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.66(\text{td}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1715] 实施例79

[1716] 3-(2-氯-3-甲基苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1717]



[1718] 以类似于实施例75的方法用4h的反应时间进行反应和后处理。所得到的粗产物通过制备型HPLC(方法13)进行纯化。从50mg(0.10mmol)3-(2-氯-3-甲基苄基)-1-[3,5-二氟-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(来自实施例27)开始,将合适流分减压浓缩并干燥,得到18mg(理论值的38%)目标化合物。

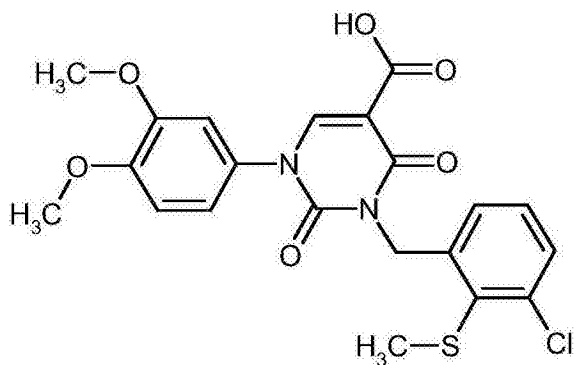
[1719] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=491(M+H)^+$ 。

[1720] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=3.46\text{--}3.54(\text{m}, 2\text{H}), 3.72\text{--}3.80(\text{m}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{s}, 1\text{H}), 7.04(\text{d}, 1\text{H}), 7.19(\text{t}, 1\text{H}), 7.29(\text{d}, 1\text{H}), 7.49\text{--}7.57(\text{m}, 2\text{H}), 8.58(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1721] 实施例80

[1722] 3-[3-氯-2-(甲基硫烷基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1723]



[1724] 以类似于实施例51的方法,由29mg(0.06mmol)来自实施例43的3-[3-氯-2-(甲基硫烷基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率为17mg(理论值的61%)。

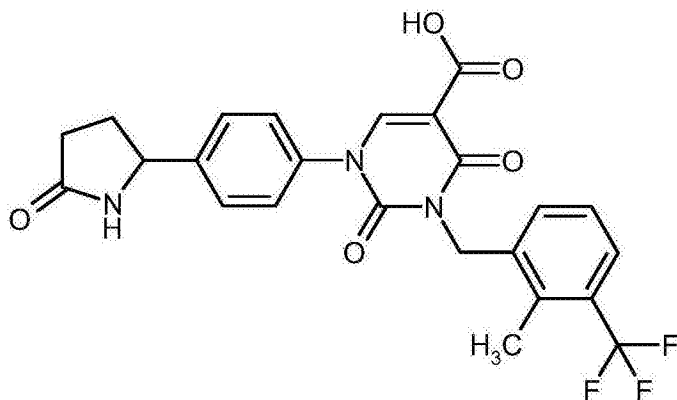
[1725] LC-MS(方法3): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=463(M+H)^+$ 。

[1726] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.75, 3.80(2\text{s}, 3\text{H}), 5.38(\text{s}, 2\text{H}), 7.04(\text{s}, 2\text{H}), 7.12(\text{d}, 1\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 7.35(\text{t}, 1\text{H}), 7.5(\text{d}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.68(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1727] 实施例81

[1728] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代吡咯烷-2-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1729]



[1730] 以类似于实施例51的方法,由96mg(0.19mmol)3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代吡咯烷-2-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例44)进行制备。收率:58mg(理论值的62%),纯度:97%(HPLC)。

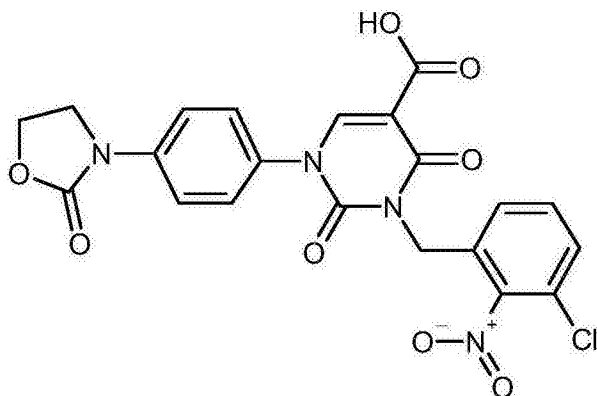
[1731] LC-MS(方法2): $R_t=2.13\text{min}$; $m/z=488(M+H)^+$ 。

[1732] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.70-1.85(\text{m}, 1\text{H}), 2.20-2.30(\text{m}, 2\text{H}), 2.49(\text{s}, 3\text{H}), 2.5(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 4.70-4.78(\text{m}, 1\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.52(\text{d}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.18(\text{s}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.5(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1733] 实施例82

[1734] 3-(3-氯-2-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1735]



[1736] 以类似于实施例51的方法,由80mg(0.16mmol)来自实施例35的(3-氯-2-硝基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:69mg(理论值的88%)。

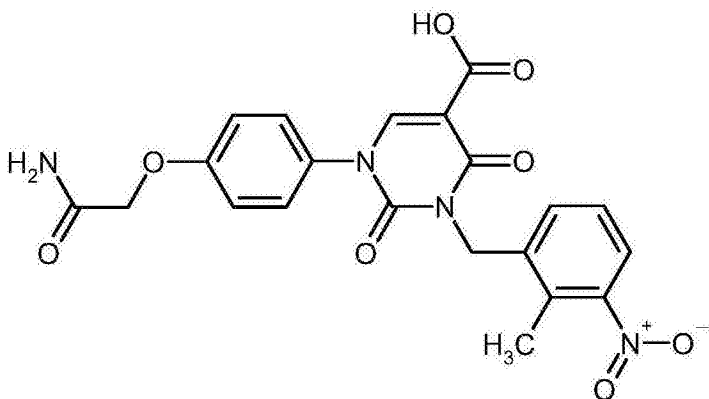
[1737] LC-MS(方法3): $R_t=0.97\text{min}$; $m/z=487(M+H)^+$ 。

[1738] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=4.05\text{--}4.15(\text{m}, 2\text{H}), 4.42\text{--}4.52(\text{m}, 2\text{H}), 5.01(\text{s}, 2\text{H}), 7.49\text{--}7.57(\text{m}, 3\text{H}), 7.60(\text{t}, 1\text{H}), 7.65\text{--}7.75(\text{m}, 3\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1739] 实施例83

[1740] 1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1741]



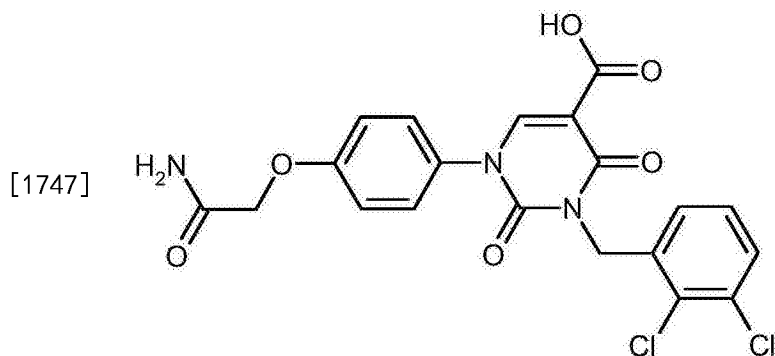
[1742] 以类似于实施例51的方法,由160mg(0.33mmol)来自实施例36的1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:3mg(理论值的2%)。

[1743] LC-MS(方法4): $R_t=1.88\text{min}$; $m/z=455(M+H)^+$ 。

[1744] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.40(\text{s}, 3\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, 2\text{H}), 7.32\text{--}7.50(\text{m}, 5\text{H}), 7.58(\text{br.s}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1745] 实施例84

[1746] 1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



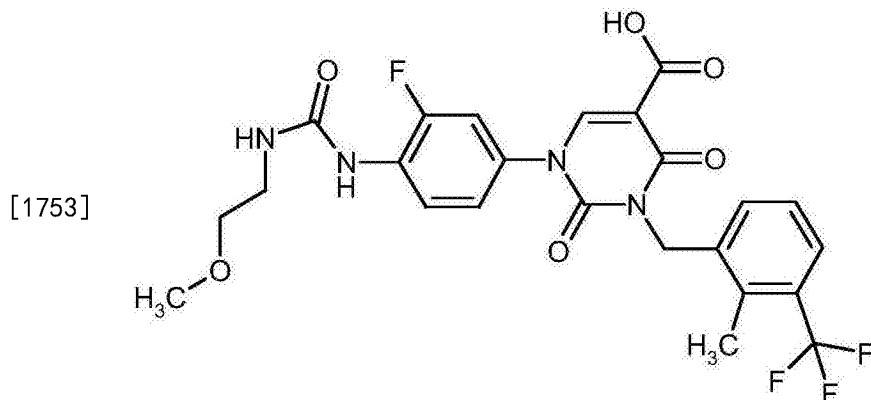
[1748] 以类似于实施例51的方法,由155mg(0.315mmol)来自实施例37的1-[4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:3mg(理论值的2%)。

[1749] LC-MS(方法4): $R_t=2.09\text{min}$; $m/z=464(M+H)^+$ 。

[1750] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.50(\text{s}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.22(\text{d}, 2\text{H}), 7.30(\text{t}, 1\text{H}), 7.40-7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 2\text{H}), 7.55-7.60(\text{m}, 2\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1751] 实施例85

[1752] 1-(3-氟-4-{[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



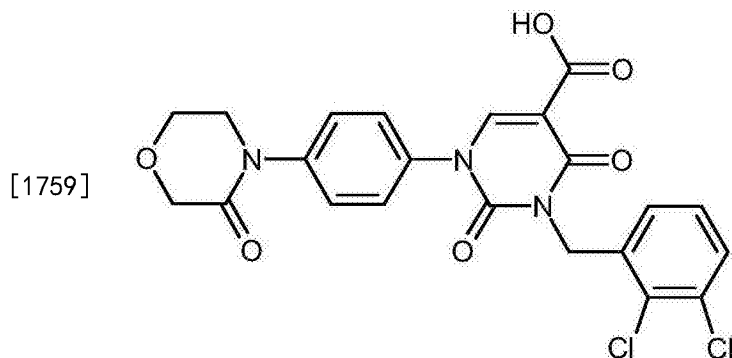
[1754] 以类似于实施例51的方法,由50mg(0.088mmol)来自实施例38的1-(3-氟-4-{[(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基]氨基}苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:34mg(理论值的66%);纯度:91%(LC-MS)。

[1755] LC-MS(方法1): $R_t=1.27\text{min}$; $m/z=539(M+H)^+$ 。

[1756] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.12-3.22(\text{m}, 4\text{H}), 3.53(\text{s}, 3\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 5.83-5.91(\text{m}, 1\text{H}), 6.8-6.9(\text{m}, 1\text{H}), 7.15(\text{dd}, 1\text{H}), 7.21-7.40(\text{m}, 4\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1757] 实施例86

[1758] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



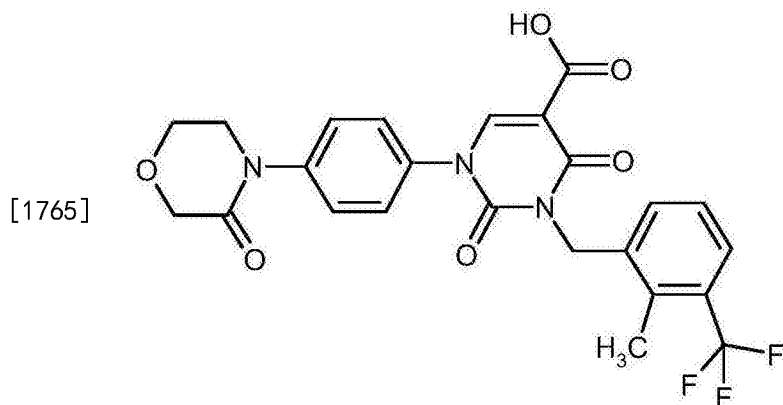
[1760] 以类似于实施例51的方法,由155mg(0.3mmol)来自实施例21的3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。将反应物通过制备型HPLC(方法5a)纯化。得到32mg(理论值的22%)标题化合物。

[1761] LC-MS(方法4): $R_t=2.13\text{min}$; $m/z=490(M+H)^+$ 。

[1762] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.76\text{--}3.82(\text{m}, 2\text{H}), 3.97\text{--}4.03(\text{m}, 2\text{H}), 4.23(\text{s}, 2\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.32(\text{t}, 1\text{H}), 7.58(\text{s}, 4\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1763] 实施例87

[1764] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1766] 以类似于实施例51的方法,由195mg(0.37mmol)来自实施例22的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(3-氧代吗啉-4-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。将反应物通过制备型HPLC(方法5a)纯化。得到12mg(理论值的7%)标题化合物。

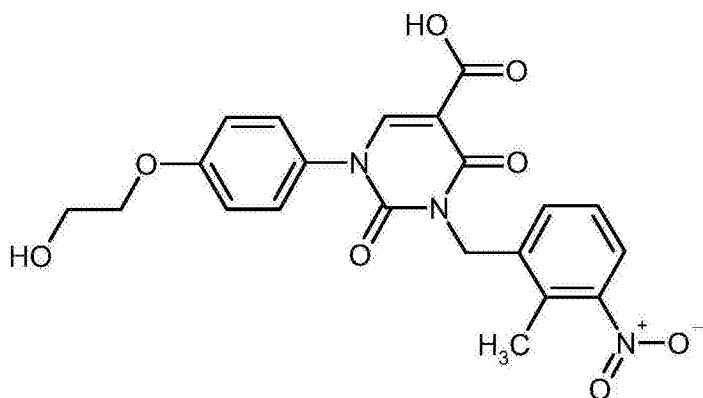
[1767] LC-MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=504(M+H)^+$ 。

[1768] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.48(\text{s}, 3\text{H}), 3.77\text{--}3.81(\text{m}, 2\text{H}), 3.98\text{--}4.02(\text{m}, 2\text{H}), 4.22(\text{s}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.35(\text{t}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{s}, 4\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[1769] 实施例88

[1770] 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1771]



[1772] 以类似于实施例51的方法,由155mg(0.33mmol)来自实施例39的1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-(2-甲基-3-硝基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。得到33mg(理论值的23%)标题化合物。

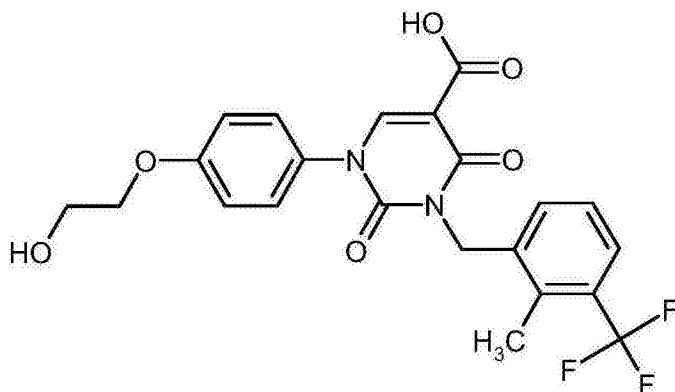
[1773] LC-MS(方法3): $R_t=0.92\text{min}$; $m/z=442(M+H)^+$ 。

[1774] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.70\text{--}3.75(\text{m}, 2\text{H}), 4.00\text{--}4.08(\text{m}, 2\text{H}), 4.90(\text{t}, 1\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{d}, 2\text{H}), 7.39(\text{t}, 1\text{H}), 7.40\text{--}7.50(\text{m}, 3\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1775] 实施例89

[1776] 1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1777]



[1778] 以类似于实施例51的方法,由160mg(0.33mmol)来自实施例40的1-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。得到62mg(理论值的41%)标题化合物。

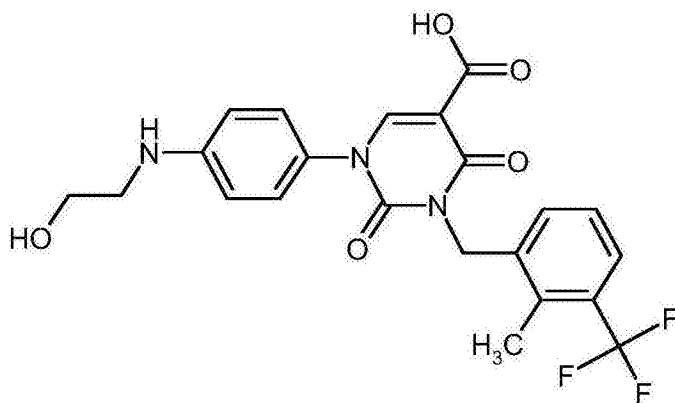
[1779] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=465(M+H)^+$ 。

[1780] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.68\text{--}3.78(\text{m}, 2\text{H}), 4.00\text{--}4.08(\text{m}, 2\text{H}), 4.90(\text{t}, 1\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{d}, 2\text{H}), 7.31\text{--}7.49(\text{m}, 4\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1781] 实施例90

[1782] 1-[4-[(2-羟基乙基)氨基]苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1783]



[1784] 以类似于实施例51的方法,由75mg(0.15mmol)来自实施例41的1-{4-[(2-羟基乙基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:46mg(理论值的65%)。

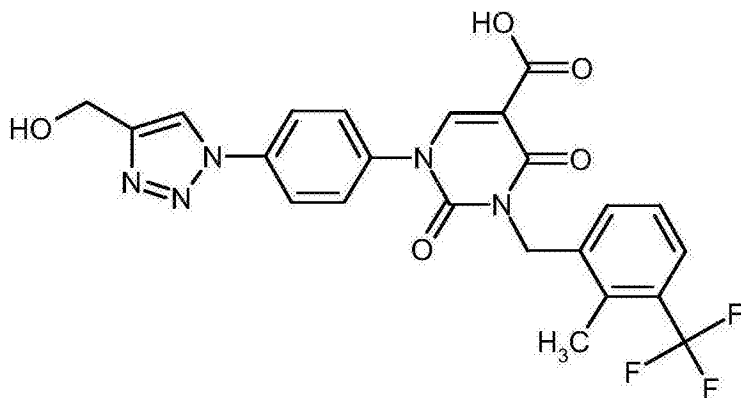
[1785] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=464(M+H)^+$ 。

[1786] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 3.05-3.15(\text{m}, 2\text{H}), 3.50-3.60(\text{m}, 2\text{H}), 4.70(\text{t}, 1\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 5.96(\text{t}, 1\text{H}), 6.62(\text{d}, 2\text{H}), 7.20(\text{d}, 2\text{H}), 7.30-7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.32(\text{s}, 1\text{H}), 12.65(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1787] 实施例91

[1788] 1-{4-[4-(羟基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1789]



[1790] 首先将130mg(0.29mmol)来自实施例43A的1-(4-叠氮基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸和17mg(0.31mmol)丙-2-炔-1-醇加入3ml的THF/水混合物(4:1)中,然后加入3.6mg(15 μmol)硫酸铜(II)五水合物和6mg(0.03mmol)(+)-抗坏血酸钠。然后将混合物在20℃下搅拌24h,用少量DMF稀释并用制备型HPLC(方法5b)进行色谱分离。将含产物的流分减压浓缩。得到72mg(理论值的49%)标题化合物。

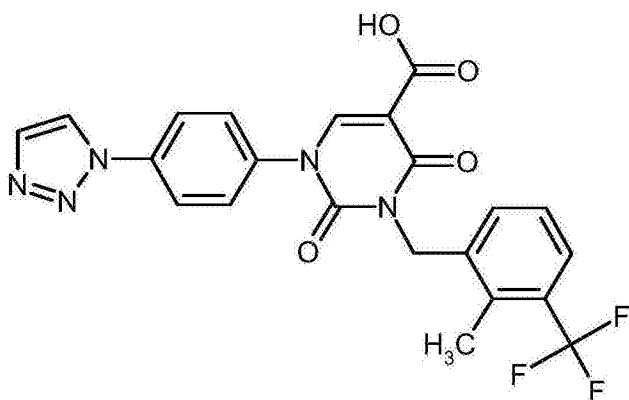
[1791] LC-MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=502(M+H)^+$ 。

[1792] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.61(\text{d}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 5.37(\text{t}, 1\text{H}), 7.25-7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 8.02(\text{d}, 2\text{H}), 8.75(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1793] 实施例92

[1794] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1795]



[1796] 首先将200mg(0.45mmol)来自实施例43A的1-(4-叠氮基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸和273mg(2.8mmol)三甲基甲硅烷基乙炔加入2.5ml的甲醇/水混合物(1:1)中,然后加入74.5mg(0.54mmol)碳酸钾、22.4mg(0.09mmol)硫酸铜(II)五水合物和35.6mg(0.18mmol)(+)-抗坏血酸钠。然后将混合物在20℃下搅拌20h,再加入5当量三甲基甲硅烷基乙炔,并将该混合物在20℃下搅拌24h。反应已进行完全后,加入26mg(0.54mmol)氟化钾和2.13g(6.74mmol)氟化四正丁基胺,并将混合物在20℃下搅拌24h。将反应物加入水中,用1N盐酸酸化并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用水洗涤,减压浓缩并用制备型HPLC(方法5b)进行色谱分离。将含产物的流分减压浓缩。得到156mg(理论值的70%)标题化合物,其为白色固体。

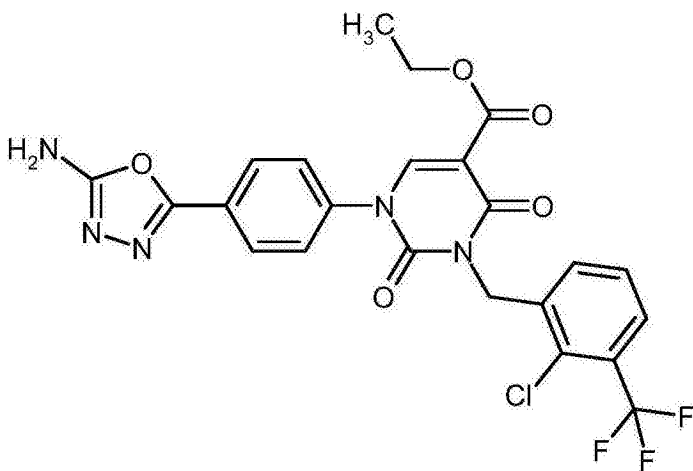
[1797] LC-MS(方法1): $R_t=1.20\text{min}$; $m/z=472(M+H)^+$ 。

[1798] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=2.45(\text{s}, \text{被DMSO信号掩盖}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.35(\text{t}, 1\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 2\text{H}), 8.01(\text{s}, 1\text{H}), 8.09(\text{d}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 8.90(\text{s}, 1\text{H}), 12.85(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1799] 实施例93

[1800] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1801]



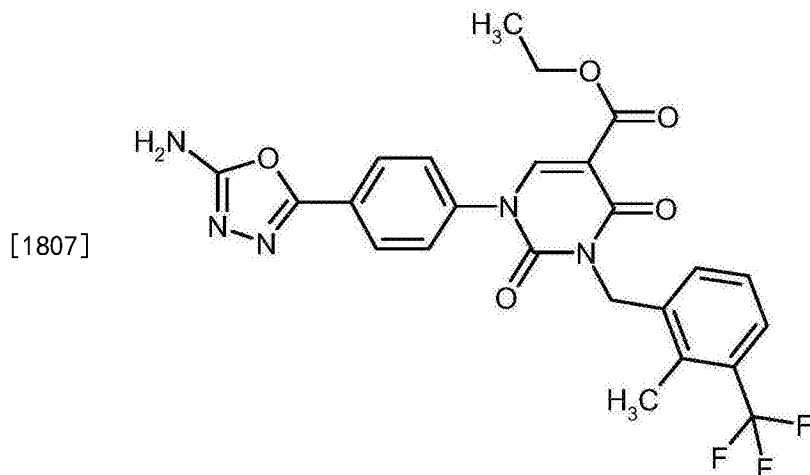
[1802] 将40 μl (120 μmol)溴化氰溶液(3M于二氯甲烷中)加入47mg(92 μmol)来自实施例59A的化合物于1.8ml甲醇中的溶液中。将反应混合物在60℃下搅拌过夜,然后使其冷却至RT并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物溶于少量DMSO中并通过制备型HPLC(方法8)纯化。得到32mg(理论值的64%)标题化合物。

[1803] LC/MS(方法3): $R_t=0.99\text{min}$; $m/z=536(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1804] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.35(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.94(\text{d}, 2\text{H}), 8.55(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1805] 实施例94

[1806] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



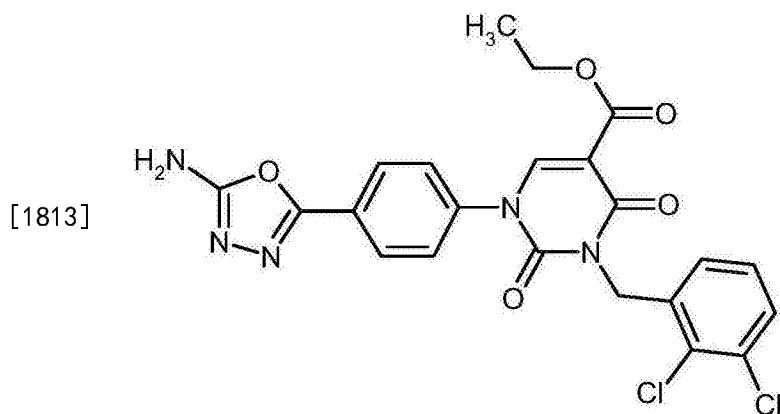
[1808] 以类似于实施例93的方法,由57mg(116 μmol)来自实施例60A的化合物和46 μl (139 μmol)溴化氰溶液(3M于二氯甲烷中)制备标题化合物,收率:42mg(理论值的70%)。

[1809] LC/MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=516(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1810] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.38(\text{m}, 3\text{H}), 7.39-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.67-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.87-7.99(\text{m}, 2\text{H}), 8.52(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1811] 实施例95

[1812] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1814] 以类似于实施例93的方法,由44mg(92 μmol)来自实施例61A的化合物和40 μl (120 μmol)溴化氰溶液(3M于二氯甲烷中)制备标题化合物,收率:29mg(理论值的63%)。

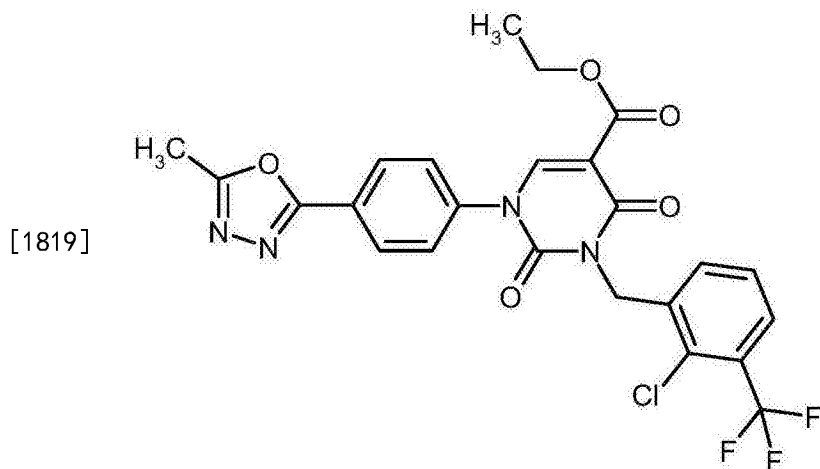
[1815] LC/MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=502(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1816] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.26(\text{dd}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.35(\text{br. s}, 2\text{H}), 7.58(\text{dd}, 1\text{H}), 7.67-7.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.90-7.97(\text{m}, 2\text{H})$,

8.53(s, 1H)。

[1817] 实施例96

[1818] 1-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



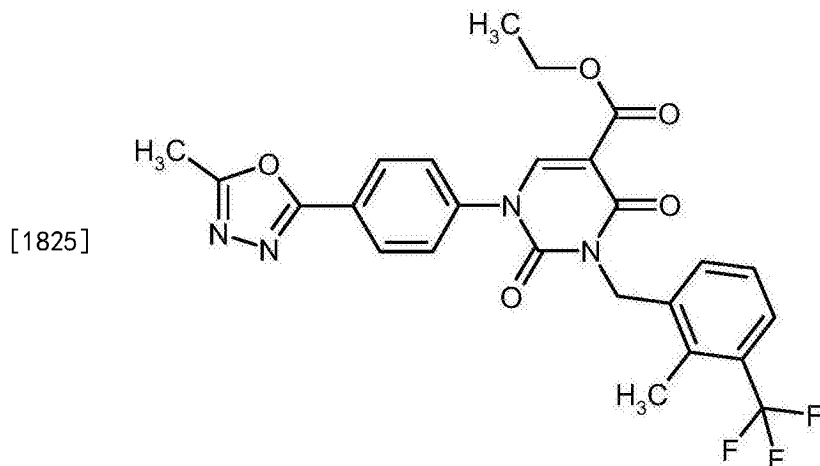
[1820] 在RT下,将42 μ l(440 μ mol)乙酸酐加入45mg(88 μ mol)来自实施例59A的化合物于1.4ml二氯甲烷中的溶液中,并将该混合物搅拌1h。将所得悬浮液在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将残余物用1ml乙腈和3ml氯仿吸收,然后在RT下加入123 μ l(880 μ mol)三乙胺、600 μ l四氯化碳和随后的69mg(264 μ mol)三苯基膦。将反应混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌2h,然后使其冷却至RT并在旋转蒸发器上浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法8)纯化。得到34mg(理论值的72%)标题化合物。

[1821] LC/MS(方法1): R_t =1.32min; m/z =535(M+H) $^{+}$ 。

[1822] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.24(t, 3H), 2.61(s, 3H), 4.22(q, 2H), 5.16(s, 2H), 7.52(t, 1H), 7.63(d, 1H), 7.75-7.84(m, 3H), 8.11-8.17(m, 2H), 8.57(s, 1H)。

[1823] 实施例97

[1824] 1-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



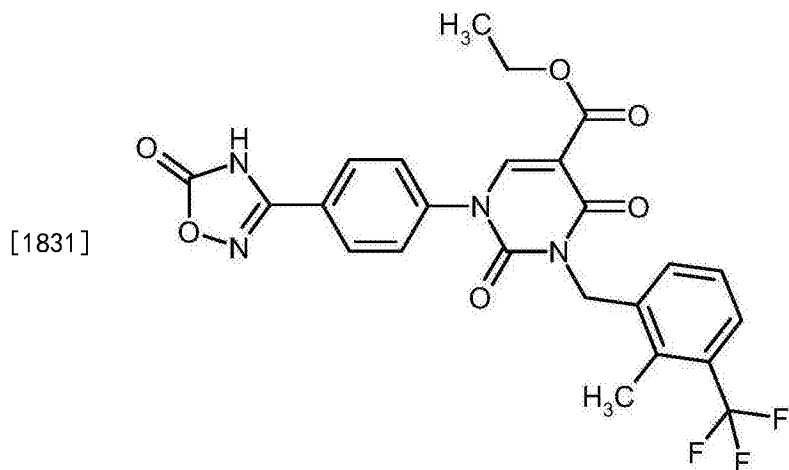
[1826] 以类似于实施例96的方法,由38mg(77 μ mol)来自实施例60A的化合物和37 μ l(387 μ mol)乙酸酐制备标题化合物,收率:30mg(理论值的75%)。

[1827] LC/MS(方法3): R_t =1.09min; m/z =515(M+H) $^{+}$ 。

[1828] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.24(t, 3H), 2.61(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.35(t, 1H), 7.42(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.78(d, 2H), 8.13(d, 2H), 8.54(s, 1H)。

[1829] 实施例98

[1830] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



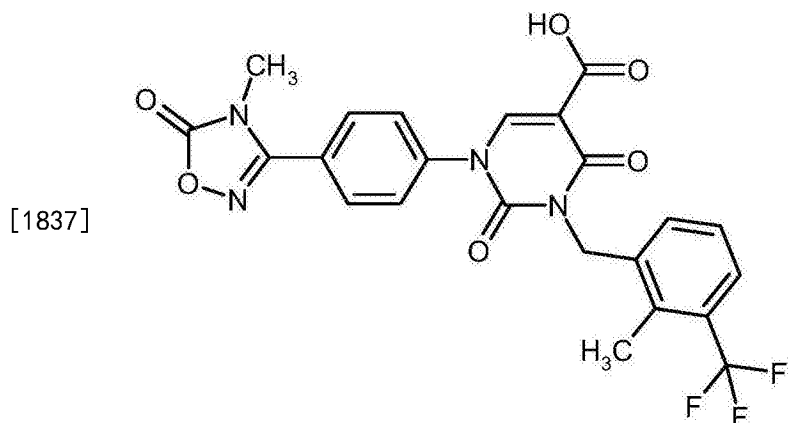
[1832] 在氩气气氛和RT下,首先将9 μ l(0.11mmol)吡啶加入在2ml无水DMF中的50mg(0.10mmol)来自实施例63A的化合物中,然后滴加13 μ l(0.10mmol)氯甲酸异丁基酯。将反应混合物在RT下搅拌1h,然后用30ml水稀释。将所得中间体(1-(4-{N'-[(3-甲基丁酰基)氧基]甲脒基}苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯)抽吸滤出,用少量水洗涤,然后在50℃的真空干燥箱中干燥。将2ml二甲苯和100 μ l离子流体(1-正丁基-3-甲基咪唑鎓六氟磷酸盐)加入固体中,并将混合物在200℃下在微波(设备:Biota ge Initiator 60)中搅拌1h。在旋转蒸发器上浓缩该混合物并将残余物通过制备型HPLC纯化。得到27mg(理论值的51%)标题化合物。

[1833] LC/MS(方法3): R_t =1.03min; m/z =517(M+H) $^+$ 。

[1834] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.24(t, 3H), 2.46(s, 3H), 4.21(q, 2H), 5.09(s, 2H), 7.34(t, 1H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.60(d, 1H), 7.77(d, 2H), 7.96(d, 2H), 8.54(s, 1H), 13.10(br.s., 1H)。

[1835] 实施例99

[1836] 1-[4-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



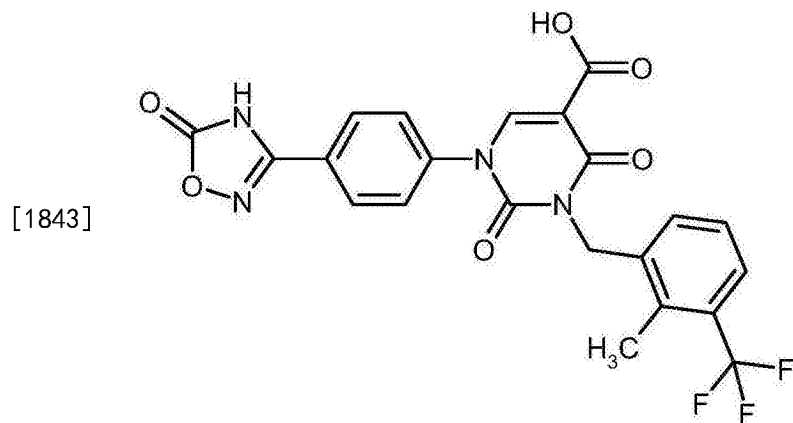
[1838] 将36 μ l (73 μ mol)三甲基甲硅烷基重氮甲烷加入25mg (48 μ mol)来自实施例98的化合物在1.04ml THF中的溶液中,并将该混合物在RT下搅拌2h。LC-MS(方法3)显示两个比率为1.15:1的主要产物(R_t =1.10min和 R_t =1.21min,都具有 m/z =531),它们被指定为相应的N-和O-甲基化产物。将反应混合物在旋转蒸发上浓缩并将残余物直接进行酯水解。为此,将它与1.5ml浓乙酸和0.75ml浓盐酸在120℃下加热2h。冷却至RT后,在旋转蒸发上浓缩该混合物并将残余物通过制备型HPLC(方法8)分离。分离两种产物:首先洗脱的是次要产物(9mg,理论值的33%),其在此是按照实施例100制备的,随后是期望的标题化合物(10mg,理论值的33%),对该标题化合物测定了下列分析数据。

[1839] LC/MS(方法3): R_t =1.06min; m/z =503(M+H)⁺。

[1840] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.47(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.32-7.39(m, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.61(d, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.88-7.94(m, 2H), 8.58(s, 1H), 12.77(s, 1H)。

[1841] 实施例100

[1842] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[1844] 实施例99制备的副产物。

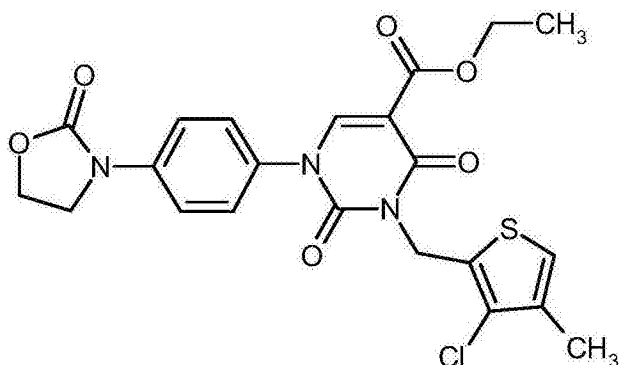
[1845] LC/MS(方法3): R_t =1.03min; m/z =489(M+H)⁺。

[1846] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.47(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.31-7.38(m, 1H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.61(d, 1H), 7.77(d, 2H), 7.96(d, 2H), 8.56(s, 1H), 12.77(s, 1H), 13.10(br.s., 1H)。

[1847] 实施例101

[1848] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1849]



[1850] 在氩气下,将44 μ l(0.23mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯滴加34mg(0.21mmol)来自实施例23A的化合物和74mg(0.28mmol)三苯基膦于2.2ml THF中的溶液中。5min后,加入65mg(0.19mmol)来自实施例21A的化合物并将该混合物在RT下搅拌过夜。加入3滴1N盐酸水溶液,并将全部混合物通过制备型HPLC(方法7a)分离。得到21mg(理论值的22%)标题化合物。

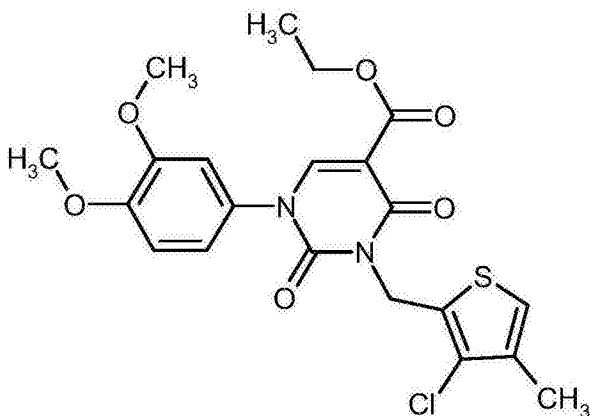
[1851] LC/MS(方法3): $R_t=1.03\text{min}$; $m/z=490(M+H)^+$ 。

[1852] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.24(t, 3H), 2.12(s, 3H), 4.11(t, 2H), 4.20(q, 2H), 4.48(t, 2H), 5.18(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.53(d, 3H), 7.70(d, 3H), 8.36(s, 1H)。

[1853] 实施例102

[1854] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1855]



[1856] 以类似于实施例101的方法,由36mg(0.22mmol)来自实施例23A的化合物和65mg(0.20mmol)来自实施例39A的化合物,得到35mg(理论值的35%)标题化合物。

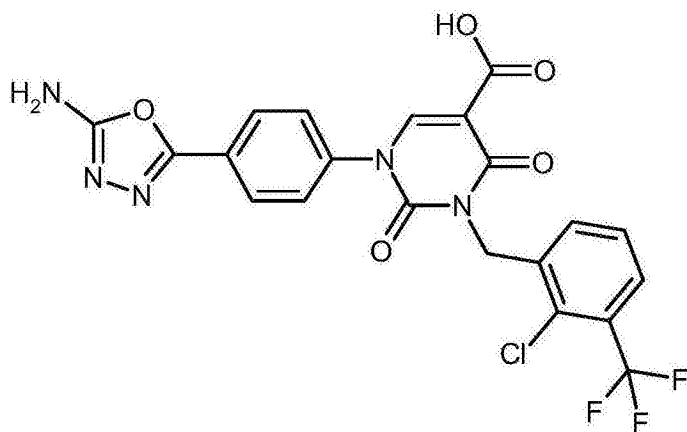
[1857] LC/MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=465(M+H)^+$ 。

[1858] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.24(d, 3H), 2.12(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.18(s, 2H), 6.97-7.09(m, 2H), 7.16(d, 1H), 7.28(s, 1H), 8.32(s, 1H)。

[1859] 实施例103

[1860] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1861]



[1862] 将29mg(0.054mmol)来自实施例93的化合物与0.5ml的浓乙酸和浓盐酸2:1(v/v)的混合物在120℃下加热1h。冷却至RT后,用15ml水稀释该混合物。将所形成的固体滤出,用少量水洗涤并在高真空中干燥。得到26mg(理论值的90%)标题化合物。

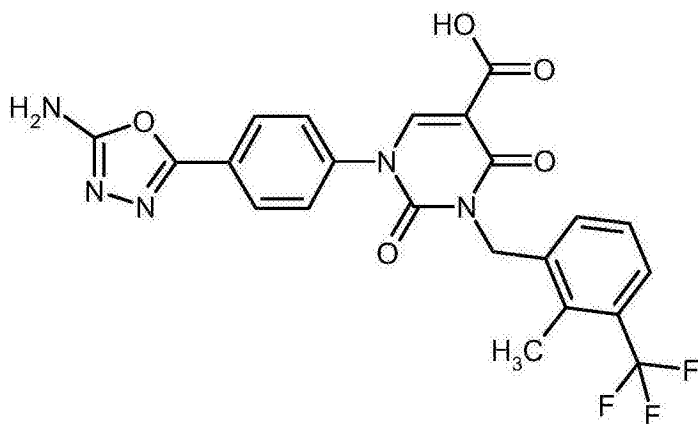
[1863] LC/MS(方法3): $R_t=0.92\text{min}$; $m/z=508(M+H)^+$ 。

[1864] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=5.17(\text{s}, 2\text{H}), 7.35(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.93(\text{d}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1865] 实施例104

[1866] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1867]



[1868] 以类似于实施例103的方法,由42mg(81 μmol)来自实施例94的化合物制备标题化合物,收率:28mg(理论值的66%)。

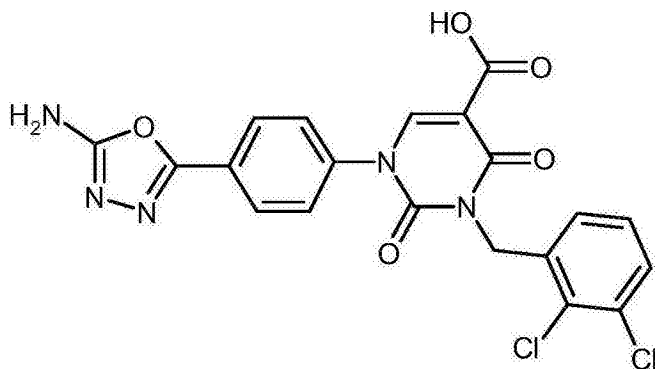
[1869] LC/MS(方法1): $R_t=1.29\text{min}$; $m/z=488(M+H)^+$ 。

[1870] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=2.47(\text{s}, 3\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.29-7.48(\text{m}, 3\text{H}), 7.61(\text{d}, 1\text{H}), 7.71(\text{d}, 2\text{H}), 7.93(\text{d}, 2\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 12.78(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1871] 实施例105

[1872] 1-[4-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1873]



[1874] 以类似于实施例103的方法,由26mg(52 μ mol)来自实施例95的化合物制备标题化合物,收率:24mg(理论值的88%)。

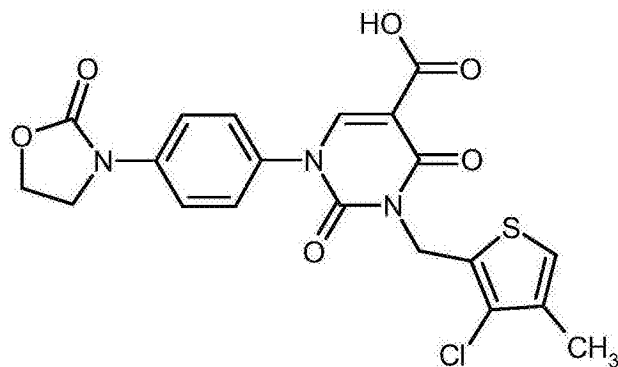
[1875] LC/MS(方法3): $R_t=0.89\text{min}$; $m/z=474(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1876] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.25-7.36(\text{m}, 2\text{H}), 7.38(\text{br. s}, 1\text{H}), 7.56-7.62(\text{m}, 1\text{H}), 7.67-7.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.90-7.96(\text{m}, 2\text{H}), 8.55(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1877] 实施例106

[1878] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1879]



[1880] 以类似于实施例103的方法,由15mg(31 μ mol)来自实施例101的化合物制备标题化合物。对于额外的纯化,将所得的固体随后与乙醚一起搅拌,抽吸滤出并在高真空下干燥,收率:8.5mg(理论值的58%)。

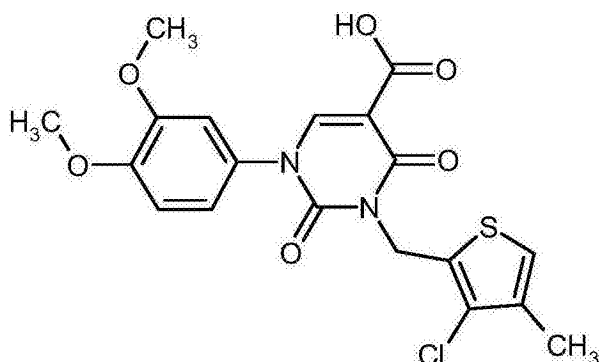
[1881] LC/MS(方法3): $R_t=1.00\text{min}$; $m/z=462(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1882] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta[\text{ppm}]=2.12(\text{s}, 3\text{H}), 4.00-4.20(\text{m}, 2\text{H}), 4.40-4.55(\text{m}, 2\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H}), 12.74(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[1883] 实施例107

[1884] 3-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)甲基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1885]



[1886] 以类似于实施例103的方法,由30mg(61 μ mol)来自实施例102的化合物制备标题化合物。对于额外的纯化,将所得的固体随后与乙醚一起搅拌,抽吸滤出并在高真空下干燥,收率:25mg(理论值的91%)。

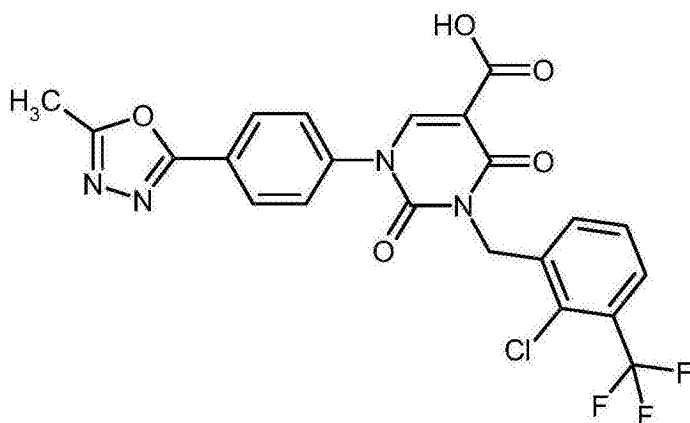
[1887] LC/MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=437(M+H)^+$ 。

[1888] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=2.12(\text{s}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.78-3.85(\text{m}, 3\text{H}), 5.20(\text{s}, 2\text{H}), 6.99-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.16(\text{s}, 1\text{H}), 7.29(\text{s}, 1\text{H}), 8.33(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1889] 实施例108

[1890] 1-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1891]



[1892] 将330 μ l 0.4N碳酸氢钠水溶液加入于320 μ l乙腈中的32mg(60 μ mol)来自实施例96的化合物,并将该混合物加热回流1h。冷却至RT后,用1N盐酸水溶液酸化该反应混合物,并通过制备型HPLC(方法7a)分离。在旋转蒸发器上浓缩含产物的流分,然后在高真空下干燥。将残余物与少量乙醚一起搅拌10min,将液相轻轻倒出并将固体在高真空下干燥。得到9mg(理论值的27%)标题化合物。

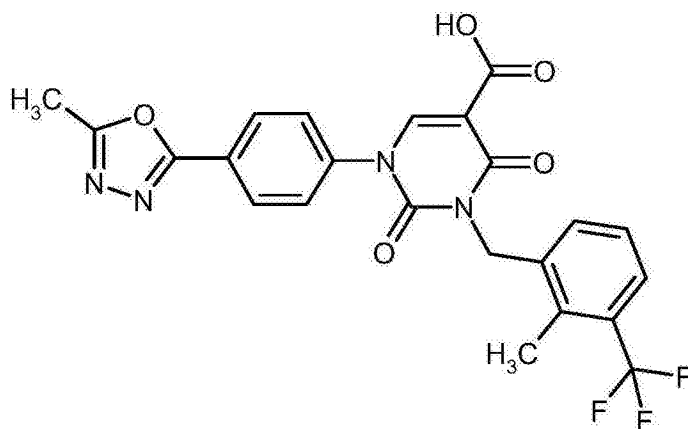
[1893] LC/MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=507(M+H)^+$ 。

[1894] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta[\text{ppm}]=2.61(\text{s}, 3\text{H}), 5.18(\text{s}, 2\text{H}), 7.50-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 7.74-7.84(\text{m}, 3\text{H}), 8.13(\text{d}, 2\text{H}), 8.58(\text{s}, 1\text{H}), 12.77(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[1895] 实施例109

[1896] 1-[4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[1897]



[1898] 将310 μ l 0.4N碳酸氢钠水溶液加入于300 μ l乙腈中的29mg(56 μ mol)来自实施例97的化合物中,并将混合物加热回流1.5h。冷却至RT后,用1N盐酸水溶液酸化该反应混合物,并通过制备型HPLC(方法7a)分离。在旋转蒸发器上将含产物的流分与挥发性组分分离。将残余物在高真空下干燥。得到9mg(理论值的33%)标题化合物。

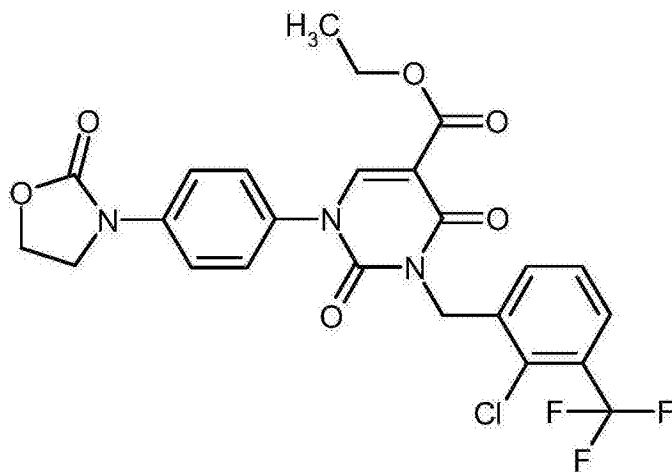
[1899] LC/MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=487(M+H)^+$ 。

[1900] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.47(s, 3H), 2.61(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.29-7.40(m, 1H), 7.41-7.47(m, 1H), 7.61(d, 1H), 7.78(d, 2H), 8.13(d, 2H), 8.57(s, 1H), 12.77(s, 1H)。

[1901] 实施例110

[1902] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[1903]



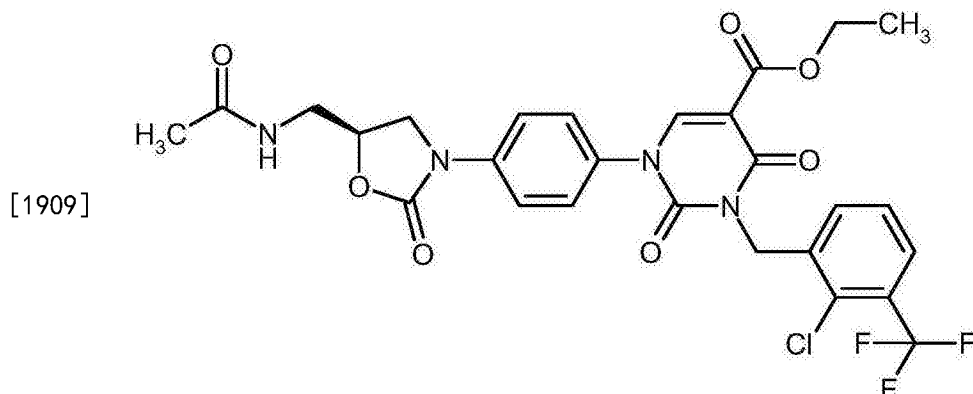
[1904] 首先将200mg(0.58mmol)来自实施例21A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入5ml乙腈中。加入158mg(0.57mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴、160mg(1.15mmol)碳酸钾和48mg(0.29mmol)碘化钾并将混合物在60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌5h。然后将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并过滤所形成的固体,用水洗涤并减压干燥。得到173mg(理论值的53%)标题化合物。

[1905] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=538(M+H)^+$ 。

[1906] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ =1.24(t, 3H), 4.11(t, 2H), 4.21(q, 2H), 4.47(t, 2H), 5.14(s, 2H), 7.48-7.61(m, 4H), 7.68-7.75(m, 2H), 7.80(d, 1H), 8.45(s, 1H)。

[1907] 实施例111

[1908] 1-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(S对映异构体)



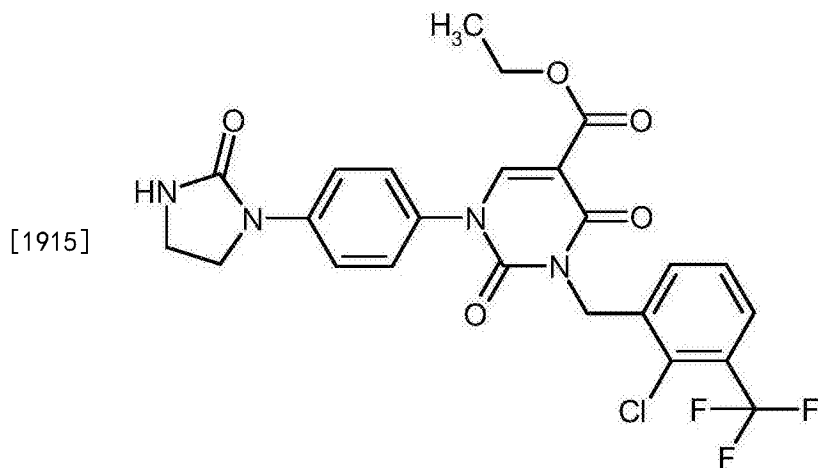
[1910] 以类似于实施例110的方法进行标题化合物的制备和纯化。从156mg(0.37mmol)来自实施例87A的1-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(S对映异构体)和102mg(0.37mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,通过快速色谱法(二氯甲烷/乙醇40:1)进一步纯化后,得到151mg(理论值的66%)标题化合物。

[1911] LC-MS(方法2): $R_t=2.17\text{min}$; $m/z=609(M+H)^+$ 。

[1912] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 1.84(\text{s}, 3\text{H}), 3.44(\text{t}, 2\text{H}), 3.75-3.83(\text{m}, 1\text{H}), 4.12-4.26(\text{m}, 3\text{H}), 4.70-4.81(\text{m}, 1\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.48-7.61(\text{m}, 4\text{H}), 7.68(\text{d}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.26(\text{t}, 1\text{H}), 8.45(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1913] 实施例112

[1914] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1916] 以类似于实施例110的方法用16h的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.58mmol)来自实施例15A的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和175mg(0.63mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到232mg(理论值的67%)标题化合物。

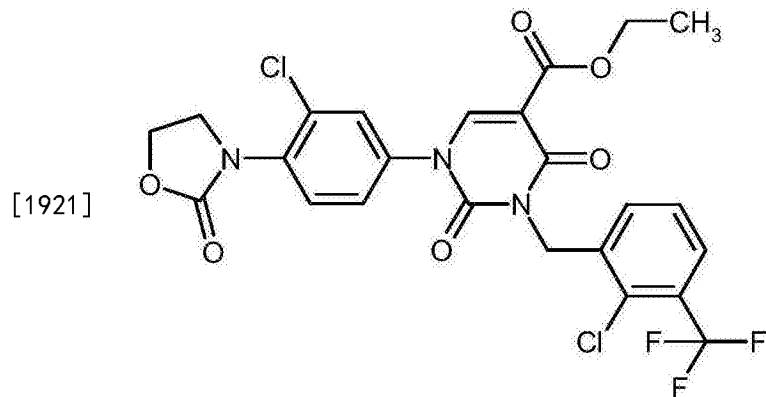
[1917] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=537(M+H)^+$ 。

[1918] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.44(\text{t}, 2\text{H}), 3.89(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H})$,

5.14(s, 2H), 7.11(s, 1H), 7.44-7.50(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.69(d, 2H), 7.79(d, 1H), 8.42(s, 1H)。

[1919] 实施例113

[1920] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



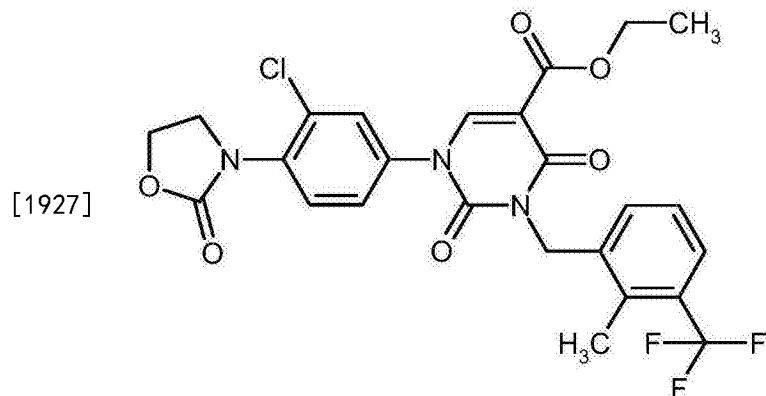
[1922] 以类似于实施例110的方法进行标题化合物的制备和纯化。从165mg(0.43mmol)来自实施例64A的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和131mg(0.47mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到195mg(理论值的78%)标题化合物。

[1923] LC-MS(方法1): $R_t=1.30\text{min}$; $m/z=572(M+H)^+$ 。

[1924] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.00(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.53(\text{t}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.57-7.67(\text{m}, 2\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.89(\text{d}, 1\text{H}), 8.61(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1925] 实施例114

[1926] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1928] 以类似于实施例110的方法进行标题化合物的制备和纯化。从165mg(0.43mmol)来自实施例64A的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和121mg(0.47mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到162mg(理论值的57%)标题化合物。

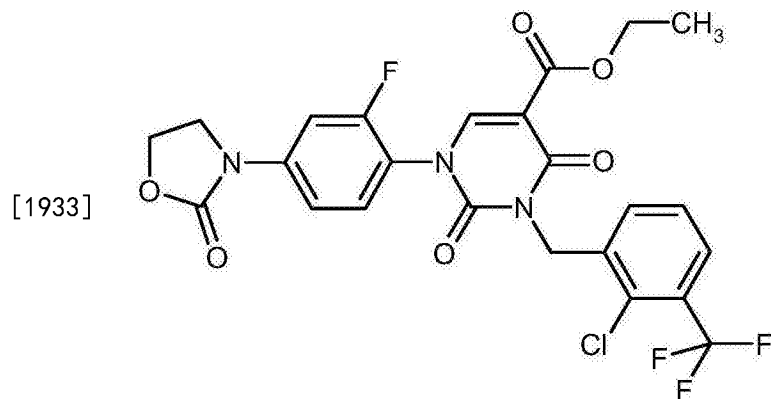
[1929] LC-MS(方法1): $R_t=1.30\text{min}$; $m/z=552(M+H)^+$ 。

[1930] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 4.00(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}),$

4.53(t, 2H), 5.08(s, 2H), 7.34(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.57-7.67(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.90(d, 1H), 8.57(s, 1H)。

[1931] 实施例115

[1932] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



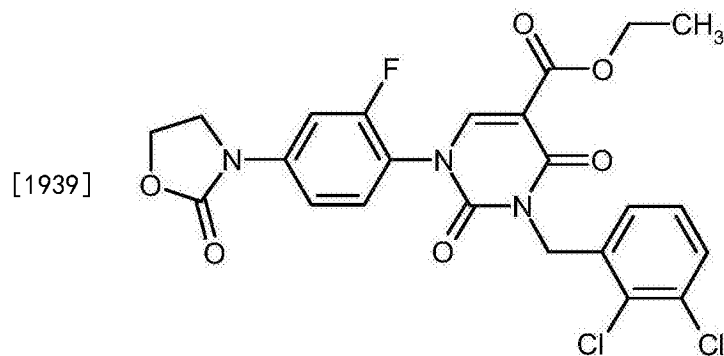
[1934] 首先将250mg(0.68mmol)来自实施例76A的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入2.5ml乙腈中,然后加入207mg(0.75mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴、190mg(1.38mmol)碳酸钾和11mg(0.07mmol)碘化钾,并将该混合物在80℃下搅拌5h。然后将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将所收集的有机相用水和饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在高真空下干燥,得到397mg(理论值的104%,纯度85%)标题化合物。

[1935] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=556(M+H)^+$ 。

[1936] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 4.11(\text{t}, 2\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 4.49(\text{t}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.48-7.57(\text{m}, 3\text{H}), 7.66-7.76(\text{m}, 2\text{H}), 7.78-7.83(\text{m}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1937] 实施例116

[1938] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



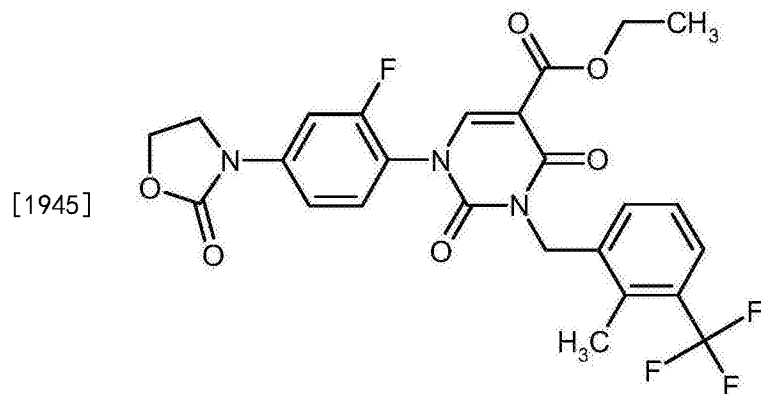
[1940] 以类似于实施例115的方法进行标题化合物的制备和纯化。从250mg(0.68mmol)来自实施例76A的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和182mg(0.75mmol)2,3-二氯苄基溴开始,得到359mg(理论值的99%,纯度88%)标题化合物。

[1941] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=522(M+H)^+$ 。

[1942] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.24(t, 3H), 4.11(t, 2H), 4.21(q, 2H), 4.49(t, 2H), 5.11(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.31-7.37(m, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.59(d, 1H), 7.67-7.76(m, 2H), 8.59(s, 1H)。

[1943] 实施例117

[1944] 1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



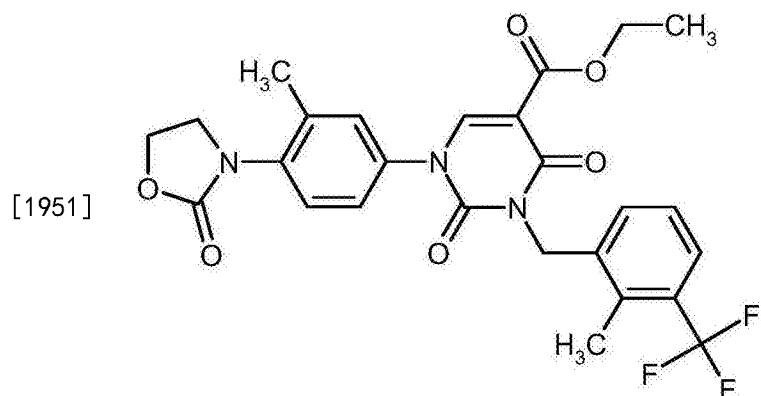
[1946] 以类似于实施例110的方法用12h的反应时间和80℃的反应温度进行标题化合物的制备和纯化。从256mg(0.70mmol)来自实施例76A的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和196mg(0.77mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到305mg(理论值的78%)标题化合物。

[1947] LC-MS(方法3): R_t = 1.11min; m/z = 536($M+H$) $^+$ 。

[1948] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.24(t, 3H), 2.46(s, 3H), 4.10(t, 2H), 4.20(q, 2H), 4.48(t, 2H), 5.09(s, 2H), 7.30(d, 1H), 7.36(t, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.60(d, 1H), 7.68-7.76(m, 2H), 8.58(s, 1H)。

[1949] 实施例118

[1950] 1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



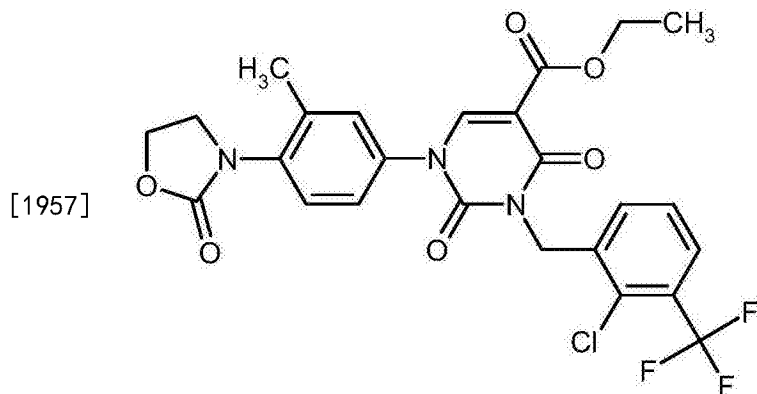
[1952] 以类似于实施例115的方法在80℃的反应温度下进行标题化合物的制备和纯化。从250mg(0.69mmol)来自实施例79A的1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和194mg(0.76mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到349mg(理论值的94%,纯度88%)标题化合物。

[1953] LC-MS(方法1): R_t = 1.26min; m/z = 532($M+H$) $^+$ 。

[1954] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.98(\text{t}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 4.50(\text{t}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.42-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.49-7.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1955] 实施例119

[1956] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



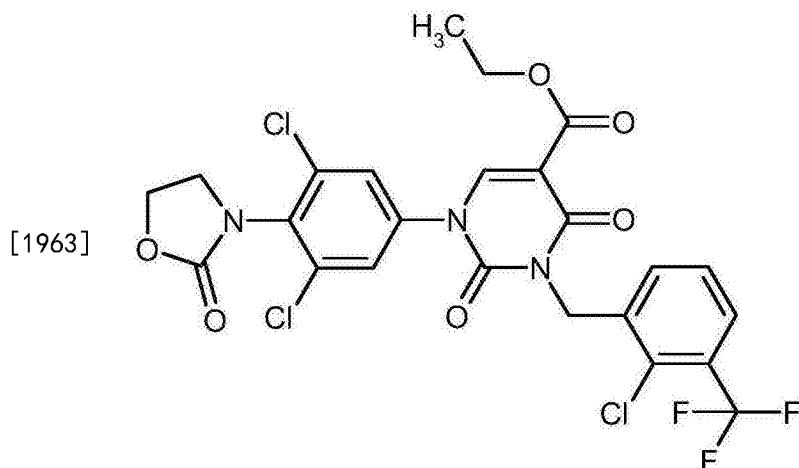
[1958] 以类似于实施例115的方法在80℃的反应温度下进行标题化合物的制备和纯化。从250mg(0.69mmol)来自实施例79A的1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和209mg(0.76mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到375mg(理论值的97%,纯度87%)标题化合物。

[1959] LC-MS(方法1): $R_t = 1.26\text{min}$; $m/z = 552(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1960] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.28(\text{s}, 3\text{H}), 3.98(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.50(\text{t}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.43-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.49-7.55(\text{m}, 3\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.50(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1961] 实施例120

[1962] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1964] 首先将200mg(0.48mmol)来自实施例86A的1-[3,5-二氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入6ml DMF中,然后加入145mg(0.53mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴、133mg(0.96mmol)碳酸钾和8mg(0.04mmol)碘化钾

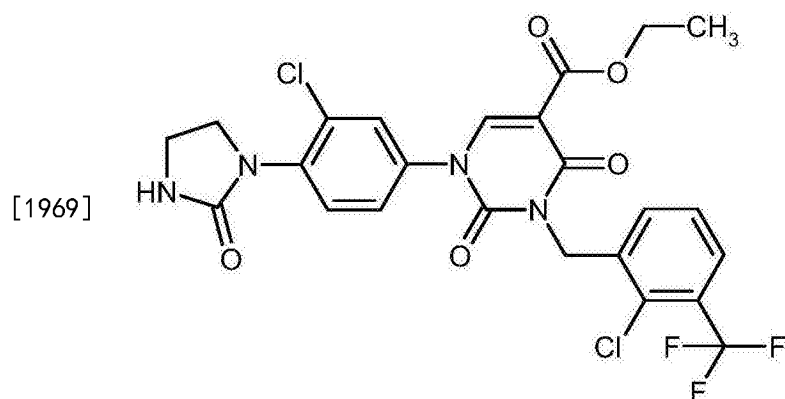
并将该混合物在60℃下搅拌5h。然后将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,滤出所形成的固体,用水和MTBE洗涤并减压干燥。得到194mg(理论值的66%)标题化合物。

[1965] LC-MS(方法3): $R_t=1.25\text{min}$; $m/z=606(M+H)^+$ 。

[1966] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.25(\text{t}, 3\text{H}), 3.93(\text{t}, 2\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 4.62(\text{t}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 2\text{H}), 8.70(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1967] 实施例121

[1968] 1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



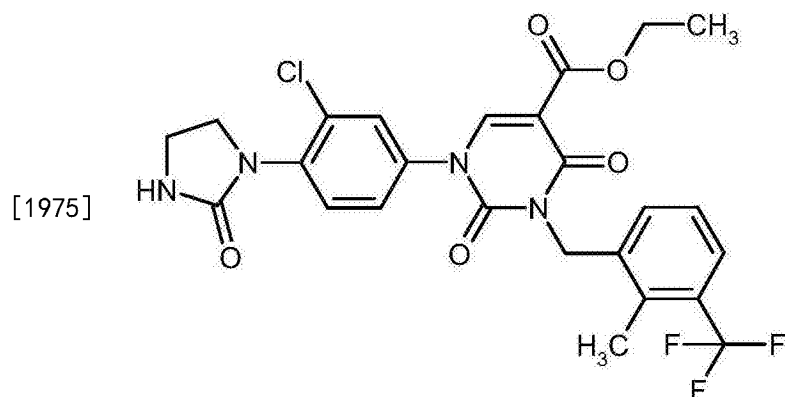
[1970] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从116mg(0.30mmol)来自实施例68A的1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和92mg(0.33mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,在通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯98:1→4:1)进一步纯化后,得到98mg(理论值的56%)标题化合物。

[1971] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=571(M+H)^+$ 。

[1972] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.47(\text{t}, 2\text{H}), 3.81(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.49-7.62(\text{m}, 4\text{H}), 7.77-7.83(\text{m}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1973] 实施例122

[1974] 1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1976] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从116mg(0.30mmol)来自实施例68A的1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和85mg(0.33mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,在通过制备型HPLC(方法5a)和快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯98:2→4:1)进一步纯化后,得到87mg(理论值的51%)

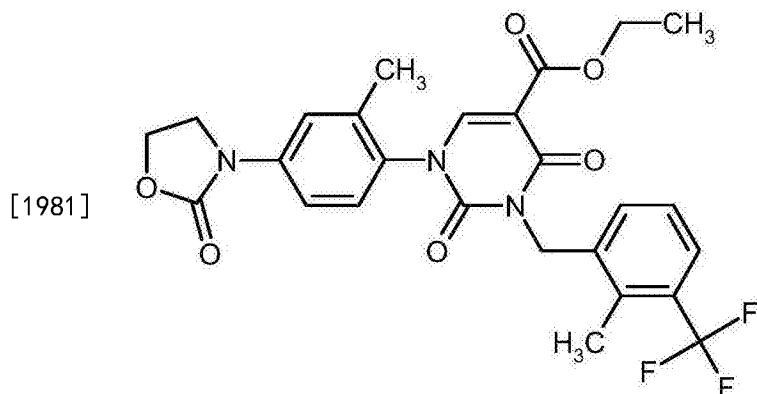
标题化合物。

[1977] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=551(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1978] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.46(\text{t}, 2\text{H}), 3.81(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.53-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 7.79-7.84(\text{m}, 1\text{H}), 8.52(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1979] 实施例123

[1980] 1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



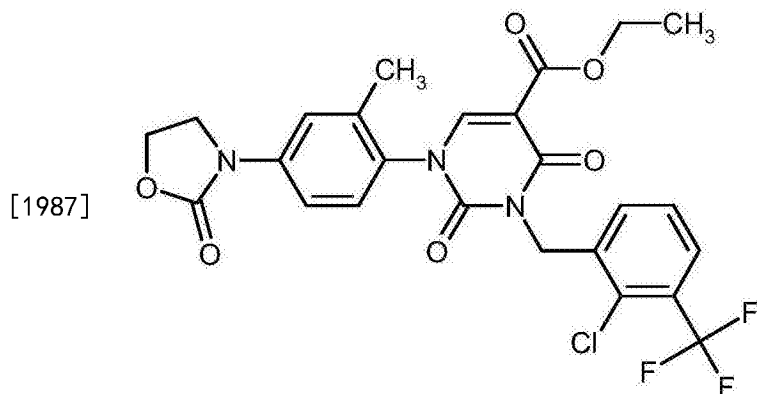
[1982] 以类似于实施例110的方法用8h的反应时间和80℃的反应温度进行标题化合物的制备和纯化。从250mg(0.69mmol)来自实施例83A的1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和194mg(0.76mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到338mg(理论值的84%,纯度93%)标题化合物。

[1983] LC-MS(方法3): $R_t=1.20\text{min}$; $m/z=532(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1984] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.16(\text{s}, 3\text{H}), 2.45(\text{s}, 3\text{H}), 4.09(\text{t}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 4.46(\text{t}, 2\text{H}), 5.02-5.16(\text{m}, 2\text{H}), 7.28-7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.49-7.53(\text{m}, 1\text{H}), 7.54-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1985] 实施例124

[1986] 2-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[1988] 以类似于实施例110的方法用8h的反应时间和80℃的反应温度进行标题化合物的制备和纯化。从250mg(0.69mmol)来自实施例83A的1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和209mg(0.76mmol)2-氯-3-(三氟

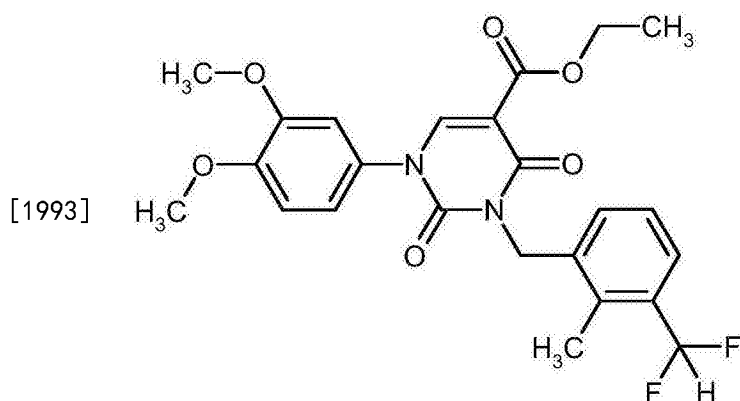
甲基)苄基溴开始,得到331mg(理论值的86%,纯度86%)标题化合物。

[1989] LC-MS(方法3): $R_t=1.20\text{min}$; $m/z=552(M+H)^+$ 。

[1990] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.18(\text{br. s.}, 3\text{H}), 4.09(\text{br. t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.46(\text{br. t}, 2\text{H}), 5.15(\text{br. s.}, 2\text{H}), 7.46-7.61(\text{m}, 5\text{H}), 7.76-7.84(\text{m}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1991] 实施例125

[1992] 3-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



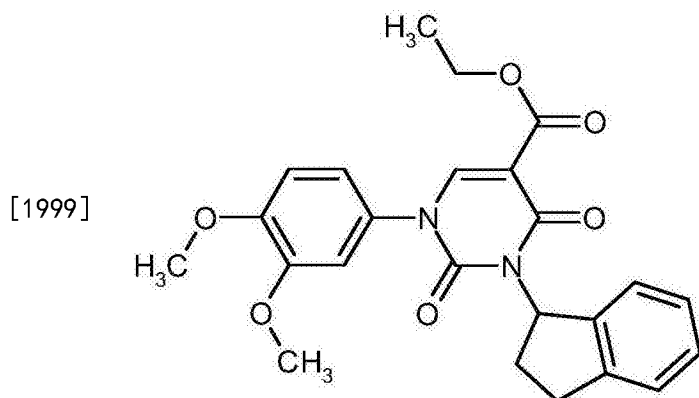
[1994] 首先将200mg(0.59mmol)来自实施例107A的3-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、215mg(1.18mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸和0.14ml(1.77mmol)吡啶加入4.8ml二氯甲烷中。然后加入527mg分子筛**3 Å**和161mg(0.88mmol)乙酸铜(II),并在RT下将混合物搅拌并敞开暴露于空气中16h。然后用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用1N盐酸水溶液洗涤两次并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在MTBE中搅拌,将所形成的固体滤出并减压干燥。得到151mg(理论值的53%,纯度80%)标题化合物。

[1995] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=475(M+H)^+$ 。

[1996] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.40(\text{s}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.03-7.12(\text{m}, 2\text{H}), 7.17-7.31(\text{m}, 4\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[1997] 实施例126

[1998] 3-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



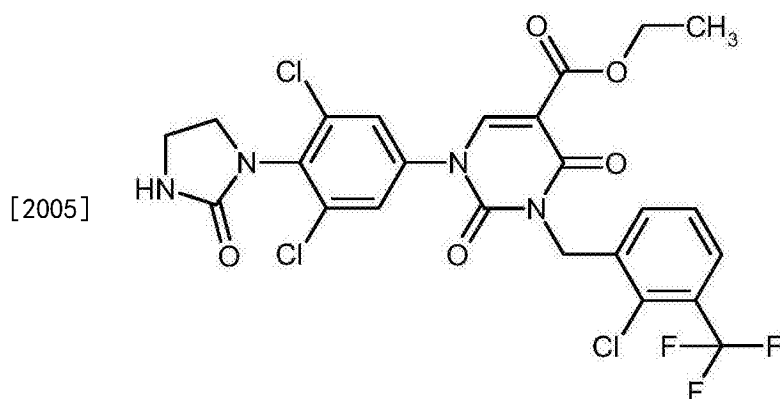
[2000] 以类似于实施例125的方法进行标题化合物的制备和纯化。从193mg(0.64mmol)来自实施例109A的3-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和234mg(1.28mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,得到151mg(理论值的53%)标题化合物。

[2001] LC-MS(方法1): $R_t=1.22\text{min}$; $m/z=437(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2002] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.21(\text{t}, 3\text{H}), 2.31-2.43(\text{m}, 2\text{H}), 2.86-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.10-3.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.32-6.48(\text{m}, 1\text{H}), 6.99-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.09-7.19(\text{m}, 4\text{H}), 7.20-7.25(\text{m}, 1\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2003] 实施例127

[2004] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



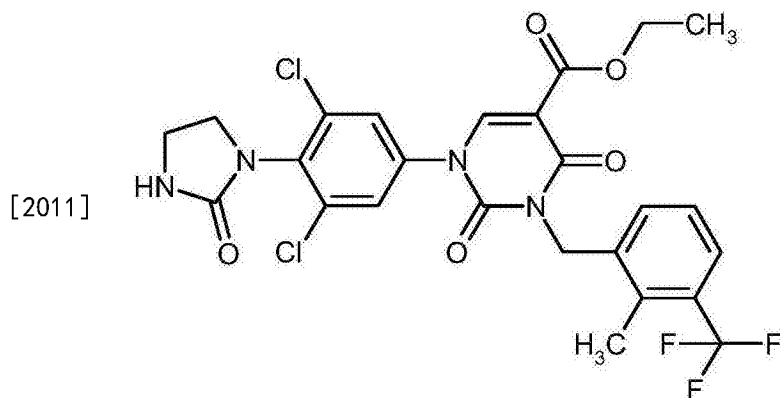
[2006] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.48mmol)来自实施例72A的1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和146mg(0.53mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到144mg(理论值的49%)标题化合物。

[2007] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=605(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2008] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 3.53(\text{t}, 2\text{H}), 3.72(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 2\text{H}), 8.66(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2009] 实施例128

[2010] 1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[2012] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.48mmol)来自实施例72A的1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧

啉-5-甲酸乙酯和135mg(0.53mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到145mg(理论值的51%)标题化合物。

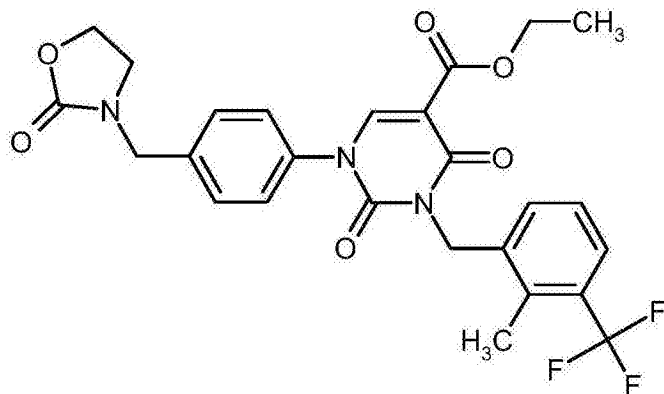
[2013] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=585(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2014] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.53(\text{t}, 2\text{H}), 3.72(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.40(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.89(\text{s}, 2\text{H}), 8.62(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2015] 实施例129

[2016] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2017]



[2018] 以类似于实施例110的方法用16h的反应时间和80℃的反应温度进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.55mmol)来自实施例98A的2,4-二氧代-1-[4-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和155mg(0.61mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到266mg(理论值的89%)标题化合物。

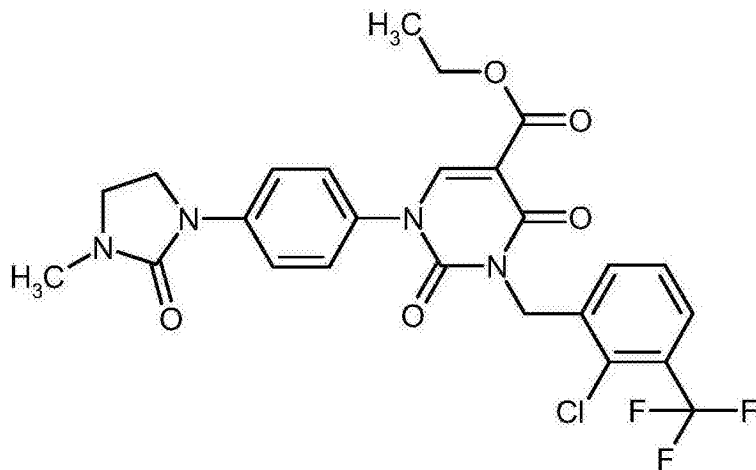
[2019] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=532(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2020] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.48(\text{t}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 4.29(\text{t}, 2\text{H}), 4.42(\text{s}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.30-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.42-7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.52-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2021] 实施例130

[2022] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2023]



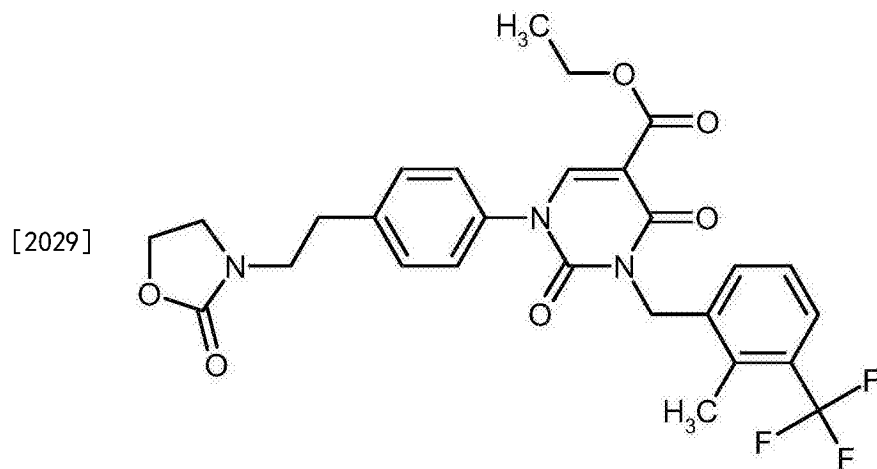
[2024] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.55mmol)来自实施例92A的1-[4-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和168mg(0.61mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到159mg(理论值的51%)标题化合物。

[2025] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=551(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2026] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.79(\text{s}, 3\text{H}), 3.47(\text{t}, 2\text{H}), 3.83(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.48(\text{d}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2027] 实施例131

[2028] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-{4-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[2030] 以类似于实施例110的方法用2.5h的反应时间和80℃的反应温度进行标题化合物的制备,使用200mg(0.53mmol)来自实施例97A的2,4-二氧代-1-{4-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和149mg(0.58mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴。对于后处理,加入水并将反应混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在MTBE中搅拌,将所形成的固体滤出并减压干燥。得到195mg(理论值的65%)标题化合物。

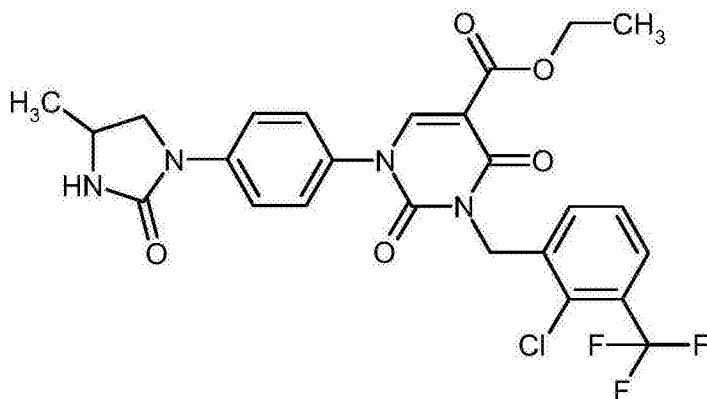
[2031] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=546(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2032] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 2.88(\text{t}, 2\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.53(\text{t}, 2\text{H}), 4.16-4.26(\text{m}, 4\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.39(\text{m}, 2\text{H}), 7.40-7.44(\text{m}, 2\text{H}), 7.46-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2033] 实施例132

[2034] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(4-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)

[2035]



[2036] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.55mmol)来自实施例96A的1-[4-(4-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和168mg(0.61mmol)2-氯-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到251mg(理论值的80%)标题化合物。

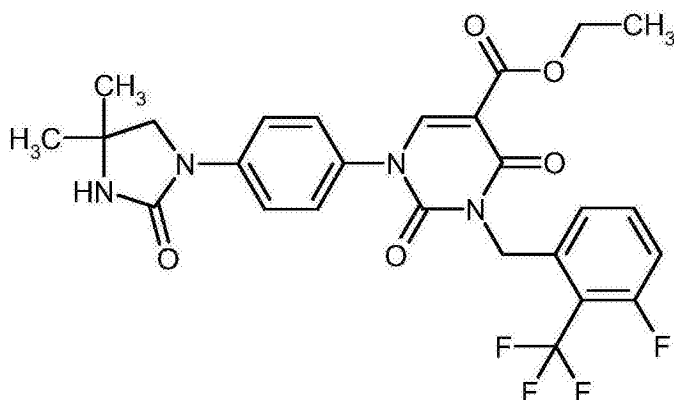
[2037] LC-MS(方法1): $R_t=1.27\text{min}$; $m/z=551(M+H)^+$ 。

[2038] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.18-1.27(\text{m}, 6\text{H}), 3.42(\text{q}, 1\text{H}), 3.78-3.88(\text{m}, 1\text{H}), 4.00(\text{t}, 1\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.14(\text{s}, 2\text{H}), 7.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.43-7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.58(\text{d}, 1\text{H}), 7.64-7.71(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2039] 实施例133

[2040] 1-[4-(4,4-二甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2041]



[2042] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.55mmol)来自实施例91A的1-[4-(4,4-二甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和152mg(0.59mmol)3-氟-2-三氟苄基溴开始,得到230mg(理论值的76%)标题化合物。

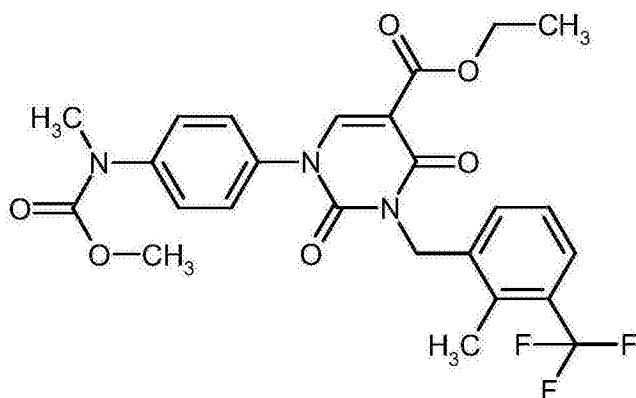
[2043] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=549(M+H)^+$ 。

[2044] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.29(\text{s}, 6\text{H}), 3.62(\text{s}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.19(\text{s}, 2\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 7.37-7.48(\text{m}, 3\text{H}), 7.61-7.70(\text{m}, 3\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2045] 实施例134

[2046] 1-{4-[(甲氧基羰基)(甲基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2047]



[2048] 以类似于实施例120的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.57mmol)来自实施例101A的1-{4-[(甲氧基羰基)(甲基)氨基]苯基}-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和160mg(0.63mmol)2-甲基-3-(三氟甲基)苄基溴开始,得到224mg(理论值的74%)标题化合物。

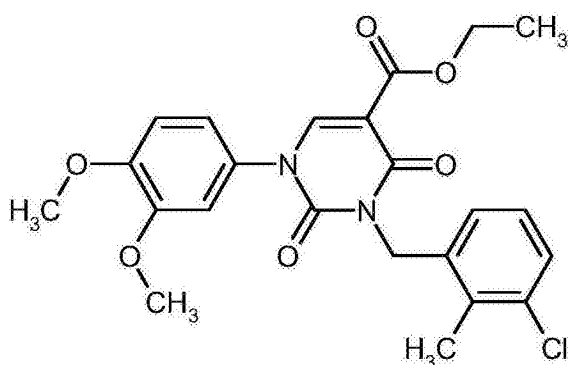
[2049] LC-MS(方法3): $R_t=1.14\text{min}$; $m/z=520(M+H)^+$ 。

[2050] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.24(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 3.64(\text{s}, 3\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.45-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.52-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2051] 实施例135

[2052] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2053]



[2054] 以类似于实施例125的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.62mmol)来自实施例111A的3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和226mg(1.23mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,得到205mg(理论值的53%,纯度90%)标题化合物。

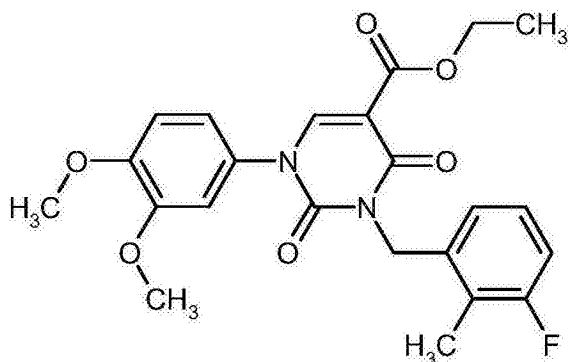
[2055] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=459(M+H)^+$ 。

[2056] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.04(\text{s}, 2\text{H}), 7.04(\text{d}, 1\text{H}), 7.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.15(\text{t}, 1\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.36(\text{m}, 1\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2057] 实施例136

[2058] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-氟-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2059]



[2060] 以类似于实施例125的方法进行标题化合物的制备和纯化。从200mg(0.65mmol)来自实施例113A的3-(3-氟-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和345mg(1.30mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,得到141mg(理论值的48%,纯度90%)标题化合物。

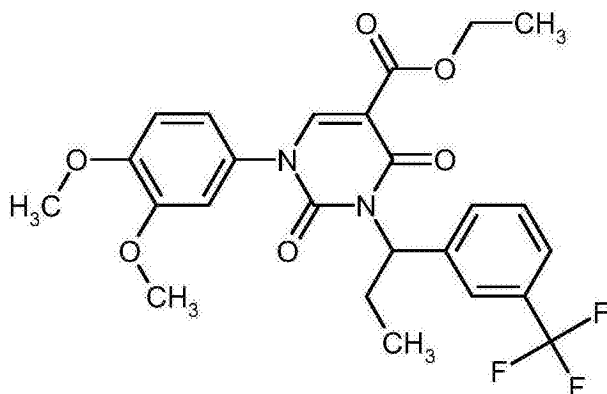
[2061] LC-MS(方法1): $R_t=1.29\text{min}$; $m/z=443(M+H)^+$ 。

[2062] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.27(\text{s}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.02(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{d}, 1\text{H}), 7.01-7.10(\text{m}, 3\text{H}), 7.12-7.18(\text{m}, 1\text{H}), 7.21(\text{s}, 1\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2063] 实施例137

[2064] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)

[2065]



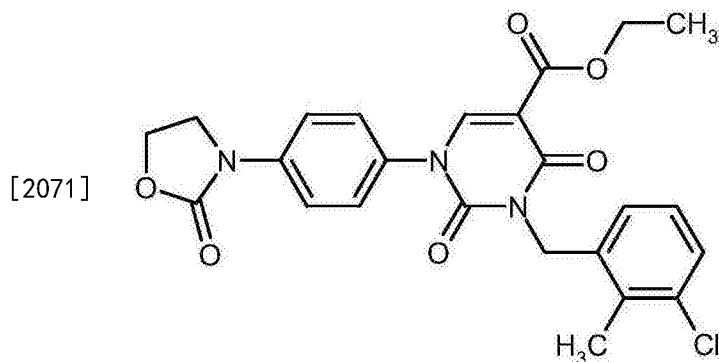
[2066] 以类似于实施例125的方法进行标题化合物的制备和纯化。从150mg(0.40mmol)来自实施例115A的2,4-二氧代-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)和147mg(0.81mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,在通过制备型HPLC(方法7a)进一步纯化后,得到111mg(理论值的54%)标题化合物。

[2067] LC-MS(方法3): $R_t=1.16\text{min}$; $m/z=507(M+H)^+$ 。

[2068] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=0.93(\text{t}, 3\text{H}), 1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.30-2.45(\text{m}, 2\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 5.97(\text{t}, 1\text{H}), 6.98-7.06(\text{m}, 2\text{H}), 7.16(\text{d}, 1\text{H}), 7.53-7.65(\text{m}, 2\text{H}), 7.68-7.73(\text{m}, 2\text{H}), 8.30(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2069] 实施例138

[2070] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



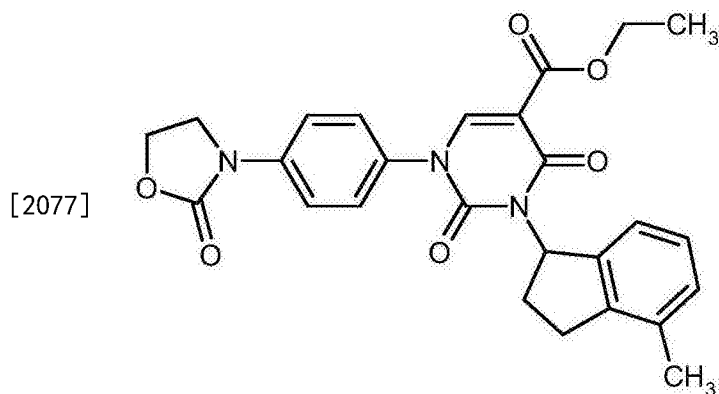
[2072] 首先将150mg(0.46mmol)来自实施例111A的3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、269mg(0.93mmol)来自实施例129A的3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮和0.19ml(1.39mmol)三乙胺加入4ml乙腈中。然后加入500mg分子筛**3A**和127mg(0.69mmol)乙酸铜(II),并将该混合物搅拌回流3天。然后将冷却至RT的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液洗涤两次,并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC(方法7a)纯化。得到49mg(理论值的21%)标题化合物。

[2073] LC-MS(方法1): $R_t=1.29\text{min}$; $m/z=484(M+H)^+$ 。

[2074] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.41(\text{s}, 3\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 5.03(\text{s}, 2\text{H}), 7.05(\text{d}, 1\text{H}), 7.15(\text{t}, 1\text{H}), 7.34(\text{d}, 1\text{H}), 7.56(\text{d}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2075] 实施例139

[2076] 3-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



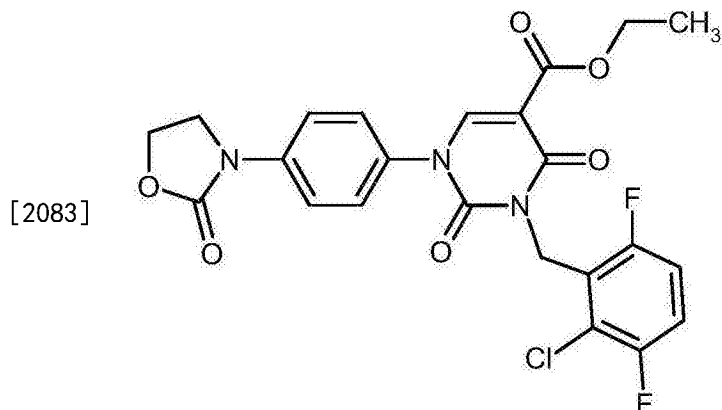
[2078] 首先将69mg(0.22mmol)来自实施例117A的3-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、127mg(0.43mmol)来自实施例129A的3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮和92 μl (0.65mmol)三乙胺加入1.5ml乙腈中。然后加入500mg分子筛**3A**和60mg(0.32mmol)乙酸铜(II),并将该混合物搅拌回流16h。在RT下,将0.5ml DMSO加入冷却的反应混合物中,并将该混合物再搅拌回流16h。然后将冷却至RT的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液洗涤两次,并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物通过制备型HPLC(方法7a)纯化。得到60mg(理论值的57%)标题化合物。

[2079] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=476(\text{M}+\text{H})^+$.

[2080] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.21(\text{s}, 3\text{H}), 2.31-2.44(\text{m}, 2\text{H}), 2.76-2.88(\text{m}, 1\text{H}), 2.99-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 4.08(\text{t}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.46(\text{t}, 2\text{H}), 6.29-6.51(\text{m}, 1\text{H}), 6.92-7.06(\text{m}, 3\text{H}), 7.43-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.63-7.70(\text{m}, 2\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2081] 实施例140

[2082] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



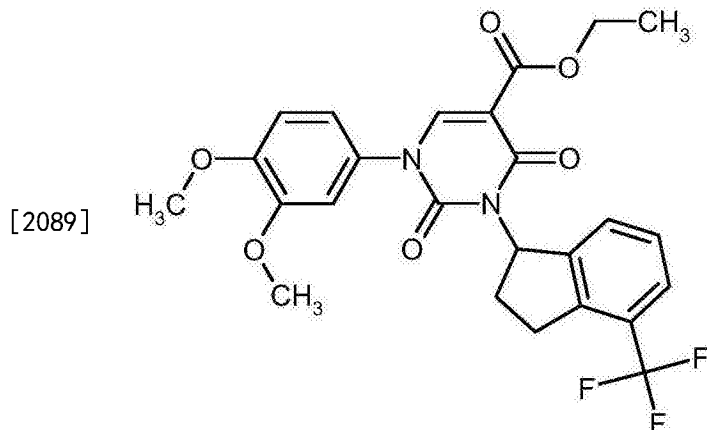
[2084] 首先将150mg(0.43mmol)来自实施例119A的3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯、252mg(0.87mmol)来自实施例129A的3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮和182 μl (1.30mmol)三乙胺加入2ml乙腈中。然后加入500mg分子筛**3A**、119mg(0.65mmol)乙酸铜(II)和0.5ml DMSO,并将该混合物在回流温度下振摇并暴露于空气中3天。然后将冷却至RT的反应混合物用乙酸乙酯稀释并用1N盐酸水溶液洗涤两次,并用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液各洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物与甲醇一起搅拌并滤出所形成的固体,用甲醇洗涤并减压干燥。得到135mg(理论值的55%)标题化合物。

[2085] LC-MS(方法2): $R_t=2.13\text{min}$; $m/z=506(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2086] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 5.21(\text{s}, 2\text{H}), 7.23-7.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.46(\text{m}, 1\text{H}), 7.50(\text{d}, 2\text{H}), 7.69(\text{d}, 2\text{H}), 8.37(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2087] 实施例141

[2088] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



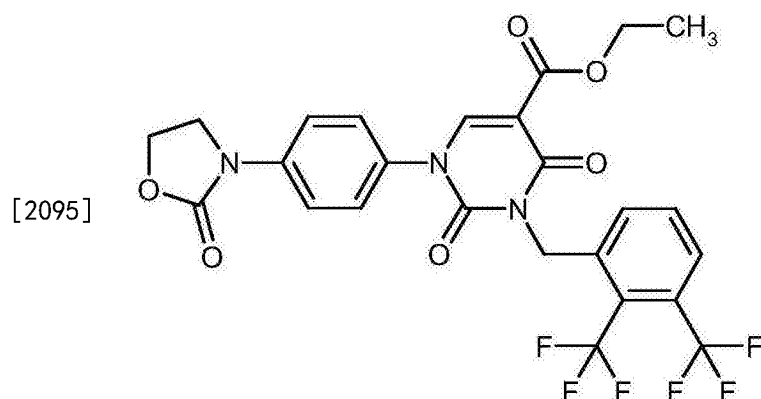
[2090] 以类似于实施例125的方法进行标题化合物的制备和纯化。从120mg(0.32mmol)来自实施例121A的2,4-二氧化-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和119mg(0.65mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,得到110mg(理论值的67%)标题化合物。

[2091] LC-MS(方法1): $R_t=1.37\text{min}$; $m/z=505(M+H)^+$ 。

[2092] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.32-2.47(\text{m}, 2\text{H}), 3.03-3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.22-3.30(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.34-6.54(\text{m}, 1\text{H}), 6.97-7.09(\text{m}, 2\text{H}), 7.11-7.22(\text{m}, 1\text{H}), 7.36(\text{t}, 1\text{H}), 7.45-7.50(\text{m}, 1\text{H}), 7.51-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 8.29(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2093] 实施例142

[2094] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



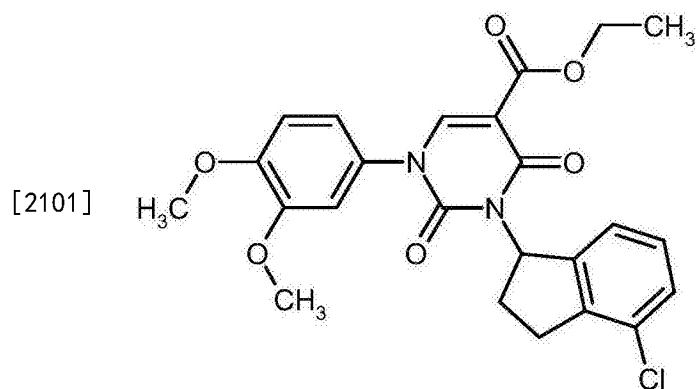
[2096] 以类似于实施例140的方法进行标题化合物的制备和纯化。从150mg(0.36mmol)来自实施例126A的3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和211mg(0.73mmol)来自实施例129A的3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄基]-1,3-噁唑烷-2-酮开始,在通过制备型HPLC(方法5a)进一步纯化后,得到94mg(理论值的43%)标题化合物。

[2097] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=572(M+H)^+$ 。

[2098] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 5.25(\text{s}, 2\text{H}), 7.56(\text{d}, 2\text{H}), 7.72(\text{t}, 3\text{H}), 7.84(\text{t}, 1\text{H}), 7.97(\text{d}, 1\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2099] 实施例143

[2100] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



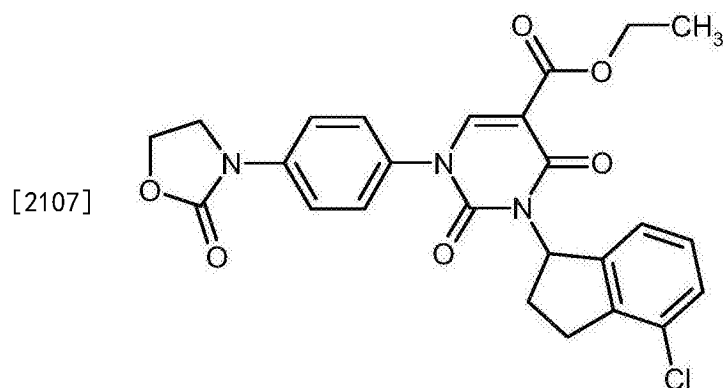
[2102] 以类似于实施例125的方法用4天的反应时间进行标题化合物的制备和纯化。从145mg(0.43mmol)来自实施例123A的3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和158mg(0.86mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸开始,在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)进一步纯化后,得到128mg(理论值的63%)标题化合物。

[2103] LC-MS(方法3): $R_t=1.15\text{min}$; $m/z=471(M+H)^+$ 。

[2104] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.32-2.39(\text{m}, 1\text{H}), 2.40-2.48(\text{m}, 1\text{H}), 2.89-3.00(\text{m}, 1\text{H}), 3.07-3.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 6.32-6.58(\text{m}, 1\text{H}), 6.95-7.08(\text{m}, 2\text{H}), 7.10-7.22(\text{m}, 3\text{H}), 7.26(\text{d}, 1\text{H}), 8.28(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2105] 实施例144

[2106] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



[2108] 以类似于实施例140的方法进行标题化合物的制备和纯化。从145mg(0.43mmol)来自实施例123A的3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和250mg(0.86mmol)来自实施例129A的3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯基]-1,3-噁唑烷-2-酮开始,在通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:1)进一步纯化后,得到165mg(理论值的76%,纯度90%)标题化合物。

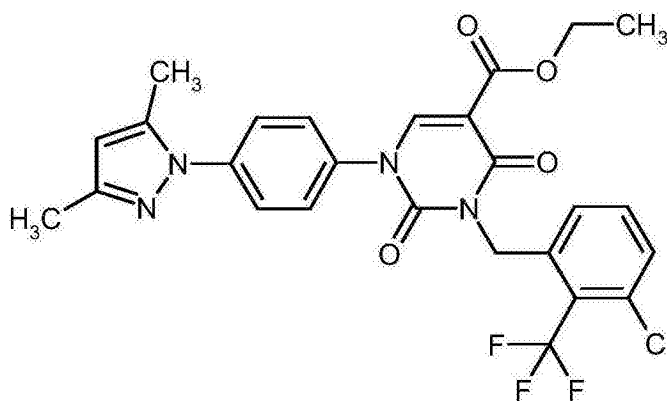
[2109] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=496(M+H)^+$ 。

[2110] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.32-2.40(\text{m}, 1\text{H}), 2.41-2.48(\text{m}, 1\text{H}), 2.88-3.00(\text{m}, 1\text{H}), 3.06-3.19(\text{m}, 1\text{H}), 4.09(\text{t}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 6.34-6.59(\text{m}, 1\text{H}), 7.12-7.21(\text{m}, 2\text{H}), 7.26(\text{d}, 1\text{H}), 7.43-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.67(\text{d}, 2\text{H}), 8.33(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2111] 实施例145

[2112] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2113]



[2114] 首先将200mg(0.56mmol)来自实施例127A的1-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入DMF(7ml)中。然后加入261mg(0.62mmol,纯度65%)1-(溴甲基)-3-氯-2-(三氟甲基)苯(制备:参见W02004/052858A2,第149页,实施例176i)、156mg(1.12mmol)碳酸钾和9mg(0.05mmol)碘化钾,并将该反应混合物在80℃下搅拌2h。将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水洗涤并在50℃下减压干燥。将由此获得的粗产物通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇250:1→20:1)纯化。得到69mg(理论值的21%)标题化合物。

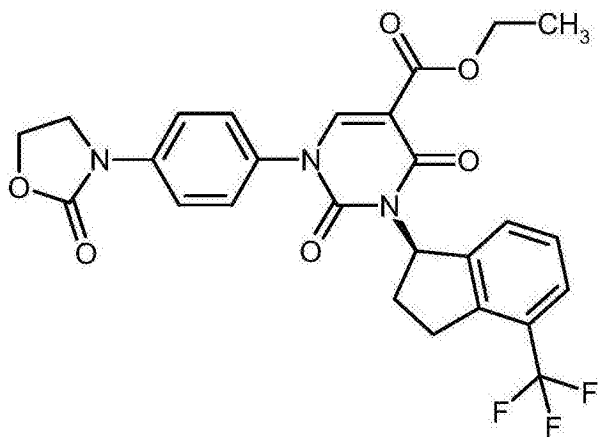
[2115] LC-MS(方法11): $R_t=1.23\text{min}$; $m/z=547(M+H)^+$ 。

[2116] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=1.25(\text{t}, 3\text{H}), 2.19(\text{s}, 3\text{H}), 2.35(\text{s}, 3\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 5.22(\text{s}, 2\text{H}), 6.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.58(\text{t}, 1\text{H}), 7.63-7.70(\text{m}, 5\text{H}), 8.55(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2117] 实施例146

[2118] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)

[2119]



[2120] 在氩气下,首先将9.00g(26.1mmol)来自实施例21A的化合物、6.85g(33.9mmol)来自实施例128A的化合物和12.31g(46.9mmol)三苯基膦加入359ml无水THF和359ml无水DMF的混合物中并冷却至0℃。滴加8.43g(41.7mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯,并将反应混合物加温至RT,并在RT下搅拌1h。加入100ml 1N盐酸水溶液。将该混合物再搅拌15min并用11乙酸乙酯稀释。分离出有机相,用1N盐酸水溶液洗涤三次,每次800ml,然后用1N碳酸钠水溶液洗涤两次,每次用300ml,并用400ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次,经硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上浓缩。将剩余的固体在300ml MTBE和200ml 2-丙醇的混合物中搅拌,通过过滤分离,用100ml MTBE洗涤并在高真空下干燥。得到8.2g(理论值的54%,纯度91%;含6%的三苯基

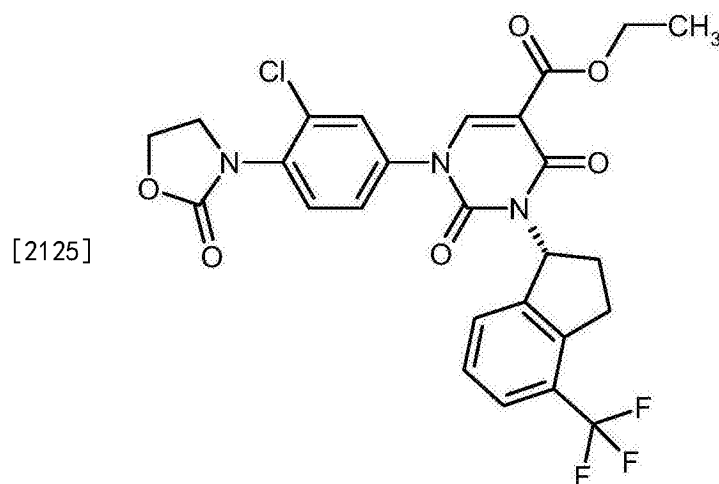
膦氧化物作为主要杂质)。

[2121] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=530(M+H)^+$ 。

[2122] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2):[\text{ppm}]=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.29-2.41(\text{m}, 1\text{H}), 2.50(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.00-3.12(\text{m}, 1\text{H}), 3.33-3.45(\text{m}, 1\text{H}), 3.93-4.02(\text{m}, 2\text{H}), 4.20(\text{q}, 2\text{H}), 4.35-4.45(\text{m}, 2\text{H}), 6.53(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.15-7.33(\text{m}, 4\text{H}), 7.41(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 2\text{H}), 8.21(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2123] 实施例147

[2124] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)



[2126] 在氩气下,首先将250mg(0.65mmol)来自实施例64A的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和518mg(1.97mmol)三苯基膦加入12ml THF/DMF(1:1)中。然后滴加0.26ml(1.32mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯,随后加入160mg(0.79mmol)来自实施例128A的(1S)-4-(三氟甲基)-茚-1-醇,并将混合物在RT下搅拌3h。加入1ml 1M盐酸水溶液并将反应混合物用50ml乙酸乙酯稀释,用20ml 1M盐酸水溶液洗涤两次,并用20ml饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将固体通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇99.4:0.6)分离。将所得粗产物在MTBE/环己烷中搅拌并滤出所形成的固体,用少量MTBE洗涤并减压干燥。将滤液再次浓缩并将残余物减压干燥。得到总共111mg(理论值的29%)的标题化合物。

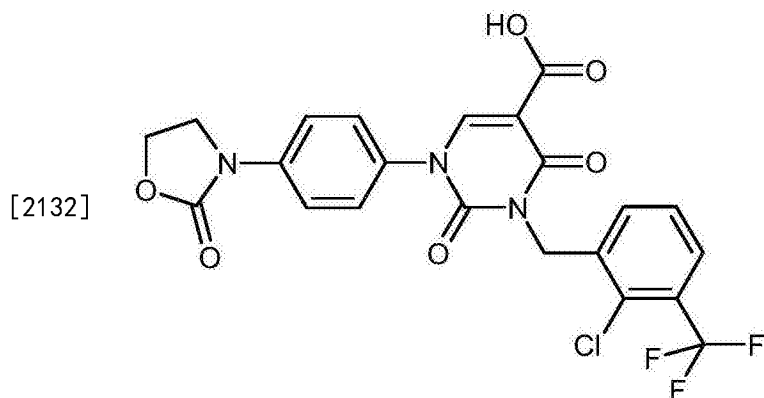
[2127] LC-MS(方法3): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=564(M+H)^+$ 。

[2128] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta=1.36(\text{t}, 3\text{H}), 2.37-2.49(\text{m}, 1\text{H}), 2.54-2.61(\text{m}, 1\text{H}), 3.09-3.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.46-3.58(\text{m}, 1\text{H}), 4.03(\text{t}, 2\text{H}), 4.36(\text{q}, 2\text{H}), 4.57(\text{t}, 2\text{H}), 6.59-6.74(\text{m}, 1\text{H}), 7.21-7.29(\text{m}, 2\text{H}, \text{hidden by } \text{CDCl}_3 \text{ signal}), 7.34(\text{d}, 1\text{H}), 7.44-7.53(\text{m}, 2\text{H}), 7.57(\text{d}, 1\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2129] $[\alpha]_D^{21}=+105^\circ, c=0.42$, 氯仿。

[2130] 实施例148

[2131] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



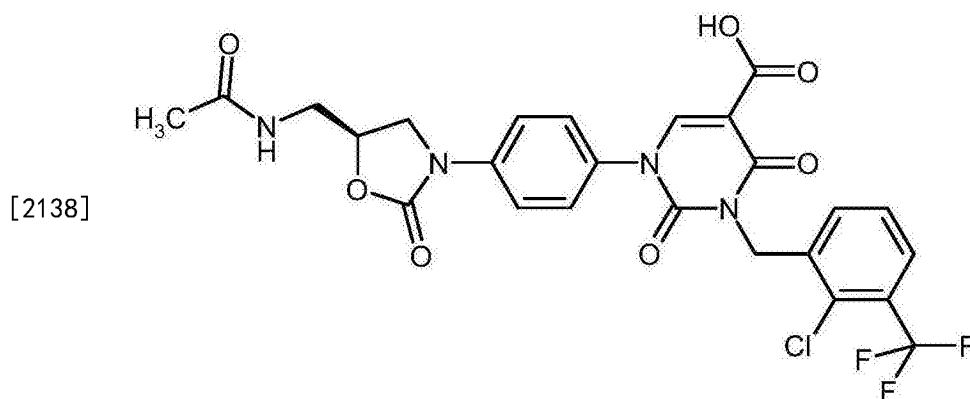
[2133] 将于1.9ml冰乙酸和0.9ml浓盐酸中的140mg(0.26mmol)来自实施例110的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌1h。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入5ml水,并将所形成的固体滤出,用水和MTBE洗涤并减压干燥。得到115mg(理论值的84%)标题化合物。

[2134] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=510(M+H)^+$ 。

[2135] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.07-4.14(\text{m}, 2\text{H}), 4.43-4.50(\text{m}, 2\text{H}), 5.17(\text{s}, 2\text{H}), 7.49-7.63(\text{m}, 4\text{H}), 7.69-7.74(\text{m}, 2\text{H}), 7.78-7.83(\text{m}, 1\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2136] 实施例149

[2137] 1-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(S对映异构体)



[2139] 以类似于实施例148的方法,用120mg(0.20mmol)来自实施例111的1-{4-[(5S)-5-(乙酰氨基甲基)-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]苯基}-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(S)对映异构体进行制备并纯化,收率:90mg(理论值的78%)。

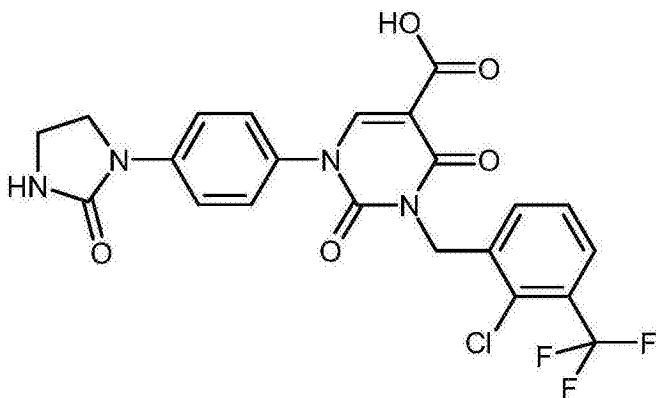
[2140] LC-MS(方法3): $R_t=0.98\text{min}$; $m/z=581(M+H)^+$ 。

[2141] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.84(\text{s}, 3\text{H}), 3.44(\text{t}, 2\text{H}), 3.79(\text{dd}, 1\text{H}), 4.17(\text{t}, 1\text{H}), 4.72-4.79(\text{m}, 1\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.49-7.63(\text{m}, 4\text{H}), 7.66-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.26(\text{t}, 1\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H}), 12.74(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2142] 实施例150

[2143] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2144]



[2145] 以类似于实施例148的方法,用198mg(0.37mmol)来自实施例112的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。将粗产物溶于DMSO中,并使用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离,将产物流分减压浓缩。收率:115mg(理论值的58%)。

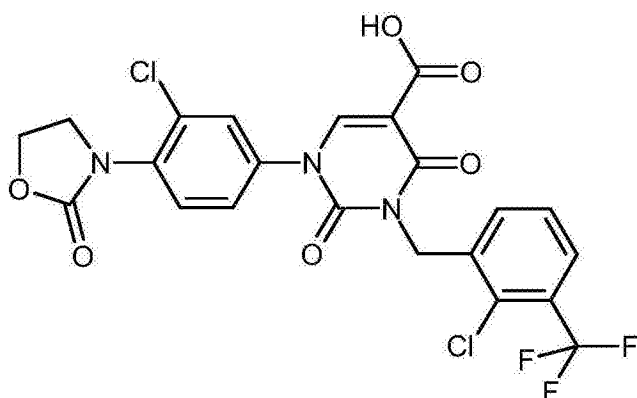
[2146] LC-MS(方法1): $R_t=1.20\text{min}$; $m/z=509(M+H)^+$ 。

[2147] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.39\text{--}3.46(\text{m}, 2\text{H}), 3.84\text{--}3.93(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.11(\text{s}, 1\text{H}), 7.44\text{--}7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.50\text{--}7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.58\text{--}7.62(\text{m}, 1\text{H}), 7.66\text{--}7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.78\text{--}7.83(\text{m}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2148] 实施例151

[2149] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2150]



[2151] 以类似于实施例150的方法,用150mg(0.26mmol)来自实施例113的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:107mg(理论值的75%)。

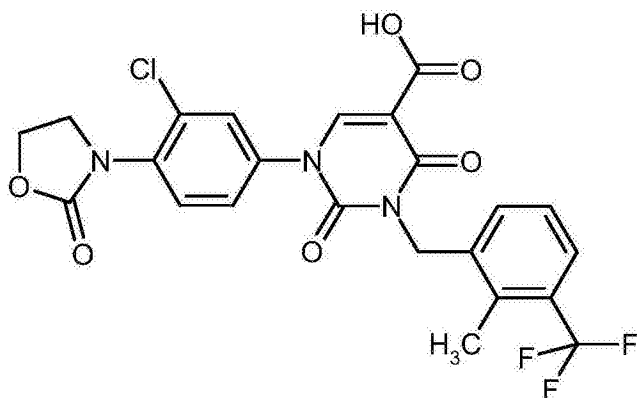
[2152] LC-MS(方法3): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=544(M+H)^+$ 。

[2153] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.00(\text{t}, 2\text{H}), 4.52(\text{t}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.59\text{--}7.66(\text{m}, 2\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.81(\text{d}, 1\text{H}), 7.88(\text{d}, 1\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2154] 实施例152

[2155] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2156]



[2157] 以类似于实施例150的方法,用120mg(0.217mmol)来自实施例114的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:79mg(理论值的69%)。

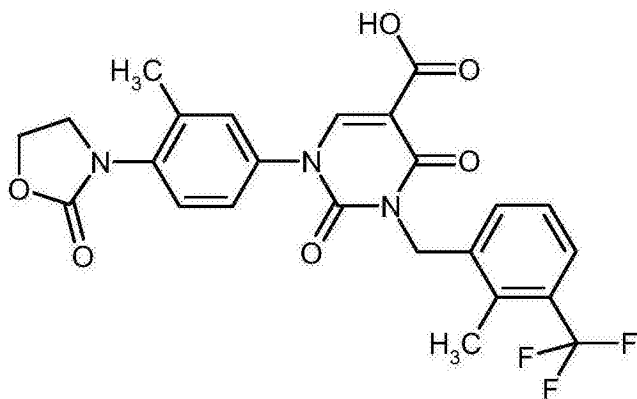
[2158] LC-MS(方法3): $R_t=1.08\text{min}$; $m/z=524(M+H)^+$ 。

[2159] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.47(\text{s}, \text{partially hidden by DMSO signal})$, $3.97-4.04(\text{m}, 2\text{H})$, $4.49-4.56(\text{m}, 2\text{H})$, $5.10(\text{s}, 2\text{H})$, $7.32-7.38(\text{m}, 1\text{H})$, $7.40-7.44(\text{m}, 1\text{H})$, $7.58-7.66(\text{m}, 2\text{H})$, $7.72(\text{d}, 1\text{H})$, $7.89(\text{d}, 1\text{H})$, $8.58(\text{s}, 1\text{H})$, $12.74(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2160] 实施例153

[2161] 1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2162]



[2163] 以类似于实施例148的方法,用348mg(0.557mmol,纯度85%)来自实施例118的1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。将粗产物溶于DMSO中,并使用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离,并将产物流分部分地减压浓缩。将所形成的固体滤出,用水和乙酸乙酯洗涤并减压干燥。收率:145mg(理论值的52%)。

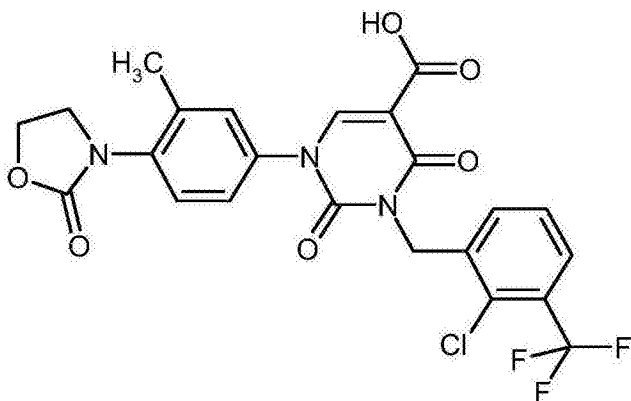
[2164] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=504(M+H)^+$ 。

[2165] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.28(\text{s}, 3\text{H})$, $2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖})$, $3.94-4.04(\text{m}, 2\text{H})$, $4.45-4.54(\text{m}, 2\text{H})$, $5.10(\text{s}, 2\text{H})$, $7.31-7.48(\text{m}, 3\text{H})$, $7.48-7.55(\text{m}, 2\text{H})$, $7.57-7.64(\text{m}, 1\text{H})$, $8.48(\text{s}, 1\text{H})$, $12.72(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2166] 实施例154

[2167] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2168]



[2169] 以类似于实施例150的方法,用374mg(0.58mmol)来自实施例119的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:136mg(理论值的44%)。

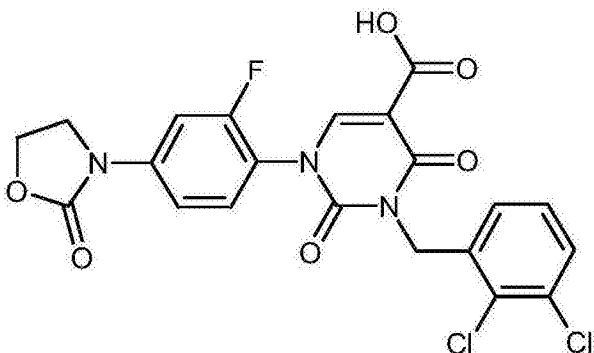
[2170] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=504(M+H)^+$ 。

[2171] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.28(\text{s}, 3\text{H}), 2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.94-4.04(\text{m}, 2\text{H}), 4.45-4.54(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.48(\text{m}, 3\text{H}), 7.48-7.55(\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.64(\text{m}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2172] 实施例155

[2173] 3-(2,3-二氯苄基)-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2174]



[2175] 将于4ml冰乙酸和2ml浓盐酸中的358mg(0.60mmol,纯度87%)来自实施例116的3-(2,3-二氯苄基)-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌1h。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入5ml水,并将所形成的固体滤出,用水和乙酸乙酯洗涤并减压干燥。得到237mg(理论值的80%)标题化合物。

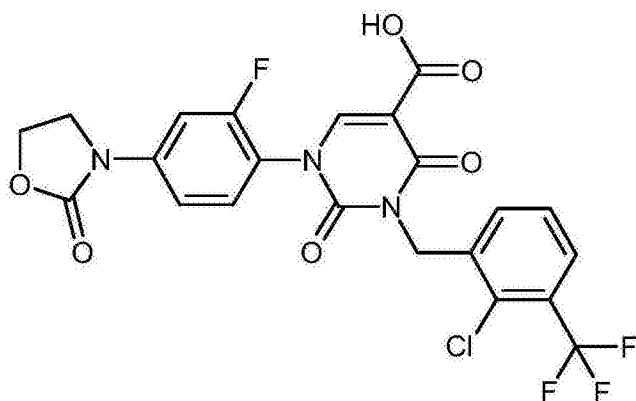
[2176] LC-MS(方法3): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=495(M+H)^+$ 。

[2177] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.48(\text{t}, 2\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.46-7.53(\text{m}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.65-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 12.78(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2178] 实施例156

[2179] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2180]



[2181] 以类似于实施例155的方法,用397mg(0.61mmol,纯度85%)来自实施例115的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:263mg(理论值的82%)。

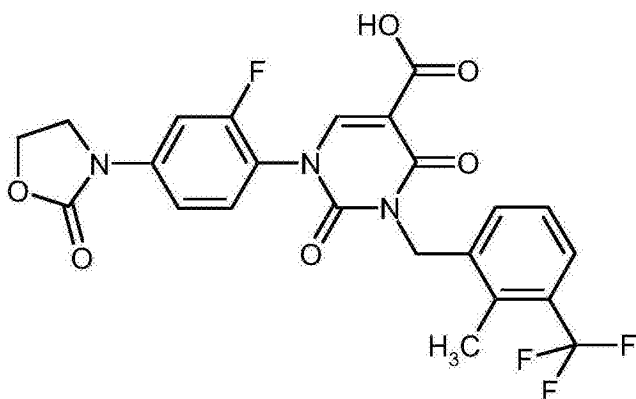
[2182] LC-MS(方法3): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=495(M+H)^+$ 。

[2183] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.48(\text{t}, 2\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.17(\text{d}, 1\text{H}), 7.34(\text{t}, 1\text{H}), 7.46-7.53(\text{m}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 1\text{H}), 7.65-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H}), 12.78(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2184] 实施例157

[2185] 1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2186]



[2187] 以类似于实施例150的方法,用253mg(0.47mmol)来自实施例117的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:200mg(理论值的82%)。

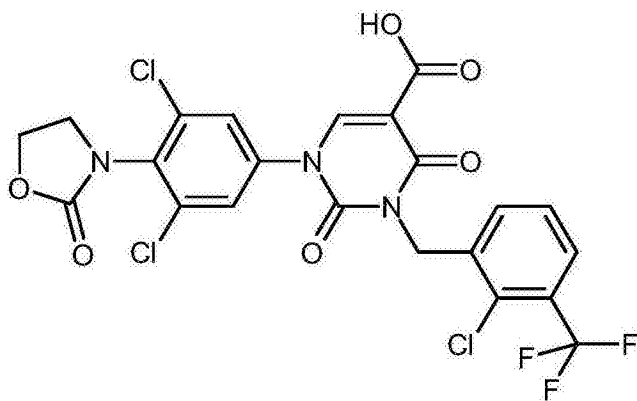
[2188] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=508(M+H)^+$ 。

[2189] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.46(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 4.05-4.18(\text{m}, 2\text{H}), 4.43-4.54(\text{m}, 2\text{H}), 5.11(\text{br. s.}, 2\text{H}), 7.27-7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.46-7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.57-7.65(\text{m}, 1\text{H}), 7.65-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 8.59(\text{br. s.}, 1\text{H}), 12.78(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2190] 实施例158

[2191] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2192]



[2193] 以类似于实施例150的方法,用194mg(0.32mmol)来自实施例120的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:71mg(理论值的38%)。

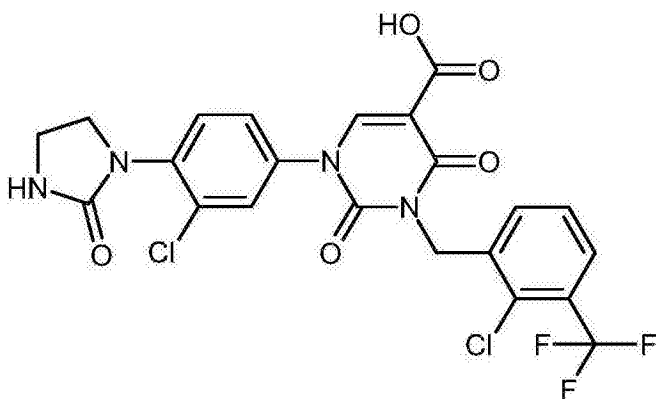
[2194] LC-MS(方法3): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=578(M+H)^+$ 。

[2195] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.89-3.96(\text{m}, 2\text{H}), 4.57-4.66(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.49-7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.58-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.78-7.84(\text{m}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 2\text{H}), 8.68(\text{s}, 1\text{H}), 12.77(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2196] 实施例159

[2197] 1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2198]



[2199] 以类似于实施例148的方法,用97mg(0.17mmol)来自实施例121的1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:70mg(理论值的72%)。

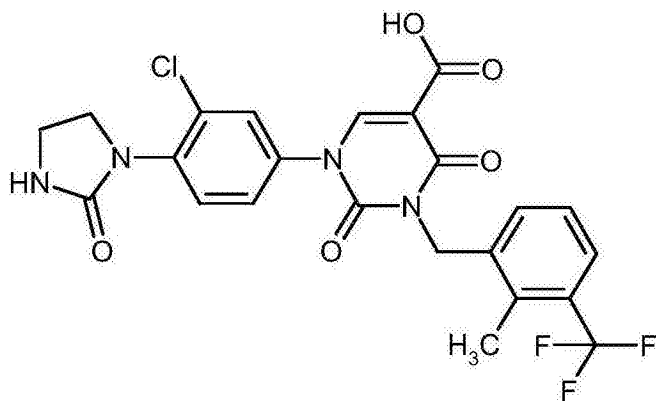
[2200] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=543(M+H)^+$ 。

[2201] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.42-3.50(\text{m}, 2\text{H}), 3.77-3.85(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 6.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.50-7.63(\text{m}, 4\text{H}), 7.80(\text{m}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br.S.}, 1\text{H})$ 。

[2202] 实施例160

[2203] 1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2204]



[2205] 以类似于实施例148的方法,用87mg(0.16mmol)来自实施例122的1-[3-氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:60mg(理论值的69%)。

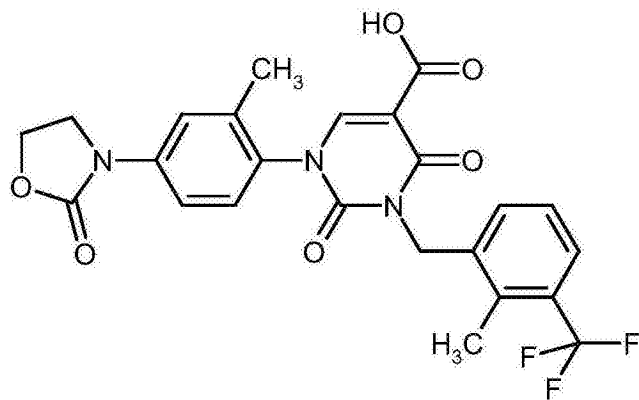
[2206] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=523(M+H)^+$ 。

[2207] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.47(\text{s}, 3\text{H}), 3.46(\text{t}, 2\text{H}), 3.81(\text{t}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 6.95(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.55-7.58(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.80-7.83(\text{m}, 1\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2208] 实施例161

[2209] 1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2210]



[2211] 首先将298mg(0.51mmol, 纯度91%)来自实施例123的1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入3.0ml冰乙酸和1.5ml浓盐酸中,将该混合物在120℃下搅拌5h。然后加入1.0ml浓盐酸,并将该混合物在120℃下再搅拌4h。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入5ml水,并将所形成的固体滤出,用水和乙酸乙酯洗涤并减压干燥。得到233mg(理论值的88%)标题化合物。

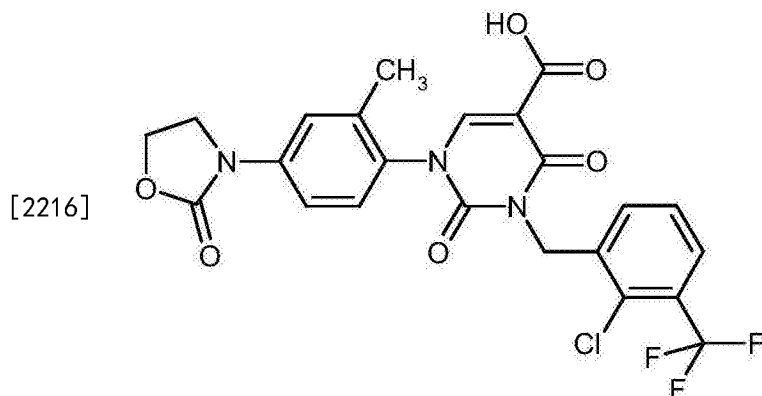
[2212] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=504(M+H)^+$ 。

[2213] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.16(\text{s}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 4.09(\text{t}, 2\text{H}), 4.46(\text{t}, 2\text{H}), 5.04-5.18(\text{m}, 2\text{H}), 7.33-7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.48-7.52(\text{m}, 1\text{H}), 7.54-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2214] 实施例162

[2215] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-

2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



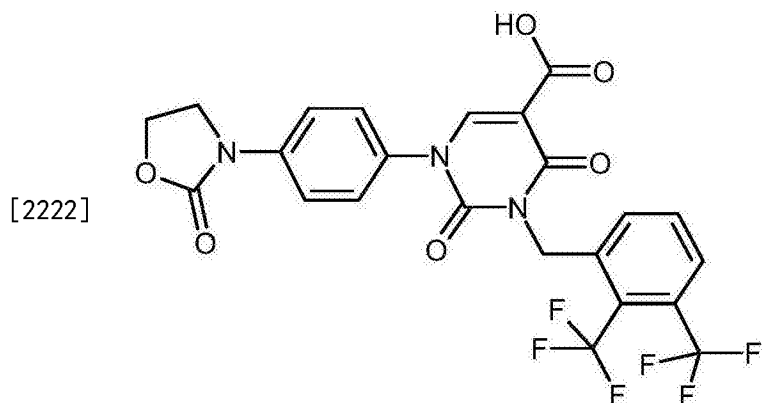
[2217] 以类似于实施例161的方法,用331mg(0.55mmol,纯度91%)来自实施例124的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[2-甲基-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:242mg(理论值的82%)。

[2218] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=524(M+H)^+$ 。

[2219] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.17(\text{s}, 3\text{H}), 4.09(\text{t}, 2\text{H}), 4.46(\text{t}, 2\text{H}), 5.17(\text{s}, 2\text{H}), 7.47-7.60(\text{m}, 5\text{H}), 7.78-7.83(\text{m}, 1\text{H}), 8.42(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2220] 实施例163

[2221] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2223] 将于1.0ml冰乙酸和0.5ml浓盐酸中的97mg(0.17mmol)来自实施例142的3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌45min。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入5ml水,并将所形成的固体滤出,用水和MTBE洗涤并减压干燥。得到69mg(理论值的71%)标题化合物。

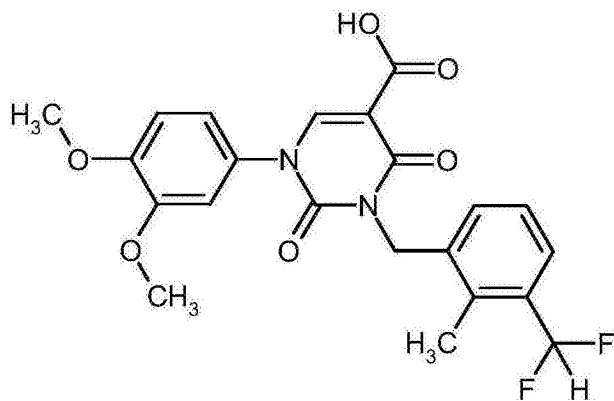
[2224] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=544(M+H)^+$ 。

[2225] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=4.07-4.14(\text{m}, 2\text{H}), 4.43-4.50(\text{m}, 2\text{H}), 5.26(\text{s}, 2\text{H}), 7.53-7.59(\text{m}, 2\text{H}), 7.69-7.76(\text{m}, 3\text{H}), 7.84(\text{t}, 1\text{H}), 7.97(\text{d}, 1\text{H}), 8.48(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2226] 实施例164

[2227] 3-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]-1-(3,4-二甲氧基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2228]



[2229] 将于1.5ml冰乙酸和0.8ml浓盐酸中的151mg(0.32mmol)来自实施例125的3-[3-(二氟甲基)-2-甲基苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌1h。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入5ml水,并将所形成的固体滤出,用水和乙酸乙酯洗涤并减压干燥。将所得粗产物用制备型HPLC(方法7a,然后方法8)进行色谱分离,并将产物流分减压浓缩。得到22mg(理论值的15%)标题化合物。

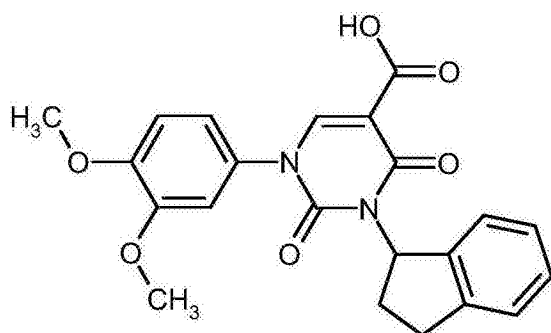
[2230] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=447(M+H)^+$ 。

[2231] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.08(\text{s}, 2\text{H}), 7.03\text{--}7.38(\text{m}, 6\text{H}), 7.44(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2232] 实施例165

[2233] 3-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2234]



[2235] 将于1.0ml冰乙酸和0.5ml浓盐酸中的151mg(0.35mmol)来自实施例126的3-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌20min。然后向已经冷却至RT的反应混合物中加入水,并将所形成的固体滤出,用水和MTBE/乙酸乙酯(10:1)洗涤并减压干燥。将粗产物通过制备薄层色谱法(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化。得到19mg(理论值的13%)标题化合物。

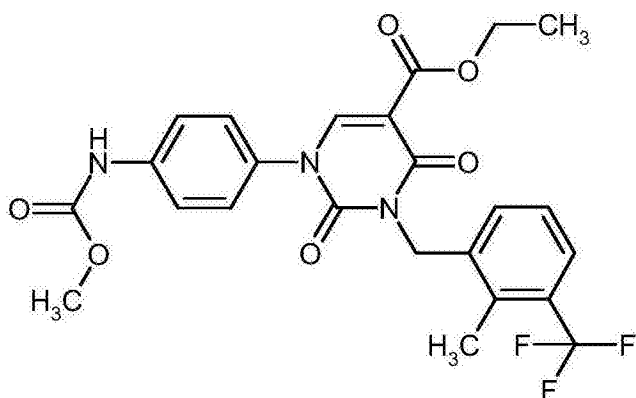
[2236] LC-MS(方法1): $R_t=1.19\text{min}$; $m/z=431(M+Na)^+$ 。

[2237] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.34\text{--}2.45(\text{m}, 2\text{H}), 2.87\text{--}2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.12\text{--}3.22(\text{m}, \text{partially hidden by water signal}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 6.37\text{--}6.48(\text{m}, 1\text{H}), 6.97\text{--}7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.09\text{--}7.26(\text{m}, 5\text{H}), 8.27(\text{s}, 1\text{H}), 12.76(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2238] 实施例166

[2239] 1-{4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯

[2240]



[2241] 在氩气下,将200mg(0.44mmol)来自实施例104A的1-(4-氨基苯基)-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入5ml THF中并冷却至0℃。然后加入75μl(0.54mmol)三乙胺并滴加38μl(0.44mmol)氯甲酸甲酯于1ml THF中的溶液。将混合物在0℃下搅拌30min,然后在RT下再搅拌16h。然后加入1.0ml吡啶并再加入75μl(0.88mmol)氯甲酸甲酯,并将该混合物在RT下搅拌30min。然后加入水,并将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在乙醇中搅拌,将所形成的固体滤出,用少量乙醇洗涤并减压干燥。得到148mg(理论值的65%)标题化合物。

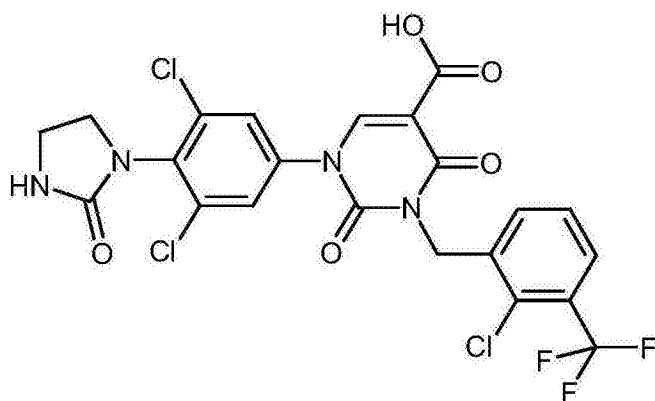
[2242] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=506(M+H)^+$ 。

[2243] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 2.46(\text{s}, 3\text{H}), 3.69(\text{s}, 3\text{H}), 4.19(\text{q}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.40(\text{m}, 2\text{H}), 7.42\text{--}7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.55\text{--}7.62(\text{m}, 3\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 9.91(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2244] 实施例167

[2245] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2246]



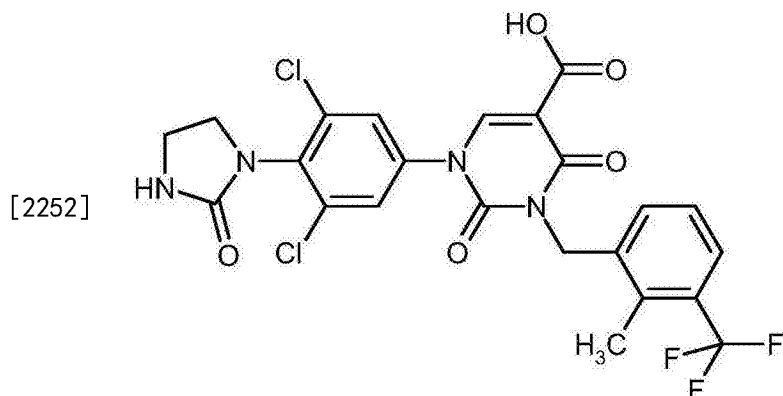
[2247] 以类似于实施例155的方法,用144mg(0.24mmol)来自实施例127的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:92mg(理论值的65%)。

[2248] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=578(M+H)^+$ 。

[2249] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=3.49\text{--}3.57(\text{m}, 2\text{H}), 3.68\text{--}3.75(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.49\text{--}7.56(\text{m}, 1\text{H}), 7.58\text{--}7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.78\text{--}7.83(\text{m}, 1\text{H}), 7.87(\text{s}, 2\text{H}), 8.65(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2250] 实施例168

[2251] 1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



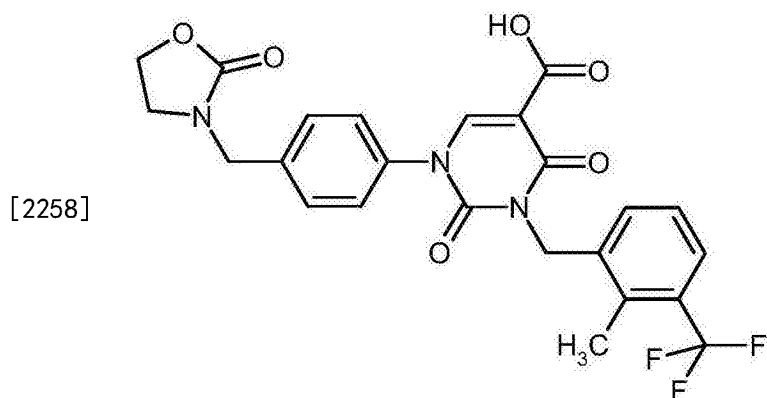
[2253] 以类似于实施例155的方法,用144mg(0.25mmol)来自实施例128的1-[3,5-二氯-4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:101mg(理论值的72%)。

[2254] LC-MS(方法3): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=558(M+H)^+$.

[2255] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.50-3.57(\text{m}, 2\text{H}), 3.68-3.75(\text{m}, 2\text{H}), 5.09(\text{s}, 2\text{H}), 6.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.32-7.38(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.58-7.63(\text{m}, 1\text{H}), 7.88(\text{s}, 2\text{H}), 8.63(\text{s}, 1\text{H}), 12.74(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2256] 实施例169

[2257] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-{4-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2259] 首先将265mg(0.50mmol)来自实施例129的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-{4-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)甲基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入2.0ml冰乙酸和1.0ml浓盐酸中,然后将混合物在120℃下搅拌20min。然后将水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水和MTBE洗涤并减压干燥。将粗产物与甲醇/DMF/DMSO一起搅拌,滤出并用MTBE洗涤,并将固体减压干燥。得到50mg(理论值的19%)标题化合物。

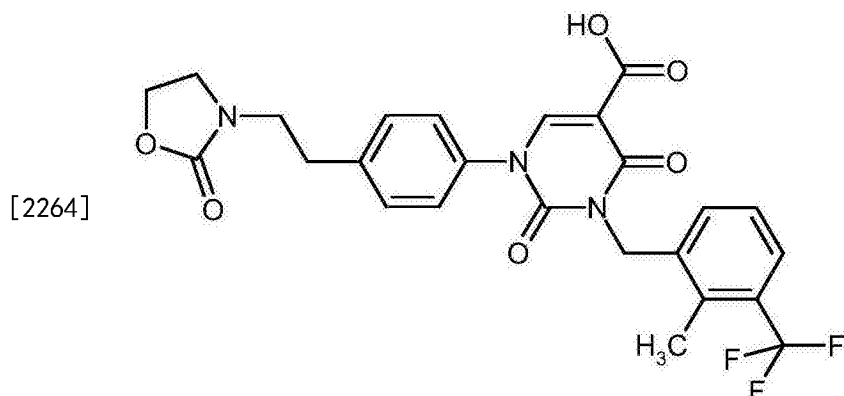
[2260] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=504(M+H)^+$.

[2261] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.47(\text{t}, 2\text{H}), 4.29(\text{t}, 2\text{H}), 4.42(\text{s}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.47(\text{m}, 3\text{H}), 7.52-7.58(\text{m}, 2\text{H}),$

7.60(d, 1H), 8.45(s, 1H), 12.63(br. s, 1H)。

[2262] 实施例170

[2263] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-{4-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



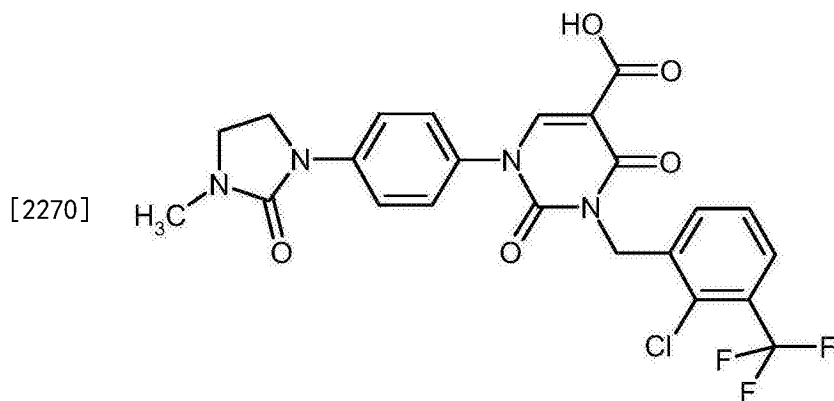
[2265] 首先将181mg(0.33mmol)来自实施例131的3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-{4-[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)乙基]苯基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中,将混合物在120℃下搅拌1h。冷却至RT后,将5ml水加入反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。将粗产物用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离,并将产物流分减压浓缩,得到101mg(理论值的59%)标题化合物。

[2266] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=518(M+H)^+$ 。

[2267] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 2.88(\text{t}, 2\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.49-3.55(\text{m}, 2\text{H}), 4.18-4.25(\text{m}, 2\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.32-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.38-7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.45-7.50(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2268] 实施例171

[2269] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2271] 以类似于实施例148的方法,用159mg(0.29mmol)来自实施例130的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:133mg(理论值的88%)。

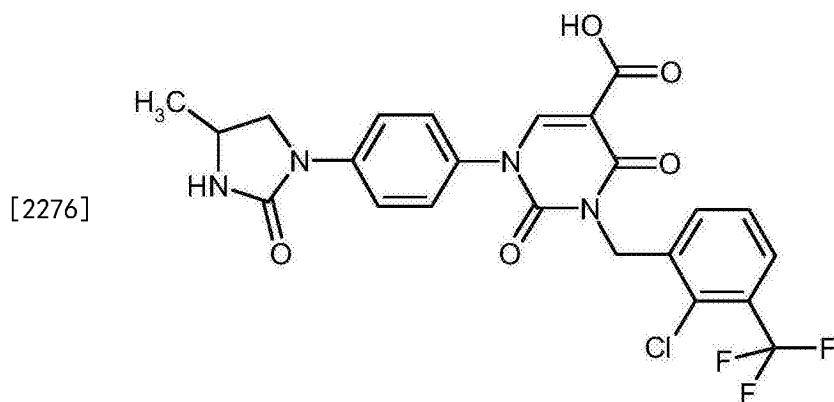
[2272] LC-MS(方法3): $R_t=1.06\text{min}$; $m/z=523(M+H)^+$ 。

[2273] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta=2.78(\text{s}, 3\text{H}), 3.44-3.50(\text{m}, 2\text{H}), 3.79-3.86(\text{m}, 2\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.45-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.67-7.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H})$,

8.44(s, 1H), 12.70(br. s, 1H)。

[2274] 实施例172

[2275] 3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(4-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



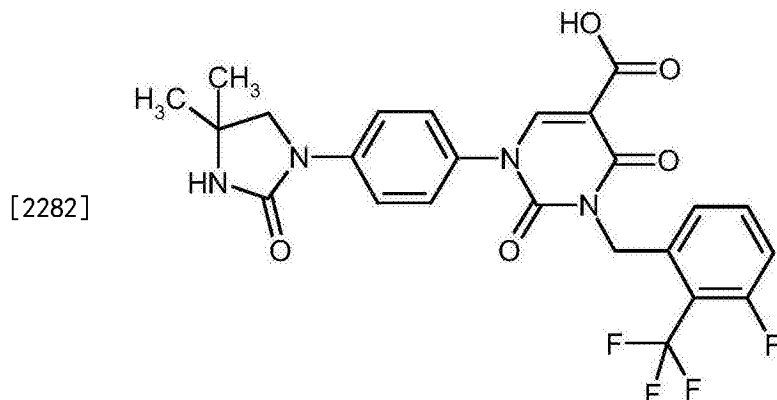
[2277] 以类似于实施例148的方法,用240mg(0.44mmol)来自实施例132的3-[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(4-甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)进行制备和纯化。收率:194mg(理论值的84%)。

[2278] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=523(M+H)^+$ 。

[2279] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.21(\text{d}, 3\text{H}), 3.42(\text{dd}, 1\text{H}), 3.77\text{--}3.87(\text{m}, 1\text{H}), 4.00(\text{t}, 1\text{H}), 5.16(\text{s}, 2\text{H}), 7.28(\text{s}, 1\text{H}), 7.43\text{--}7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.52(\text{t}, 1\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 7.65\text{--}7.70(\text{m}, 2\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2280] 实施例173

[2281] 1-[4-(4,4-二甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



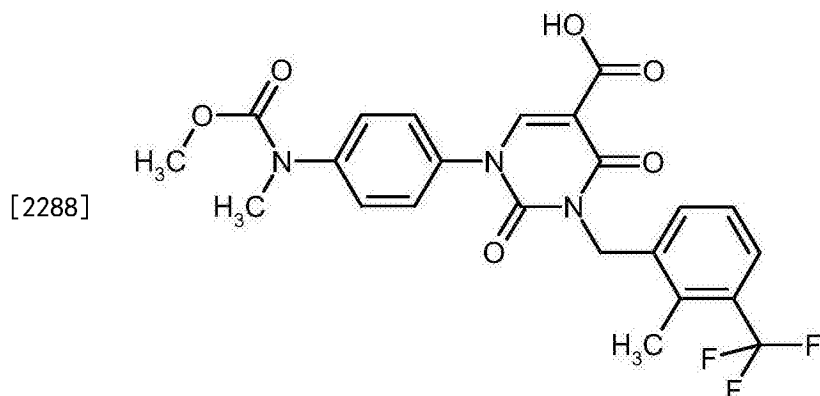
[2283] 以类似于实施例148的方法,用220mg(0.40mmol)来自实施例133的1-[4-(4,4-二甲基-2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[3-氟-2-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:153mg(理论值的72%)。

[2284] LC-MS(方法3): $R_t=1.00\text{min}$; $m/z=521(M+H)^+$ 。

[2285] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=1.29(\text{s}, 6\text{H}), 3.62(\text{s}, 2\text{H}), 5.21(\text{s}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 1\text{H}), 7.31(\text{s}, 1\text{H}), 7.37\text{--}7.42(\text{m}, 1\text{H}), 7.43\text{--}7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.62\text{--}7.69(\text{m}, 3\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 12.69(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2286] 实施例174

[2287] 1-{4-[(甲氧基羰基)(甲基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



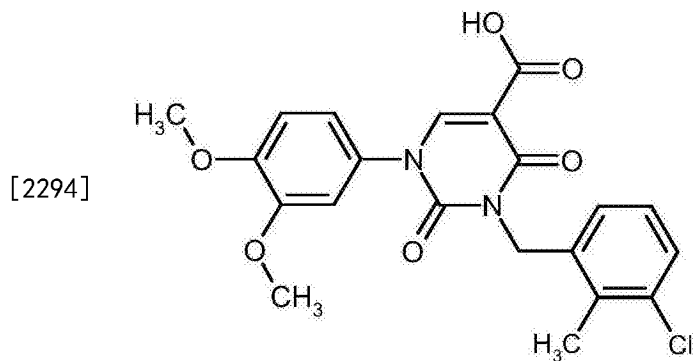
[2289] 以类似于实施例148的方法,用220mg(0.42mmol)来自实施例134的1-{4-[(甲氧基羰基)(甲基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:165mg(理论值的78%)。

[2290] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=492(M+H)^+$ 。

[2291] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.47(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 3.64(\text{s}, 3\text{H}), 5.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.31-7.37(\text{m}, 1\text{H}), 7.39-7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.45-7.51(\text{m}, 2\text{H}), 7.52-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.60(\text{d}, 1\text{H}), 8.47(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[2292] 实施例175

[2293] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2295] 以类似于实施例148的方法,用205mg(0.45mmol)来自实施例135的3-(3-氯-2-甲基苄基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:151mg(理论值的77%)。

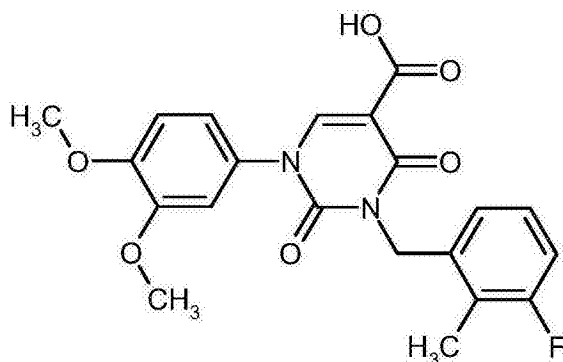
[2296] LC-MS(方法3): $R_t=1.04\text{min}$; $m/z=431(M+H)^+$ 。

[2297] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.41(\text{s}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.04-7.09(\text{m}, 3\text{H}), 7.16(\text{t}, 1\text{H}), 7.20(\text{s}, 1\text{H}), 7.35(\text{d}, 1\text{H}), 8.41(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br.s}, 1\text{H})$ 。

[2298] 实施例176

[2299] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-氟-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2300]



[2301] 将于2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中的141mg(0.32mmol)来自实施例136的1-(3,4-二甲氧基苯基)-3-(3-氟-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌15min。然后将5ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。将粗产物用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离,并将产物流分减压浓缩。得到47mg(理论值的36%)标题化合物。

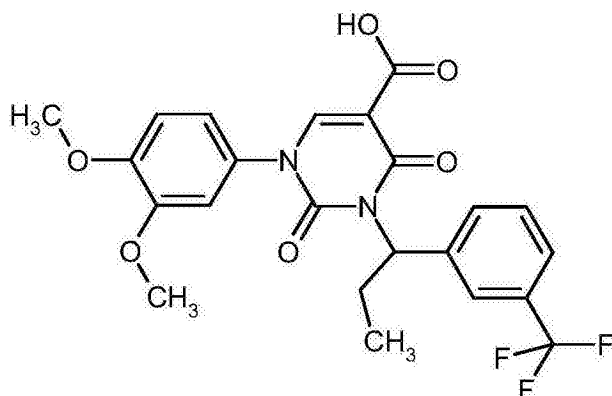
[2302] LC-MS(方法1): $R_t=1.33\text{min}$; $m/z=415(M+H)^+$ 。

[2303] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.26-2.29(\text{m}, 3\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.80(\text{s}, 3\text{H}), 5.05(\text{s}, 2\text{H}), 6.94(\text{d}, 1\text{H}), 7.03-7.10(\text{m}, 3\text{H}), 7.13-7.21(\text{m}, 2\text{H}), 8.40(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2304] 实施例177

[2305] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2306]



[2307] 将于2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中的110mg(0.22mmol)来自实施例137的1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-{1-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌30min。然后将5ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。得到55mg(理论值的50%)标题化合物。

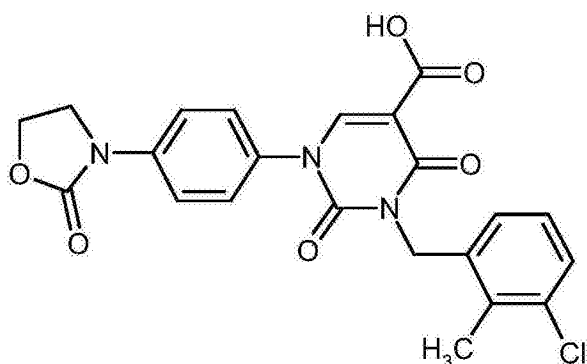
[2308] LC-MS(方法3): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=479(M+H)^+$ 。

[2309] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=0.93(\text{t}, 3\text{H}), 2.32-2.44(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.75(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 5.93-6.04(\text{m}, 1\text{H}), 6.97-7.07(\text{m}, 2\text{H}), 7.15(\text{s}, 1\text{H}), 7.54-7.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.61-7.67(\text{m}, 1\text{H}), 7.69-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2310] 实施例178

[2311] 3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2312]



[2313] 将于0.8ml冰乙酸和0.4ml浓盐酸中的48mg(0.10mmol)来自实施例138的3-(3-氯-2-甲基苄基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌1h。然后将5ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水和乙腈洗涤并减压干燥。得到33mg(理论值的70%)标题化合物。

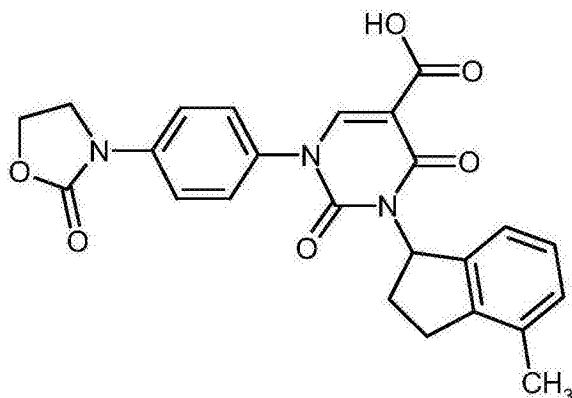
[2314] LC-MS(方法3): $R_t=1.02\text{min}$; $m/z=456(M+H)^+$ 。

[2315] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.41(\text{s}, 3\text{H}), 4.08-4.13(\text{m}, 2\text{H}), 4.43-4.50(\text{m}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{d}, 1\text{H}), 7.16(\text{t}, 1\text{H}), 7.35(\text{d}, 1\text{H}), 7.53-7.59(\text{m}, 2\text{H}), 7.68-7.73(\text{m}, 2\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 12.72(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2316] 实施例179

[2317] 3-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)

[2318]



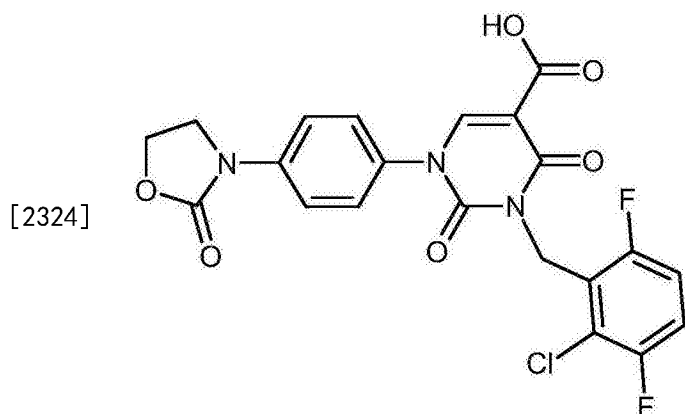
[2319] 首先将58mg(0.12mmol)来自实施例139的3-(4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)加入1.0ml冰乙酸和0.5ml浓盐酸中,然后将混合物在120℃下搅拌10min。然后将5ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。得到7mg(理论值的11%)标题化合物。

[2320] LC-MS(方法3): $R_t=1.00\text{min}$; $m/z=448(M+H)^+$ 。

[2321] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.22(\text{s}, 3\text{H}), 2.31-2.46(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 2.77-2.90(\text{m}, 1\text{H}), 3.00-3.13(\text{m}, 1\text{H}), 4.04-4.14(\text{m}, 2\text{H}), 4.42-4.51(\text{m}, 2\text{H}), 6.43(\text{br.s.}, 1\text{H}), 6.96-7.08(\text{m}, 3\text{H}), 7.51(\text{br.s.}, 2\text{H}), 7.61-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2322] 实施例180

[2323] 3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



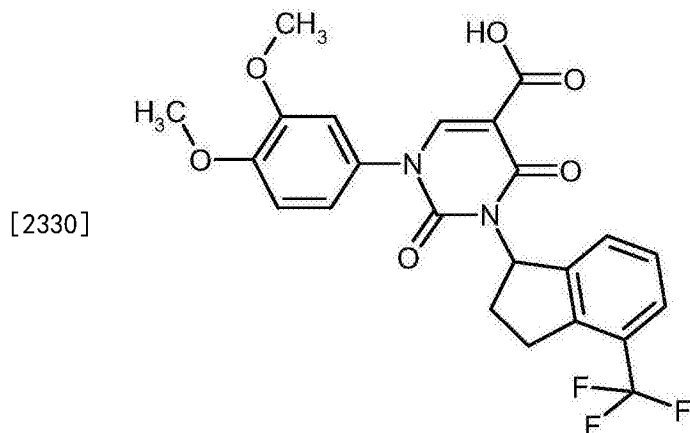
[2325] 将于2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中的133mg(0.26mmol)来自实施例140的3-(2-氯-3,6-二氟苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌45min。然后将5ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将所形成的固体滤出,用水和乙醚/乙酸乙酯(1:1)洗涤并减压干燥。得到101mg(理论值的81%)标题化合物。

[2326] LC-MS(方法3): $R_t=0.96\text{min}$; $m/z=478(M+H)^+$ 。

[2327] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6): \delta=4.06-4.13(\text{m}, 2\text{H}), 4.43-4.51(\text{m}, 2\text{H}), 5.23(\text{s}, 2\text{H}), 7.24-7.32(\text{m}, 1\text{H}), 7.40-7.47(\text{m}, 1\text{H}), 7.47-7.53(\text{m}, 2\text{H}), 7.66-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H}), 12.73(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2328] 实施例181

[2329] 1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



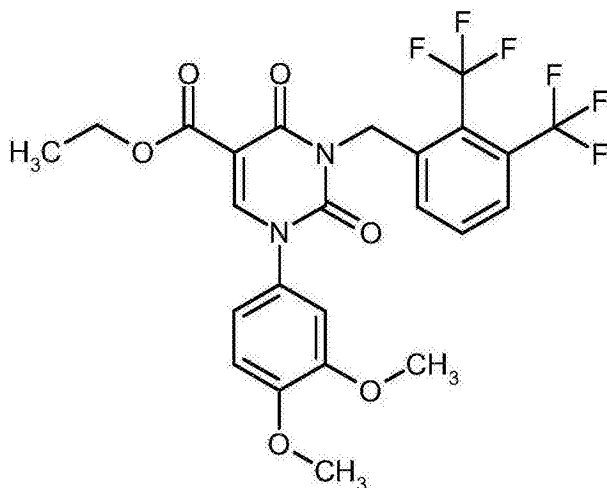
[2331] 首先将100mg(0.20mmol)来自实施例141的1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-3-[4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)加入5ml乙腈/水(1:1)中,加入37mg(0.44mmol)碳酸氢钠并将该混合物在70℃下搅拌过夜。将冷却至RT的反应混合物用1M盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用制备HPLC(方法7a)进行色谱分离,并将产物流分部分地减压浓缩。将所形成的沉淀滤出并减压干燥。得到40mg(理论值的41%)标题化合物。

[2332] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=477(M+H)^+$ 。

[2333] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 2.38-2.49(m, 被DMSO信号部分地掩盖), 3.04-3.15(m, 1H), 3.24-3.29(m, 被水信号部分地掩盖), 3.76(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.47(br. s, 1H), 6.93-7.23(m, 3H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.48-7.57(m, 2H), 8.34(s, 1H), 12.68(br. s, 1H)。

[2334] 实施例182

[2335] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯



[2336]

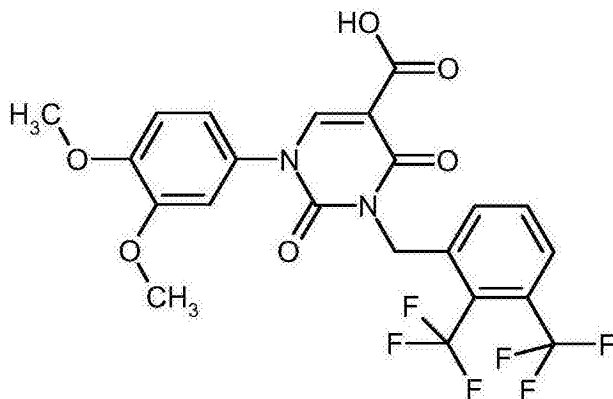
[2337] 首先将202mg(0.49mmol)来自实施例126A的3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和179mg(0.99mmol)3,4-二甲氧基苯基硼酸加入3.3ml二氯甲烷中,加入439mg分子筛3Å和134.1mg(1.48mmol)乙酸铜(II)并将混合物在RT下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应混合物,并用1N盐酸水溶液洗涤两次,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物在MTBE中搅拌并将固体滤出,并减压干燥。得到141mg(理论值的52%)目标化合物。

[2338] LC-MS(方法3): R_t = 1.16min; MS(ESIpos): m/z = 547($M+H$) $^+$ 。

[2339] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 1.23(t, 3H), 3.77(s, 3H), 3.81(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.24(s, 2H), 7.07(s, 2H), 7.19(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.83(t, 1H), 7.97(d, 1H), 8.42(s, 1H)。

[2340] 实施例183

[2341] 3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2342]

[2343] 以类似于实施例155的方法,用141mg(0.26mmol)来自实施例182的3-[2,3-双(三氟甲基)苄基]-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行

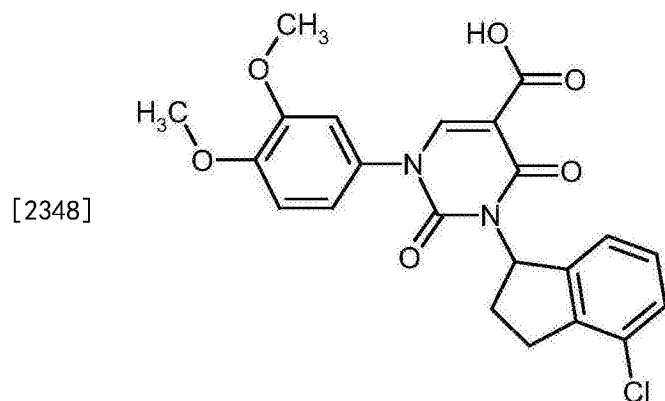
制备和纯化。收率:85mg(理论值的62%)。

[2344] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$; $m/z=519(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2345] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=3.77(\text{s}, 3\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 5.26(\text{br. s.}, 2\text{H}), 7.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.18(\text{s}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 1\text{H}), 7.84(\text{t}, 1\text{H}), 7.97(\text{d}, 1\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2346] 实施例184

[2347] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



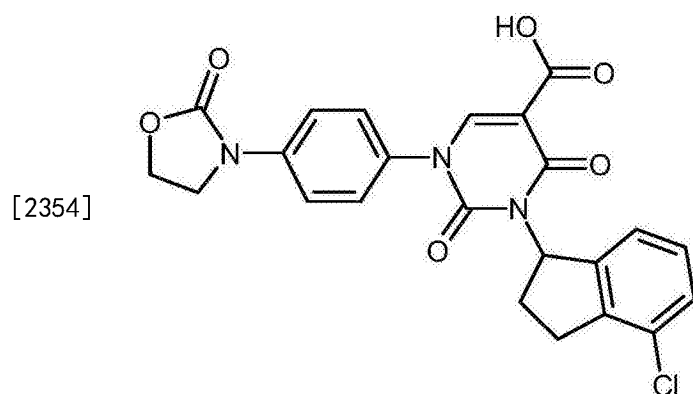
[2349] 以类似于实施例181的方法,用128mg(0.27mmol)来自实施例143的3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-1-(3,4-二甲氧基苯基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:57mg(理论值的46%)。

[2350] LC-MS(方法1): $R_t=1.30\text{min}$; $m/z=443(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2351] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.34-2.50(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 2.89-3.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.07-3.20(\text{m}, 1\text{H}), 3.76(\text{s}, 3\text{H}), 3.79(\text{s}, 3\text{H}), 6.47(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.97-7.08(\text{m}, 2\text{H}), 7.11-7.22(\text{m}, 3\text{H}), 7.24-7.29(\text{m}, 1\text{H}), 8.34(\text{s}, 1\text{H}), 12.68(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2352] 实施例185

[2353] 3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



[2355] 首先将164mg(0.33mmol)来自实施例144的3-(4-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)加入6ml乙腈/水(1:1)中,加入61mg(0.73mmol)碳酸氢钠并将混合物在70℃下搅拌过夜。随后,再加入61mg碳酸氢钠并将混合物在70℃下再搅拌2天。将冷却至RT的反应混合物用1N盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取该混合物两次。将所收集的有机相经硫酸镁干燥,

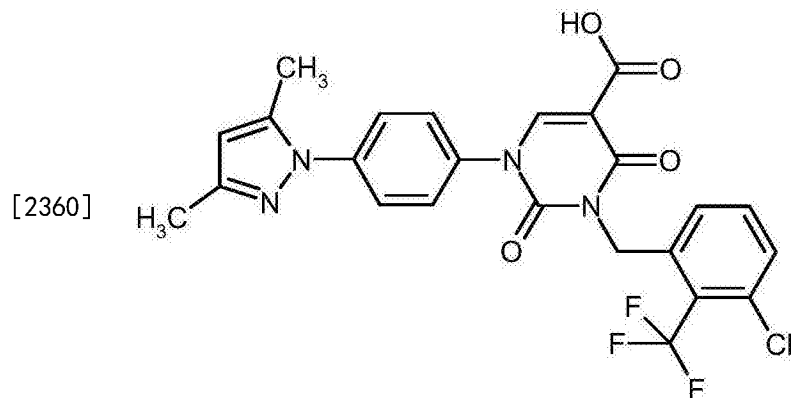
过滤并减压浓缩。将残余物与乙腈一起搅拌并滤出,将固体用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离。将产物流分部分地减压浓缩。将所形成的沉淀滤出并减压干燥。得到52mg(理论值的33%)标题化合物。

[2356] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=468(M+H)^+$ 。

[2357] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.32-2.50(\text{m}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 2.90-3.01(\text{m}, 1\text{H}), 3.07-3.20(\text{m}, \text{被水信号部分地掩盖}), 4.04-4.15(\text{m}, 2\text{H}), 4.41-4.52(\text{m}, 2\text{H}), 6.49(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.14-7.30(\text{m}, 3\text{H}), 7.45-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.64-7.72(\text{m}, 2\text{H}), 8.38(\text{s}, 1\text{H}), 12.70(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2358] 实施例186

[2359] 3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



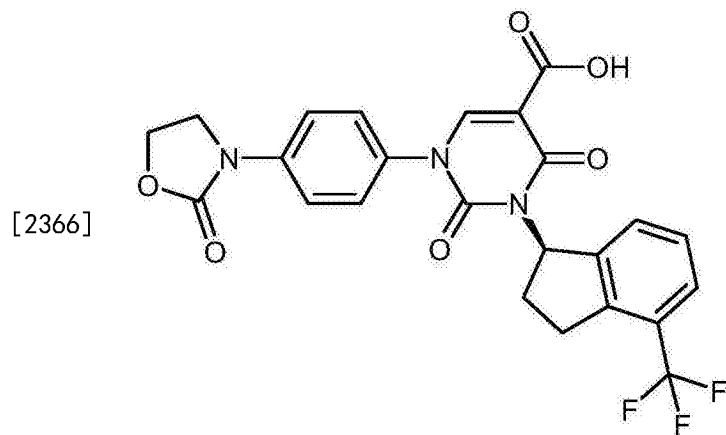
[2361] 以类似于实施例179的方法,用68mg(0.12mmol)来自实施例145的3-[3-氯-2-(三氟甲基)苄基]-1-[4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:54mg(理论值的79%)。

[2362] LC-MS(方法1): $R_t=1.37\text{min}$; $m/z=519(M+H)^+$ 。

[2363] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=2.19(\text{s}, 3\text{H}), 2.35(\text{s}, 3\text{H}), 5.25(\text{br.s.}, 2\text{H}), 6.12(\text{s}, 1\text{H}), 7.38(\text{d}, 1\text{H}), 7.60(\text{t}, 1\text{H}), 7.63-7.69(\text{m}, 5\text{H}), 8.55(\text{s}, 1\text{H}), 12.75(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2364] 实施例187

[2365] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(R对映异构体)



[2367] 将7.6g(13.1mmol)来自实施例146的化合物、82.7ml冰乙酸和41.4ml浓盐酸加热

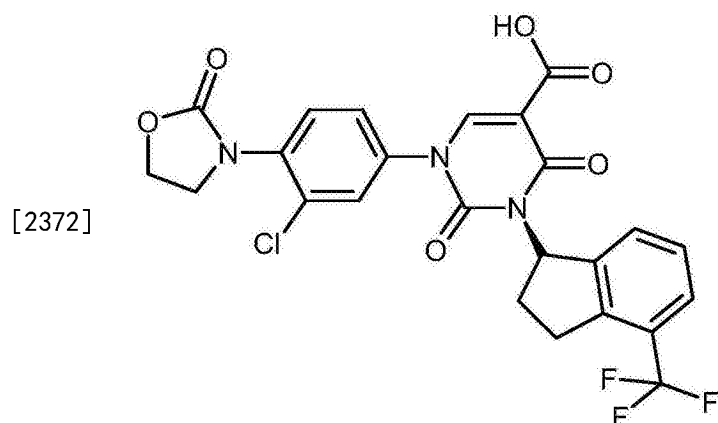
回流1h。冷却至RT后,将反应混合物搅拌加入1500ml水中。将所形成的固体抽吸滤出,用少量水洗涤并在高真空下干燥。然后将残余物溶于少量DMSO中并通过制备型HPLC(方法8)纯化。得到4.75g(理论值的72%)标题化合物。

[2368] LC-MS(方法3): $R_t=1.09\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=502(M+H)^+$ 。

[2369] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=2.31-2.45(\text{m}, 1\text{H}), 2.57(\text{dtd}, 1\text{H}), 3.02-3.18(\text{m}, 1\text{H}), 3.31-3.50(\text{m}, 1\text{H}), 3.88-4.06(\text{m}, 2\text{H}), 4.33-4.49(\text{m}, 2\text{H}), 6.56(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.16-7.36(\text{m}, 4\text{H}), 7.45(\text{d}, 1\text{H}), 7.62(\text{d}, 2\text{H}), 8.46(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2370] 实施例188

[2371] 1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2373] 首先将95mg(0.17mmol)来自实施例147的1-[3-氯-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)加入2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中,然后将混合物在120℃下搅拌45min。然后将20ml水加入已经冷却至RT的反应混合物中,并将混合物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用制备型HPLC(方法7a)进行色谱分离,并将产物流分部分地减压浓缩。将所形成的沉淀滤出并在真空下干燥。得到47mg(理论值的52%)标题化合物。

[2374] LC-MS(方法3): $R_t=1.10\text{min}$; $m/z=536(M+H)^+$ 。

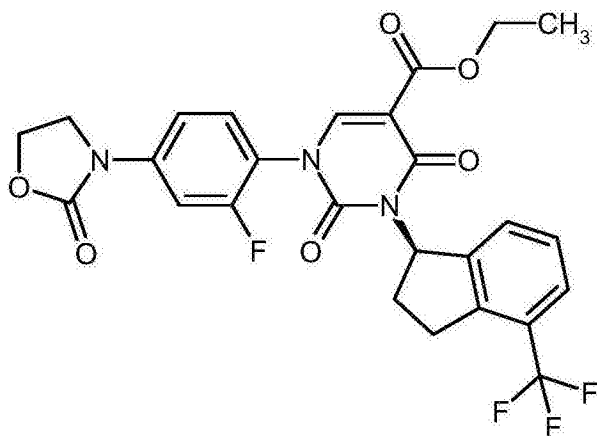
[2375] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta=2.32-2.43(\text{m}, 1\text{H}), 2.52-2.64(\text{m}, 1\text{H}), 3.05-3.16(\text{m}, 1\text{H}), 3.37-3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.95(\text{t}, 2\text{H}), 4.46(\text{t}, 2\text{H}), 6.52-6.60(\text{m}, 1\text{H}), 7.22-7.31(\text{m}, 3\text{H}), 7.42-7.55(\text{m}, 3\text{H}), 8.44(\text{s}, 1\text{H}), 12.27(\text{br.s.}, 1\text{H})$ 。

[2376] $[\alpha]_D^{21}=+133^\circ(c=0.42, \text{氯仿})$ 。

[2377] 实施例189

[2378] 1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)

[2379]



[2380] 在氩气下,首先将166.9mg(0.82mmol)来自实施例76A的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯和541.4mg(2.06mmol)三苯基膦加入THF/DMF 1:1(8ml)中,加入270.9 μ l(1.37mmol)偶氮二甲酸二异丙基酯和166.9mg(0.83mmol)来自实施例128A的(S)-4-(三氟甲基)茚满-1-醇,并将混合物在RT下搅拌过夜。加入1ml 1N盐酸水溶液,用50ml乙酸乙酯稀释反应混合物,用30ml 1N盐酸水溶液洗涤两次并用饱和氯化钠水溶液洗涤一次。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将固体通过快速色谱法(二氯甲烷/甲醇98:2)纯化。将产物流分浓缩,通过制备型HPLC(方法8)再纯化并浓缩。得到140.6mg(理论值的35%)目标化合物。

[2381] LC-MS(方法3): $R_t=1.15\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=548(\text{M}+\text{H})^+$ 。

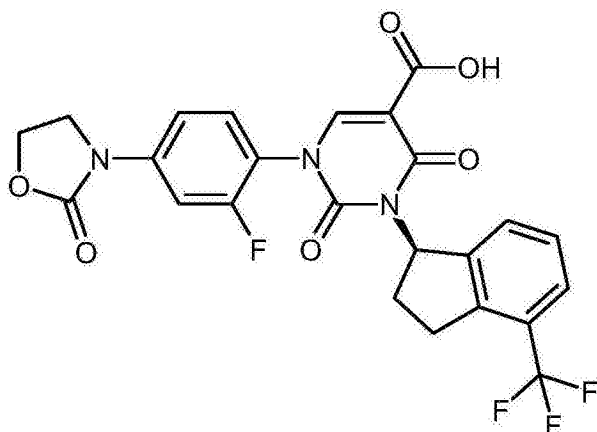
[2382] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3): \delta=1.36(\text{t}, 3\text{H}), 2.38-2.50(\text{m}, 1\text{H}), 2.52-2.60(\text{m}, 1\text{H}), 3.07-3.19(\text{m}, 1\text{H}), 3.44-3.56(\text{m}, 1\text{H}), 4.06(\text{t}, 2\text{H}), 4.35(\text{q}, 2\text{H}), 4.53(\text{t}, 2\text{H}), 6.58-6.71(\text{m}, 1\text{H}), 7.22-7.30(\text{m}, 2\text{H}, \text{被}\text{CDCl}_3\text{信号掩盖}), 7.31-7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.44-7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.62-7.69(\text{m}, 1\text{H}), 8.20(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2383] $[\alpha]_D^{21}=+111.4^\circ, c=0.39$, 氯仿。

[2384] 实施例190

[2385] 1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(R对映异构体)

[2386]



[2387] 首先将114.4mg(0.21mmol)来自实施例189的1-[2-氟-4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-2,4-二氧化-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯加入冰乙酸/浓盐酸2:1(3ml)中,然后将该混合物在120 $^\circ\text{C}$ 下搅拌45min。将

反应混合物冷却至RT,加入5ml水并将所形成的固体滤出,用水洗涤并减压干燥。得到66.4mg(理论值的61%)目标化合物。

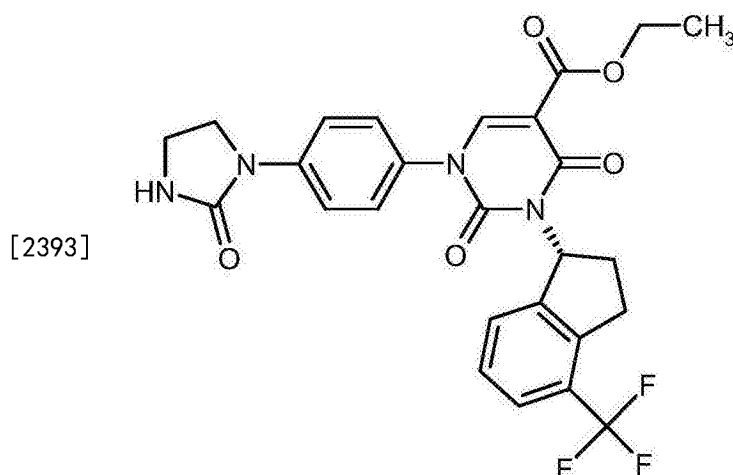
[2388] LC-MS(方法3): $R_t=1.12\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z=520(M+H)^+$ 。

[2389] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta=2.32\text{--}2.44(\text{m}, 1\text{H}), 2.51\text{--}2.64(\text{m}, 1\text{H}), 3.03\text{--}3.15(\text{m}, 1\text{H}), 3.33\text{--}3.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.97(\text{t}, 2\text{H}), 4.42(\text{t}, 2\text{H}), 6.49\text{--}6.60(\text{m}, 1\text{H}), 7.21\text{--}7.34(\text{m}, 4\text{H}), 7.42\text{--}7.49(\text{m}, 1\text{H}), 7.64(\text{d}, 1\text{H}), 8.39(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2390] $[\alpha]_D^{21}=+130.9^\circ$, $c=0.37$, 氯仿。

[2391] 实施例191

[2392] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)



[2394] 首先将345mg(0.54mmol)来自实施例133A的1-{4-[3-(叔丁氧基羰基)-2-氧代咪唑烷-1-基]苯基}-2,4-二氧代-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(R对映异构体)加入2ml氯化氢溶液(4.0M于二噁烷中)中,然后将混合物在RT下搅拌30min。然后将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和(pH 7),并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤两次,经氯化镁干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(方法8)纯化。得到191mg(理论值的65%)标题化合物。

[2395] LC-MS(方法11): $R_t=1.05\text{min}$; $m/z=529(M+H)^+$ 。

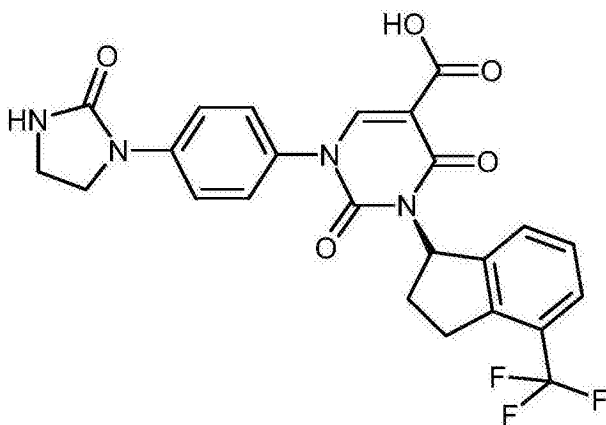
[2396] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: $\delta=1.22(\text{t}, 3\text{H}), 2.37\text{--}2.42(\text{m}, 1\text{H}), 2.43\text{--}2.48(\text{m}, 1\text{H}), 3.02\text{--}3.14(\text{m}, 1\text{H}), 3.21\text{--}3.29(\text{m}, 1\text{H}), 3.43(\text{t}, 2\text{H}), 3.86(\text{t}, 2\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 6.30\text{--}6.61(\text{m}, 1\text{H}), 7.10(\text{s}, 1\text{H}), 7.31\text{--}7.45(\text{m}, 3\text{H}), 7.48(\text{d}, 1\text{H}), 7.53(\text{d}, 1\text{H}), 7.66(\text{d}, 2\text{H}), 8.31(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2397] $[\alpha]_D^{21}=+139.7^\circ$, $c=0.46$, 氯仿。

[2398] 实施例192

[2399] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2400]



[2401] 将于2ml冰乙酸和1ml浓盐酸中的41mg(0.08mmol)来自实施例191的2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-3-[(1R)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯在120℃下搅拌30min。然后将已经冷却至RT的反应混合物加入20ml水中,并将所形成的固体滤出,用50ml水洗涤并减压干燥。得到20mg(理论值的48%)标题化合物。

[2402] LC-MS(方法3): $R_t=1.01\text{min}$; $m/z=501(M+H)^+$ 。

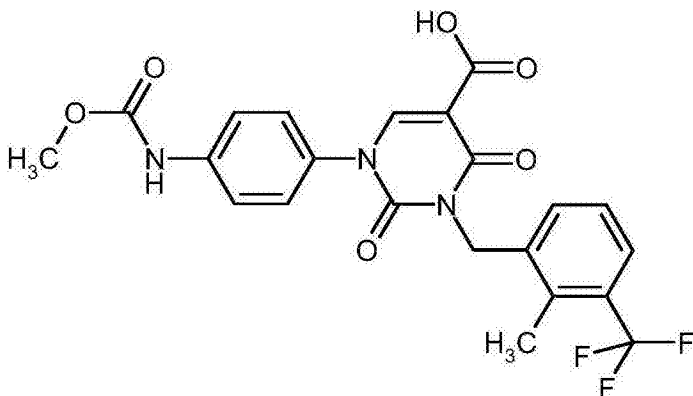
[2403] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta=2.41\text{--}2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.57\text{--}2.69(\text{m}, 1\text{H}), 3.12\text{--}3.23(\text{m}, 1\text{H}), 3.49\text{--}3.66(\text{m}, 3\text{H}), 3.91\text{--}4.01(\text{m}, 2\text{H}), 4.81(\text{s}, 1\text{H}), 6.59\text{--}6.69(\text{m}, 1\text{H}), 7.25\text{--}7.33(\text{m}, \text{被CHCl}_3\text{信号部分地掩盖}), 7.50\text{--}7.55(\text{m}, 1\text{H}), 7.67\text{--}7.73(\text{m}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 12.46(\text{br. s}, 1\text{H})$ 。

[2404] $[\alpha]_D^{21}=+139^\circ$, $c=0.36$, 氯仿。

[2405] 实施例193

[2406] 1-{4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸

[2407]



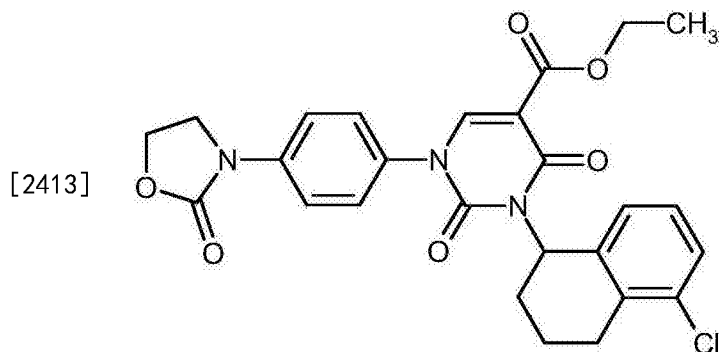
[2408] 以类似于实施例155的方法,由49mg(0.10mmol)来自实施例166的1-{4-[(甲氧基羰基)氨基]苯基}-3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯进行制备和纯化。收率:23mg(理论值的46%)。

[2409] LC-MS(方法3): $R_t=1.07\text{min}$; $m/z=478(M+H)^+$ 。

[2410] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta=2.46(\text{s}, \text{被DMSO信号部分地掩盖}), 3.69(\text{s}, 3\text{H}), 5.10(\text{s}, 2\text{H}), 7.31\text{--}7.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.42\text{--}7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.54\text{--}7.62(\text{m}, 3\text{H}), 8.43(\text{s}, 1\text{H}), 9.91(\text{s}, 1\text{H}), 12.71(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2411] 实施例194

[2412] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



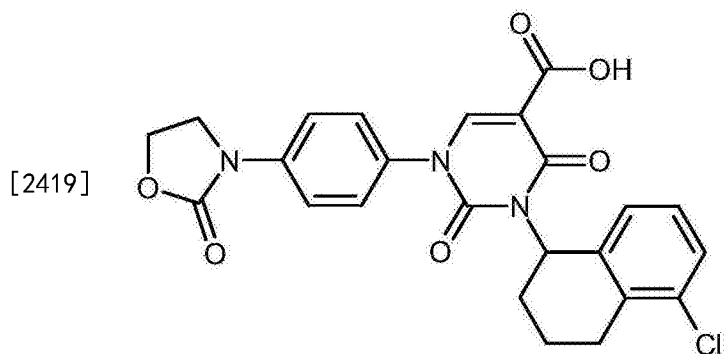
[2414] 在氩气下,将150mg(0.43mmol)来自实施例21A的化合物、95.2mg(0.52mmol)5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(外消旋体)和193.7mg(0.74mmol)三苯基膦溶于6ml DMF和3ml THF中。滴加137 μ l(0.70mmol)DIAD并将反应混合物在RT下搅拌2h。加入2ml 1N盐酸水溶液后,将全部混合物通过制备型HPLC(方法14)纯化。得到68mg(理论值的29%)标题化合物。

[2415] LC-MS(方法3): $R_t=1.12\text{min}$; $m/z=510(M+H)^+$ 。

[2416] $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=1.36(\text{t}, 3\text{H}), 1.78-1.91(\text{m}, 1\text{H}), 2.07-2.14(\text{m}, 1\text{H}), 2.14-2.23(\text{m}, 1\text{H}), 2.38-2.54(\text{m}, 1\text{H}), 2.68-2.83(\text{m}, 1\text{H}), 3.07(\text{d}, 1\text{H}), 4.03-4.16(\text{m}, 2\text{H}), 4.26-4.40(\text{m}, 2\text{H}), 4.49-4.56(\text{m}, 2\text{H}), 6.28(\text{br. s}, 1\text{H}), 6.96(\text{d}, 1\text{H}), 7.09(\text{t}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.28-7.49(\text{m}, 2\text{H}), 7.61-7.80(\text{m}, 2\text{H}), 8.36(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2417] 实施例195

[2418] 3-(5-氯-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-2,4-二氧化-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



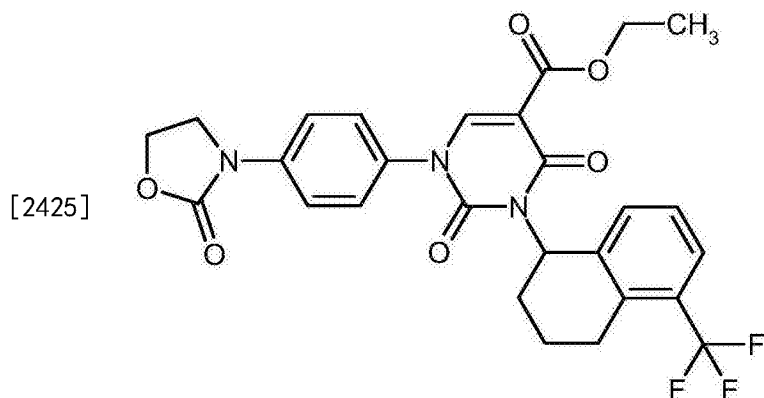
[2420] 将62mg(0.113mmol)来自实施例194的化合物在2ml冰乙酸/浓盐酸2:1(v/v)中加热回流30min。冷却至RT后,用乙腈(约2ml)稀释该混合物,并通过制备型HPLC(方法14)纯化。得到41mg(理论值的54%)标题化合物。

[2421] LC-MS(方法3): $R_t=1.11\text{min}$; $m/z=482(M+H)^+$ 。

[2422] $^1\text{H-NMR}(500\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=1.75-1.89(\text{m}, 1\text{H}), 2.06-2.24(\text{m}, 2\text{H}), 2.42(\text{q}, 1\text{H}), 2.63-2.80(\text{m}, 1\text{H}), 3.05(\text{d}, 1\text{H}), 4.06(\text{t}, 2\text{H}), 4.49(\text{t}, 2\text{H}), 6.26(\text{br. s.}, 1\text{H}), 6.90(\text{d}, 1\text{H}), 7.08(\text{t}, 1\text{H}), 7.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.35(\text{br. s.}, 2\text{H}), 7.70(\text{d}, 2\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H}), 12.44(\text{br. s.}, 1\text{H})$ 。

[2423] 实施例196

[2424] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸乙酯(外消旋体)



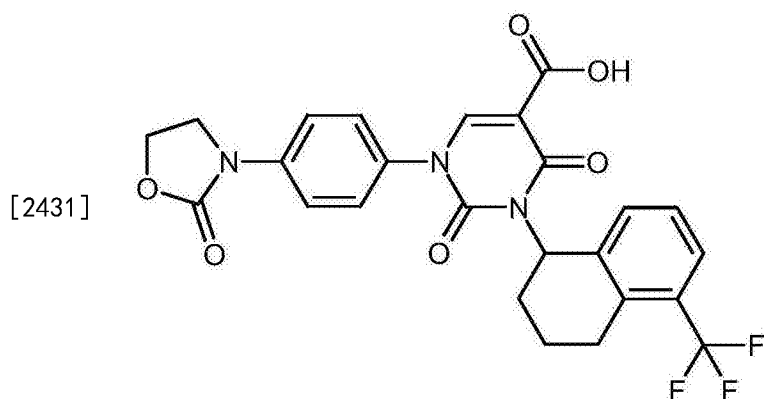
[2426] 在氩气下,将150mg(0.43mmol)来自实施例21A的化合物、113mg(0.52mmol)5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-醇(外消旋体)和193.7mg(0.74mmol)三苯基膦溶于6ml DMF和3ml THF中。滴加137 μ l(0.70mmol)DIAD,并将反应混合物在RT下搅拌2h。加入2ml 1N盐酸水溶液后,将全部混合物通过制备型HPLC(方法14)分离。得到68mg(理论值的29%)标题化合物。

[2427] LC-MS(方法3): $R_t=1.15\text{min}$; $m/z=544(M+H)^+$ 。

[2428] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=1.23(\text{t}, 3\text{H}), 1.65-1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.97-2.11(\text{m}, 2\text{H}), 2.24-2.40(\text{m}, 1\text{H}), 2.75-2.91(\text{m}, 1\text{H}), 2.93-3.05(\text{m}, 1\text{H}), 3.97(\text{t}, 2\text{H}), 4.21(\text{q}, 2\text{H}), 4.40(\text{t}, 2\text{H}), 6.20(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.12(\text{d}, 2\text{H}), 7.26(\text{br.s.}, 2\text{H}), 7.40(\text{t}, 1\text{H}), 7.59(\text{d}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[2429] 实施例197

[2430] 2,4-二氧代-1-[4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]-3-[5-(三氟甲基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸(外消旋体)



[2432] 将50mg(92 μ mol)来自实施例196的化合物在2ml冰乙酸/浓盐酸2:1(v/v)中加热回流30min。冷却至RT后,用乙腈(约2ml)稀释该混合物并通过制备型HPLC(方法14)分离。得到25mg(理论值的53%)标题化合物。

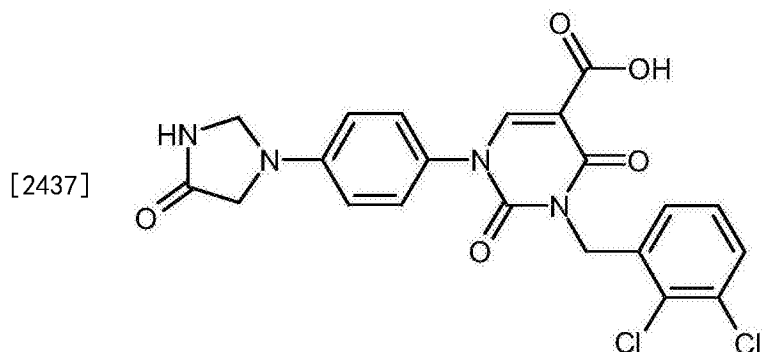
[2433] LC-MS(方法3): $R_t=1.13\text{min}$; $m/z=516(M+H)^+$ 。

[2434] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CD}_2\text{Cl}_2)$: $\delta[\text{ppm}]=1.81-1.93(\text{m}, 1\text{H}), 2.17-2.27(\text{m}, 2\text{H}), 2.40-2.51(\text{m}, 1\text{H}), 2.91-3.02(\text{m}, 1\text{H}), 3.14(\text{br.d}, 1\text{H}), 4.10(\text{t}, 2\text{H}), 4.49-4.57(\text{m}, 2\text{H}), 6.36(\text{br.s.}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.28(\text{t}, 1\text{H}), 7.39(\text{br.s.}, 2\text{H}), 7.56(\text{d}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 2\text{H}), 8.61(\text{s},$

1H), 12.42(br.s, 1H)。

[2435] 实施例198

[2436] 3-(2,3-二氯苄基)-2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



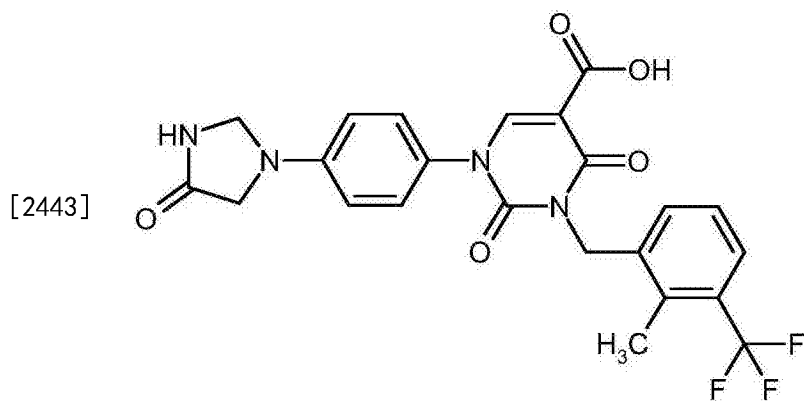
[2438] 将40mg(79 μ mol)来自实施例6的化合物在1ml冰乙酸/浓盐酸/水4:1:1(v/v/v)中在70℃下加热3h。冷却至RT后,用50ml水稀释该混合物。将所形成的固体抽吸滤出,用少量水和环己烷洗涤并在高真空下干燥。得到24mg混有副产物的标题化合物。将该固体通过薄层色谱法(硅胶,甲醇/二氯甲烷1:1)纯化。得到4.5mg(理论值的12%)标题化合物。

[2439] LC-MS(方法1): R_t =1.14min; m/z =475(M+H)⁺。

[2440] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=3.78(s, 2H), 4.70(s, 2H), 5.07(s, 2H), 6.64(d, 2H), 7.02-7.09(m, 1H), 7.27-7.37(m, 3H), 7.55(d, 1H), 7.86-7.96(m, 1H), 8.67(s, 1H)。

[2441] 实施例199

[2442] 3-[2-甲基-3-(三氟甲基)苄基]-2,4-二氧代-1-[4-(4-氧代咪唑烷-1-基)苯基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸



[2444] 将65mg(126 μ mol)来自实施例8的化合物在1.65ml冰乙酸/浓盐酸/水4:1:1(v/v/v)中在70℃下加热7h。冷却至RT后,用50ml水稀释该混合物。将所形成的固体通过制备型HPLC(方法5a)纯化。得到15mg(理论值的25%)标题化合物。

[2445] LC-MS(方法1): R_t =1.16min; m/z =489(M+H)⁺。

[2446] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]=2.46(s, 3H), 3.77(s, 2H), 4.70(s, 2H), 5.03(s, 2H), 6.64(d, 2H), 7.20-7.25(m, 1H), 7.27-7.38(m, 3H), 7.57(d, 1H), 7.78(d, 1H), 8.66(s, 1H)。

[2447] B. 药理作用评价

[2448] B. 药理作用评价

[2449] 本发明的化合物的药理活性可在下述测定中示出：

[2450] 缩写：

[2451]

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂	1-[N-(3-氨基苯甲酰基)组氨酰基脯氨酰基苯丙氨酰基组氨酰基亮氨酰基-N⁶-(2,4-二硝基苯基)赖氨酸
AMC	7-酰氨基-4-甲基香豆素
BNP	脑利钠肽
BSA	牛血清白蛋白
CHAPS	3-[(3-胆酰氨基丙基)二甲基铵基]-1-丙磺酸盐
HEPES	N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-2-乙磺酸
IC	抑制浓度
MeOSuc	甲氧基琥珀酰基
NADP	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸
PBS	磷酸盐缓冲溶液
PEG	聚乙二醇
v/v	(溶液的) 体积比
w/v	(溶液的) 重量与体积比

[2452] B-1. 酶法类糜蛋白酶测定所使用的酶的来源是重组人类糜蛋白酶(在HEK293细胞中表达)或从仓鼠的舌中纯化的类糜蛋白酶。所用的类糜蛋白酶底物为Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂。在该测定中,将1μl测试物质于DMSO中的50倍浓缩液、24μl酶溶液(稀释1:80000人或1:4000仓鼠)和25μl于测定缓冲液(Tris 50mM(pH 7.5),氯化钠150mM、BSA 0.10%、Chaps 0.10%、谷胱甘肽1mM、EDTA 1mM)中的底物溶液(终浓度10μM)在白色384孔的微量板(Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)中混合。将反应物在32度培养60min,用荧光读数器如Tecan Ultra(Tecan, **Männedorf**, 瑞士)测定在340nm激发后在465nm处的荧光发射。

[2453] 将一个测试化合物在同一个微量板上以从30μM至1nM的10个不同浓度各测定两次。将数据归一化(没有抑制剂的酶反应=0%抑制作用,有所有测定组分但没有酶=100%抑制作用),用内部软件计算IC₅₀值。在此次测定中测试了本发明化合物抑制类糜蛋白酶的活性,其IC₅₀小于10μM。

[2454] 将本发明化合物的IC₅₀值代表性地示于表1中：

[2455]

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
3	186
4	348
5	522
6	279
7	171
8	79
11	263
18	171
19	591
20	435
22	189
23	205
24	625
25	290
26	593
31	207
32	271
42	109
44	241

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
46	227
48	396
49	78
50	423
51	45
52	138
53	98
54	419
55	222
56	110
57	67
58	24
59	217
60	68
61	433
62	145
63	74
64	59
65	21

[2456]

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
66	88
67	252
68	56
69	289
70	225
71	427
72	632
73	61
74	210
75	106
76	642
77	97
78	92
79	362
80	297
81	28
82	54
83	133
84	143
85	99
86	127
87	79
88	368
89	176
90	231
91	392
92	21
93	700
94	580
95	2200
96	2000
97	3000
98	1000
99	230

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
100	1700
101	560
102	510
103	151
104	213
105	297
106	74
107	120
108	815
109	680
110	38
111	540
112	160
114	76
117	72
120	140
122	81
123	230
127	49
128	54
131	340
132	560
133	1900
134	630
146	80
147	220
148	18
149	170
150	60
151	17
152	16
153	38
154	31
155	55

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
156	58
157	31
158	37
159	13
160	12
161	60
162	58
163	19
164	110
165	500
167	16
168	11
169	80
170	71
171	370
172	170
173	490
174	240
175	82
176	128
177	410
178	63
179	180
180	290
181	18
183	24
184	64
185	56
186	260
187	17
188	66
189	62
190	13
191	120

[2457]

实施例编号	仓鼠类糜蛋白酶 IC ₅₀ [nM]
192	54
193	210
194	90
195	43
196	22
197	10
198	92
199	31

[2458] B-2. 对分离的仓鼠主动脉环的收缩测量

[2459] 用二氧化碳使雄性叙利亚仓鼠(120-150g)安乐死。取出主动脉并将其置于冰冷的

Krebs-Henseleit缓冲液中(以mmol/l计的组成:氯化钠112、氯化钾5.9、氯化钙2.0、氯化镁1.2、磷酸二氢钠1.2、碳酸氢钠25、葡萄糖11.5)。将主动脉切成长度为2mm的环,转移至盛有5ml Krebs-Henseleit缓冲液的器官浴槽中,并与肌动描计器(DMT,Denmark)连接。将缓冲液升温至37℃并鼓入95%氧气、5%二氧化碳。为了测量等长肌肉收缩,将主动脉环安装于两个钩子之间。其中一个钩子连接于压力传感器。第二个钩子是可移动的,通过Mulvany和Halpern记载的方案(Circulation Research 1977;41:19-26)可精准地设定初始负载。

[2460] 在每次实验之前,通过加入含有钾的Krebs-Henseleit溶液(50mmol/l KCl)测试制备物的响应性。一种合成的肽——血管紧张素1-18——被用于诱导主动脉环的收缩。血管紧张素1-18不需要ACE即可转化成血管紧张素II。然后,将主动脉环与测试物质孵育20min,并重复收缩测量。类糜蛋白酶的抑制表现为由血管紧张素1-18诱导的收缩的减少。

[2461] B-3. 异丙肾上腺素诱导的仓鼠心肌纤维化模型

[2462] 对于本实验,使用体重130-160g的雄性叙利亚仓鼠。历时7天、每天皮下注射20mg/kg异丙肾上腺素诱导心脏肥大和心肌纤维化。在注射异丙肾上腺素2小时前,口服给予测试物质。对照组用相应的方式皮下注射并口服给予溶剂。实验最后,将心脏摘除,称重并固定。用Sirius Red染料标记心脏组织切片中的纤维化组织。然后,用测面法(planimetry)测定纤维化面积。

[2463] C. 药物组合物的工作实施例

[2464] 本发明的化合物可被制成如下的药物制剂:

[2465] 片剂:

[2466] 组成:

[2467] 100mg本发明化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然的)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(BASF,Ludwigshafen,德国)和2mg硬脂酸镁。

[2468] 片重212mg、直径8mm、曲率半径12mm。

[2469] 制备:

[2470] 将本发明化合物、乳糖和淀粉的混合物用5%(w/w)的PVP水溶液制粒。将所述颗粒干燥,然后与硬脂酸镁混合5min。将该混合物用常规压片机压片(片剂规格如上所述)。用于压片的指导值为15kN的压力。

[2471] 用于口服给药的悬浮液:

[2472] 组成:

[2473] 1000mg本发明化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg **Rhodigel®**(黄原胶,来自FMC, Pennsylvania,美国)和99g水。

[2474] 10ml口服悬浮液对应单一剂量的100mg本发明化合物。

[2475] 制备:

[2476] 将Rhodigel悬浮于乙醇中;将本发明的化合物加入悬浮液中。边搅拌边加入水。将混合物搅拌约6小时直至Rhodigel完全溶胀。

[2477] 用于口服给药的溶液:

[2478] 组成:

[2479] 500mg本发明化合物、2.5g聚山梨醇酯和97g聚乙二醇400。20g口服溶液对应单一剂量的100mg本发明化合物。

[2480] 制备:

[2481] 将本发明的化合物在搅拌下悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。搅拌操作持续进行直至本发明的化合物完全溶解。

[2482] 静脉注射(i.v.)溶液:

[2483] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶于生理上可接受的溶剂(如等渗盐水、5%的葡萄糖溶液和/或30%的PEG 400溶液)中。将溶液进行无菌过滤并分散于无菌和无热原的注射器中。