



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101048408 B

(45) 授权公告日 2011. 07. 06

(21) 申请号 200580036890. 0

C07D 473/34 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 10. 26

C07D 473/38 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/52 (2006. 01)

60/622, 508 2004. 10. 26 US

A61K 31/522 (2006. 01)

60/672, 670 2005. 04. 18 US

A61K 31/519 (2006. 01)

A61K 31/4985 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/437 (2006. 01)

2007. 04. 26

A61P 25/28 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 19/02 (2006. 01)

PCT/US2005/038361 2005. 10. 26

A61P 3/04 (2006. 01)

A61P 9/12 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 11/06 (2006. 01)

W02006/047516 EN 2006. 05. 04

A61P 17/06 (2006. 01)

(73) 专利权人 IRM 责任有限公司

A61P 25/06 (2006. 01)

地址 百慕大群岛(英) 哈密尔顿

A61P 13/12 (2006. 01)

(72) 发明人 刘宏 贺晓晖 崔夏洵 杨鲲泳

(56) 对比文件

D • 伍德曼西 王志成

W0 02/26718 A2, 2002. 04. 04, 说明书第 38

D • A • 埃里斯 B • 吴 贺耘

页化合物 2D.

T • N • 源

W0 2004/087053 A2, 2004. 10. 14, 实施例 8、

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

13、24、25, 说明书第 [0040]、[0361] 段.

11247

审查员 刘红彦

代理人 黄革生 安佩东

(51) Int. Cl.

C07D 473/04 (2006. 01)

C07D 473/06 (2006. 01)

C07D 473/18 (2006. 01)

C07D 473/22 (2006. 01)

C07D 473/30 (2006. 01)

权利要求书 4 页 说明书 198 页

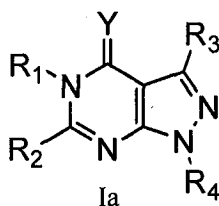
(54) 发明名称

作为大麻素受体 1 活性抑制剂的化合物和组合物

(57) 摘要

本发明提供了化合物、包含该化合物的药物组合物以及将该化合物用于治疗或预防与大麻素受体 1 (CB1) 的活性有关的疾病或病症的方法。

1. 式 Ia 的化合物及其可药用盐：



其中：

Y 是 O；

R₁ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₂ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₃ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R₄ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

条件是式 Ia 化合物不包括如下化合物：

5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(4-氟-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

6-(4-氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5,6-二-(4-溴-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(3-氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

6-(2-氟-苯基)-1,5-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(3-氯-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(4-氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

6-(4-溴-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(4-溴-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(3-氯-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

6-(4-溴-苯基)-5-(3-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

1,5,6-三苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R₁ 是任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的苯基：氯、溴和氟。

3. 权利要求 2 所述的化合物，其中 R₂ 是任选地被 1-2 个选自下列的基团所取代的苯基：溴；氯；氟和碘。

4. 权利要求 3 所述的化合物，其中 R₃ 选自氢和甲基。

5. 权利要求 4 所述的化合物，其中 R₄ 是任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的苯基：氟、氯和溴。

6. 权利要求 1 所述的选自下列的化合物：

5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

5-(4-溴-苯基)-6-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
5-(2,4-二氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(2,4-二氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-氯-2-氟-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(2-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
5-(4-溴-苯基)-6-(3-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
5-(4-溴-苯基)-6-(2-溴-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(3,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(4-氯-苯基)-1,5-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(3-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
5-(4-溴-苯基)-1-(3-氟-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(2,6-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-6-(2,6-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(2,4,6-三氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

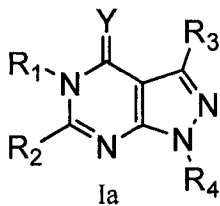
5-(4-氯-苯基)-6-(4-碘-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
6-(4-溴-2-氟-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(4-溴-2-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

6-(4-溴-3-氟-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

7. 包含可药用载体和式 Ia 的化合物及其可药用盐的组合物：



其中：

Y 是 O；

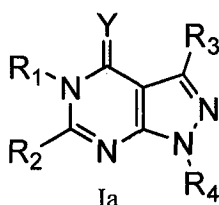
R₁ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₂ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₃ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R₄ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基。

8. 式 Ia 的化合物及其可药用盐在生产用于在需要所述治疗的人类患者中治疗大麻素-1 受体介导的疾病的药物中的用途：



其中：

Y 是 O；

R₁ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₂ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基；

R₃ 选自氢和 C₁₋₆ 烷基；

R₄ 是任选地被 1-3 个卤素取代的苯基。

9. 权利要求 8 所述的用途, 其中大麻素-1 受体介导的疾病选自: 代谢紊乱以及与代谢紊乱有关的状况; 精神病障碍; 认知障碍; 神经变性疾病; 心功能障碍; 或全肺功能障碍、移植排斥、类风湿性关节炎、偏头痛、神经病、多发性硬化、格林-巴利综合征、病毒性脑炎的炎症后遗症、脑血管意外、炎性肠疾病、狼疮、移植物抗宿主病、T- 细胞介导的过敏性疾病、牛皮癣、哮喘、桥本甲状腺炎、癌症、接触性皮炎、过敏性鼻炎、缺血或再灌注损伤、头部创伤和运动障碍。

10. 权利要求 8 所述的用途, 其中大麻素-1 受体介导的疾病是与过度食物摄取有关的饮食障碍。

11. 权利要求 10 所述的用途, 其中与过度食物摄取有关的饮食障碍选自肥胖、神经性贪食症和强迫性饮食障碍。

12. 权利要求 11 所述的用途, 其中与过度食物摄取有关的饮食障碍是肥胖。

13. 权利要求 8 所述的用途, 其中大麻素-1 受体介导的疾病是糖尿病、动脉硬化、多囊性卵巢综合征、心血管病、骨关节炎、皮肤病、胰岛素抗性、胆石病和睡眠障碍。

14. 权利要求 13 所述的用途, 其中所述的疾病为高血压或高脂血症。

15. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述的高脂血症为高胆固醇血症或高甘油三酯血症。

16. 权利要求 8 所述的用途,其中大麻素-1 受体介导的疾病是物质滥用、精神病、抑郁、焦虑、紧张状态、癫痫、狂躁和精神分裂症。

17. 权利要求 8 所述的用途,其中大麻素-1 受体介导的疾病是痴呆、记忆力障碍、短期记忆力损失和注意力缺陷障碍。

18. 权利要求 17 所述的用途,其中的痴呆是阿耳茨海默氏病。

19. 权利要求 8 所述的用途,其中大麻素-1 受体介导的疾病是帕金森氏病、脑卒中和颅脑创伤、低血压、与肺功能障碍有关的分解代谢和呼吸机依赖。

20. 权利要求 8 所述的用途,其中大麻素-1 受体介导的疾病是血管疾病、心肌梗塞、心脏肥大和充血性心力衰竭。

21. 权利要求 1 所述的化合物在生产用于在有肥胖危险的个体中预防肥胖的药物中的用途。

作为大麻素受体 1 活性抑制剂的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2004 年 10 月 26 日申请的美国临时专利申请号 60/622, 508 和 2005 年 4 月 18 日申请的美国临时专利申请号 60/672, 670 的优先权。在本文中将这些申请全部公开的内容全文引入作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 发明领域

[0005] 本发明提供了化合物、包含所述化合物的药物组合物以及将所述的化合物用于治疗或预防与大麻素受体 1 (CB1) 的活性有关的疾病和病症的方法。

[0006] 发明背景

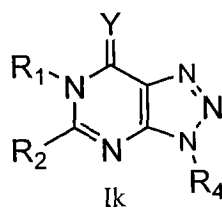
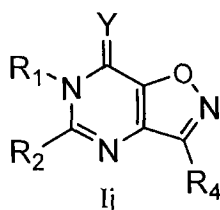
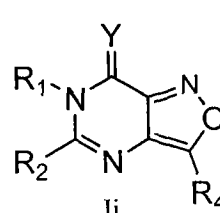
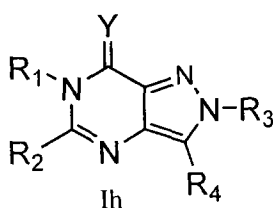
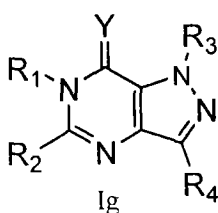
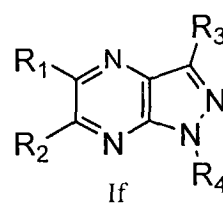
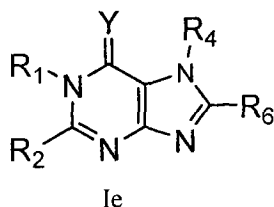
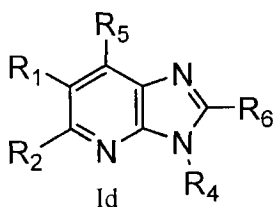
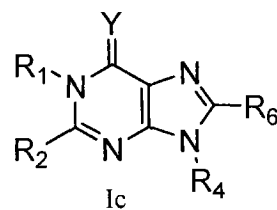
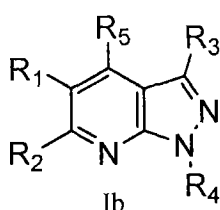
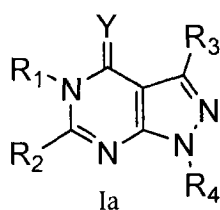
[0007] 大麻素是大麻、主要是 Δ -9-四氢大麻醇的精神活性成分。已经克隆了两种大麻素受体 CB1 和 CB2。CB1 主要表达在中枢神经系统, 而 CB2 则表达在外周组织、主要是免疫系统。这两种受体均是 G-蛋白偶联的物种的成员, 它们的抑制与腺苷酸环化酶的活性相关联。

[0008] 本发明的新化合物可抑制 CB1 的活性, 因此预期可用于治疗与 CB1-有关的疾病或病症诸如但不限于精神病、记忆力障碍、认知障碍、偏头痛、神经病、神经炎性疾病、脑血管意外、头部创伤、焦虑症、物质滥用 (例如戒烟)、紧张状态、癫痫、帕金森氏病、精神分裂症、骨质疏松、便秘、慢性假性肠梗阻、肝硬化、哮喘、肥胖和其它与过度食物摄取有关的饮食障碍。

[0009] 发明概述

[0010] 一方面, 本发明提供了选自式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij 和 Ik 的化合物及其可药用盐、水合物、溶剂化物和异构体:

[0011]



[0012] 其中：

[0013] Y 选自 O、NR₇ 和 S；其中 R₇ 选自氢、羟基和 C₁₋₆ 烷基；

[0014] R₁ 选自 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、苯基和苄基；其中所述的 R₁ 的杂芳基、环烷基、苯基和苄基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-NR₈R₉、-S(O)₀₋₂R₈、-C(O)OR₈ 和 R₁₀；

[0015] R₂ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、苯基和苯氧基；其中所述的 R₂ 的杂环烷基、杂芳基、苯基或苯氧基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 链烯基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀₋₂R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀ 和 -XR₁₀；其中各 X 独立地选自键、C₁₋₄ 亚烷基和 C₂₋₄ 亚链烯基；

[0016] R₃ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氰基 -C₁₋₆ 烷基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XR₁₀、-XS(O)₀₋₂R₉、-XC(O)R₁₀、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀ 和 -XC(O)OR₈；

[0017] R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基 -C₀₋₄ 烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基和 C(O)R₁₁；其中 R₁₁ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基和 C₃₋₈ 杂芳基；其中 R₄ 的任何烷基均任选地具有被 O、S(O)₀₋₂ 和 NR₈ 代替的亚甲基；其中 R₄ 的任何环烷基、杂环烷基、芳

基或杂芳基均任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-XOR_8$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 和 $-XC(O)OR_8$ ；

[0018] R_5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_8R_9$ 、 $-OXOR_8$ 、 $-OXR_{10}$ 、 $-NR_8XOR_9$ 、 $-OXNR_8R_9$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基；

[0019] R_6 选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8XOR_9$ 、 $-XNR_8NR_8R_9$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XS(O)_2R_9$ 和 $-XC(O)OR_8$ ；

[0020] R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基；或 R_8 和 R_9 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基；并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基；其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、氰基 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_8$ 、 $-S(O)_{0-2}R_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基；条件是式 Ia 化合物不包括式 II 化合物（如下文所述）。

[0021] 第二方面，本发明提供了含有与一种或多种适宜的赋形剂相混合的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单独的异构体及其异构体混合物或可药用盐的药物组合物。

[0022] 第三方面，本发明提供了治疗动物的疾病的方法，其中对 CB1 活性的调节可预防、抑制或改善该疾病的病理学和 / 或症状，该方法包括向动物施用治疗有效量的式 I 化合物或其 N-氧化物衍生物、单独的异构体及异构体的混合物或其可药用盐。

[0023] 第四方面，本发明提供了式 I 化合物在生产用于在动物中治疗疾病的药物中的用途，其中 CB1 活性与所述疾病的病理学和 / 或症状有关。

[0024] 第五方面，本发明提供了制备式 I 化合物及其 N-氧化物衍生物、前药衍生物、保护的衍生物、单独的异构体及异构体的混合物和其可药用盐的方法。

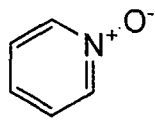
[0025] 发明详述

[0026] 定义

[0027] 作为基团和作为其它基团、例如卤素取代的 - 烷基和烷氧基的结构元素的“烷基”可以是直链或支链的。 C_{1-6} 烷氧基包括甲氧基、乙氧基等。卤素取代的烷基包括三氟甲基、五氟乙基等。

[0028] “芳基”是指含有 6-10 个环碳原子的单环或稠合的二环芳环。例如，芳基可以是苯基或萘基，优选苯基。“亚芳基”是指衍生自芳基的二价基团。将“杂芳基”定义为其中的一个或多个环成员是杂原子的芳基。例如杂芳基包括吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并噻喃基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯、咪唑基、苯并 - 咪唑基、嘧啶基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噻吩基、1H- 吡啶 -2- 酮基、6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基等。“ C_{6-10} 芳基 C_{0-4} 烷基”是指通过亚烷基连接的以上所述的芳基。例如， C_{6-10} 芳基 C_{0-4} 烷基包括苄基、苄基等。杂芳基还包括 N-氧化物衍生物，例如，具有以下结构的吡啶 N-氧化物衍生物：

[0029]



[0030] “环烷基”是指含有指定的环原子数目的饱和或部分不饱和、单环、稠合的二环或桥接的多环系统。例如， C_{3-10} 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“杂环烷基”是指本申请所定义的环境基，条件是一个或多个环碳原子被选自下列的部分所代替： $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-NR-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ，其中 R 是氢、 C_{1-4} 烷基或氮保护基。例如，本申请用于描述本发明化合物的 C_{3-8} 杂环烷基包括吗啉代、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮、1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基、2-氧代-吡咯烷-1-基、2-氧代-哌啶-1-基等。

[0031] “式 II 化合物”的定义为：

[0032] 5-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0033] 6-(4-溴-苯基)-1-苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0034] 1-苯基-5,6-二-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0035] 1-苯基-5,6-二-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0036] 1,5-二苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0037] 1-苯基-5-邻甲苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0038] 5-(4-乙氧基-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0039] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0040] 5-(4-异丙基-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0041] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0042] 5-(4-甲氧基-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0043] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0044] 5-(4-氟-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0045] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0046] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0047] 6-(2-氟-苯基)-5-(4-甲氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0048] 1-苯基-6-间甲苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0049] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0050] 5-(3-氯-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0051] 1-苯基-5,6-二-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0052] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-乙氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

- [0053] 5-(4-氟-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0054] 5,6-二-(4-溴-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0055] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0056] 5-(3-氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0057] 6-(2-氟-苯基)-1,5-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0058] 1,5-二苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0059] 5-(3-氯-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0060] 5-(4-甲氧基-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0061] 5-(3-氯-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0062] 1-苯基-5,6-二-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0063] 6-(4-氯-苯基)-1-苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0064] 6-(4-溴-苯基)-5-(2,4-二甲基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0065] 6-(4-氯-苯基)-1-苯基-5-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0066] 6-(4-溴-苯基)-1-苯基-5-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0067] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0068] 5-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0069] 6-(4-溴-苯基)-1-苯基-5-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0070] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-乙氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0071] 5-(4-氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0072] 5-(3-氯-苯基)-1-苯基-6-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0073] 5-(3,5-二甲基-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0074] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0075] 5-(4-氟-苯基)-1-苯基-6-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0076] 1-苯基-5-间甲苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0077] 5-(4-溴-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0078] 5-(3-氯-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0079] 1,6-二苯基-5-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0080] 5-(4-乙氧基-苯基)-1,6-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0081] 6-(4-溴-苯基)-5-(3-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0082] 6-(4-氯-苯基)-1-苯基-5-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0083] 6-(4-氯-苯基)-5-(3,5-二甲基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0084] 1-苯基-6-邻甲苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0085] 1,5,6-三苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0086] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0087] 6-(2-氟-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0088] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0089] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0090] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0091] 5-(4-氟-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0092] 1,6-二苯基-5-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0093] 5-(4-乙氧基-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0094] 并且 1,6-二苯基-5-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

[0095] “卤素”(或卤代)优选表示氯或氟,但也可以是溴或碘。

[0096] “治疗”是指缓解或减轻疾病和/或其伴随的症状的方法。

[0097] 优选实施方案的描述

[0098] 本发明提供了化合物、组合物和治疗疾病的方法,其中抑制 CB1 的活性可预防、抑制或改善所述疾病的病理学和/或症状,该方法包括向动物施用治疗有效量的式 I 化合物。

[0099] 在一个实施方案中,就本发明的化合物而言, R_1 选自苯基和环己基;其中所述的苯基和环己基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代:卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_8R_9$ 、 $-S(O)_2R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 和 R_{10} ;其中 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基;或 R_8 和 R_9 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基;并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基;其中所述的 R_1 的苯基和 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代:卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_9$ 和 $-C(O)OR_8$;其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0100] 在另一个实施方案中, R_2 选自哌嗪基、吗啉代、苯并噻唑基、吡啶基、吡唑基、苯基和苯氧基;其中所述的哌嗪基、吗啉代、苯并噻唑基、吡啶基、吡唑基、苯基或苯氧基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代:卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_8$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)OR_8$ 、 $-XOR_{10}$ 、 $-XNR_8R_{10}$ 和 XR_{10} ;其中各 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基;并且 R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基;或 R_8 和 R_9 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基;并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环

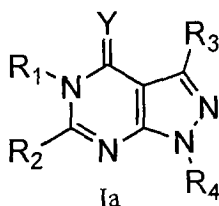
烷基和苯基；其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0101] 在另一个实施方案中， R_4 选自 C_{1-6} 烷基、苯基、 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-8} 杂环烷基-羰基和 C_{3-12} 环烷基；其中 R_4 的任何苯基、环烷基、杂芳基或杂环烷基均可任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 、 $-XOR_8$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 和 $-XC(O)OR_8$ ；其中各 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基；各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基；并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基；其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0102] 在另一个实施方案中， R_5 选自乙氧基、氯、羟基、二甲基-氨基、吗啉代-乙氧基、甲氧基、氨基、羟基-乙氧基、二甲基-氨基-乙氧基、羟基-乙基-氨基、吗啉代-丙氧基和甲基-哌嗪基-乙氧基。

[0103] 另一个实施方案是式 Ia 化合物：

[0104]



[0105] 其中： Y 是 O ； R_3 选自氢、氰基、卤素、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-XS(O)_{0-2}R_{9a}$ 、 $-XC(O)NR_{8a}R_{9a}$ 、 $-XC(O)OR_{8a}$ 、 $-XR_{10}$ 和 $-XC(O)R_{10}$ ；其中 R_{8a} 和 R_{9a} 彼此独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基；或 R_{8a} 和 R_{9a} 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基；并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基；其中所述的 R_{10} 或 R_{8a} 和 R_{9a} 的组合的杂芳基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、氰基- C_{1-6} 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_{8a}R_{8a}$ 和 $-C(O)OR_{8a}$ ；其中所有的 R_{8a} 均独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0106] 另一个实施方案中，就式 Ia 的化合物而言， R_1 选自苯基和环己基；其中所述的苯基和环己基任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代：氯、溴、氟、甲基、氰基、甲硫基、叔丁基、甲氧基-羰基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、甲氧基、异丙基、哌啶基和任选地被卤素取代的苯基。

[0107] 在另一个实施方案中， R_2 选自哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基和苯氧基；其中所述的哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基或苯氧基任选地被 1-2 个选自下列的基团所取代：溴；氯；氟；碘；羟基；异丙基；甲基；环己基；噁唑基；任选地被 1-2 个甲基取代的异噁唑基；吡唑烷基；甲基-羰基；氨基-羰基；吗啉代；噻吩

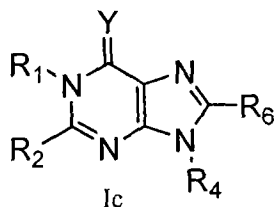
基;呋喃基;任选地被氨基取代的环己基-氨基;甲基-磺酰基;三氯甲基;甲氧基-羰基;氯-甲基;丁氧基-乙烯基;丁氧基-乙基;三氟甲基;三氟甲氧基;乙氧基-羰基;叔丁基;氨基-羰基;乙基;丙基;甲氧基;甲氧基-甲基;羧基;哌啶基;哌啶基-甲基;吗啉代-甲基;二乙基-氨基-甲基;异丁基-氨基-甲基;环丙基-甲基-氨基-甲基;异丙氧基-甲基;乙烯基;环丙基;丁氧基;任选地被甲基取代的[1,2,4]噁二唑-5-基;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的哌嗪基:甲基、异丙基和甲基-磺酰基;2-氧代-哌啶-1-基;2-氧代-吡咯烷-1-基;2H-[1,2,4]三唑-3-基;1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基;任选地被甲基取代的吡唑基;哒嗪基;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的吡嗪基:氰基和甲基;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的吡啶基:卤素、甲基和氨基;任选地被甲基取代的吡啶基-N-氧化物;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的嘧啶基:卤素、甲基和氨基;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的苯基:卤素、甲基和三氟甲基;任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的咪唑基:甲基、乙基和氰基-甲基和6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基。

[0108] 在另一个实施方案中, R_3 选自氢、甲基、甲基-磺酰基、叔丁氧基-羰基-甲基、氨基-羰基-甲基、甲基-[1,2,4]噁二唑基、氰基-甲基、羧基、乙氧基-羰基、甲基-氨基-羰基、二甲基-氨基-羰基、苄基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吗啉代-羰基、哌啶基-氨基-羰基、哌啶基-羰基、异丙氧基-羰基、氨基-羰基、甲硫基、甲基-氨基-羰基、氰基、甲基-磺酰基、甲基-哌嗪基、苄基和任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代的苯基:甲基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、羟基-甲基、乙氧基-羰基、甲基-磺酰基、二甲基-氨基、甲基-氨基、环丙基-氨基羰基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0109] 在另一个实施方案中, R_4 是甲基、羟基-乙基、叔丁基、苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代-羰基、四氢-噻喃基、四氢-噻喃基1,1-二氧化物和喹啉基;其中所述的 R_4 的苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代-羰基、四氢-噻喃基、四氢-噻喃基1,1-二氧化物和喹啉基任选地被1-2个独立地选自下列的基团所取代:甲基、氰基、羧基、氨基羰基、甲氧基、三氟甲基、异丙氧基、甲硫基、二甲基-氨基、乙氧基-羰基、三氟甲氧基、环丙基-氨基羰基、吡啶基-氨基羰基、环己基-氨基羰基、异噁唑基-氨基羰基、二甲基氨基-乙基-氨基羰基、甲氧基-乙基-氨基羰基、硝基、氨基、氟、氯、溴、羟基甲基、甲基-哌嗪基-羰基、吗啉代-羰基和哌啶基-羰基。

[0110] 另一个实施方案是式 Ic 化合物:

[0111]



[0112] 其中:Y 是 O;并且 R_6 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 和 $-XNR_8NR_8R_9$;其中各 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基;各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基;并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基;其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被1-3个独立地选自下列的基团所取代:卤素、羟基、氰基、氰

基 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_gR_g$ 和 $-C(O)OR_g$;其中各 R_g 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0113] 在另一个实施方案中,就式 Ic 的化合物而言, R_1 选自苯基和环己基 ;其中所述的苯基和环己基任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代 :氯、溴、氟、甲基、氰基、甲硫基、叔丁基、甲氧基 - 羰基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、甲氧基、异丙基、哌啶基和任选地被卤素取代的苯基。

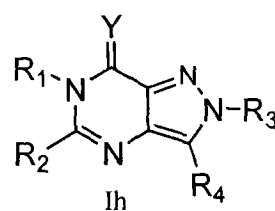
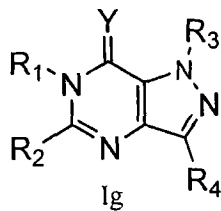
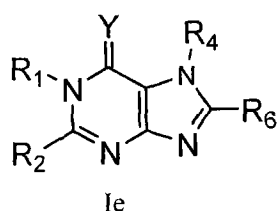
[0114] 在另一个实施方案中, R_2 选自哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基和苯氧基 ;其中所述的哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基或苯氧基任选地被 1-2 个选自下列的基团所取代 :溴 ;氯 ;氟 ;碘 ;羟基 ;异丙基 ;甲基 ;环己基 ;噁唑基 ;任选地被 1-2 个甲基取代的异噁唑基 ;吡唑烷基 ;甲基 - 羰基 ;氨基 - 羰基 ;吗啉代 ;噻吩基 ;呋喃基 ;任选地被氨基取代的环己基 - 氨基 ;甲基 - 磺酰基 ;三氯甲基 ;甲氧基 - 羰基 ;氯 - 甲基 ;丁氧基 - 乙烯基 ;丁氧基 - 乙基 ;三氟甲基 ;三氟甲氧基 ;乙氧基 - 羰基 ;叔丁基 ;氨基 - 羰基 ;乙基 ;丙基 ;甲氧基 ;甲氧基 - 甲基 ;羧基 ;哌啶基 ;哌啶基 - 甲基 ;吗啉代 - 甲基 ;二乙基 - 氨基 - 甲基 ;异丁基 - 氨基 - 甲基 ;环丙基 - 甲基 - 氨基 - 甲基 ;异丙氧基 - 甲基 ;乙烯基 ;环丙基 ;丁氧基 ;任选地被甲基取代的 [1,2,4] 噁二唑 -5- 基 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的哌嗪基 :甲基、异丙基和甲基 - 磺酰基 ;2- 氧代 - 哌啶 -1- 基 ;2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基 ;2H-[1,2,4] 三唑 -3- 基 ;1- 甲基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基 ;任选地被甲基取代的吡唑基 ;哒嗪基 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的吡嗪基 :氰基和甲基 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的吡啶基 :卤素、甲基和氨基 ;任选地被甲基取代的吡啶基 -N- 氧化物 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的嘧啶基 :卤素、甲基和氨基 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的苯基 :卤素、甲基和三氟甲基 ;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的咪唑基 :甲基、乙基和氰基 - 甲基 ;和 6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基。

[0115] 在另一个实施方案中, R_4 是甲基、羟基 - 乙基、叔丁基、苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代 - 羰基、四氢 - 噻喃基、四氢 - 噻喃基 1,1- 二氧化物和喹啉基 ;其中所述的 R_4 的苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代 - 羰基、四氢 - 噻喃基、四氢 - 噻喃基 1,1- 二氧化物和喹啉基任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代 :甲基、氰基、羧基、氨基羰基、甲氧基、三氟甲基、异丙氧基、甲硫基、二甲基 - 氨基、乙氧基 - 羰基、三氟甲氧基、环丙基 - 氨基羰基、吡啶基 - 氨基羰基、环己基 - 氨基羰基、异噁唑基 - 氨基羰基、二甲基氨基 - 乙基 - 氨基羰基、甲氧基 - 乙基 - 氨基羰基、硝基、氨基、氟、氯、溴、羟基甲基、甲基 - 哌嗪基 - 羰基、吗啉代 - 羰基和哌啶基 - 羰基。

[0116] 在另一个实施方案中, R_6 选自甲基 - 磺酰基 - 氨基甲基、溴甲基、甲基 - 磺酰基 - 甲基、乙基 (甲基) 氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、氰基、溴、氯、氟、吗啉代、甲基 - 哌嗪基、二甲基 - 氨基 - 乙氧基、甲基 - 氨基 - 氨基和羟基乙基 (甲基) 氨基和甲氧基。

[0117] 另一个实施方案是选自式 Ie、Ig 和 Ih 的化合物 :

[0118]



[0119] 其中:Y 是 O;并且 R₆ 选自氢、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-XNR₈R₉、-XNR₈S(O)₂R₉、-XR₁₀、-XOXNR₈R₉ 和 -XNR₈NR₈R₉;其中各 X 独立地选自键、C₁₋₄ 亚烷基和 C₂₋₄ 亚链烯基;各 R₈ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基和 C₂₋₆ 链烯基;并且 R₁₀ 选自 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₈ 杂环烷基、C₃₋₁₂ 环烷基和苯基;其中所述的 R₁₀ 或 R₈ 和 R₉ 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R₁₀ 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代:卤素、羟基、氰基、氰基 -C₁₋₆ 烷基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 -C₁₋₆ 烷氧基、苯基、-NR₈R₉ 和 -C(O)OR₈;其中各 R₈ 独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基和 C₂₋₆ 链烯基。

[0120] 在另一个实施方案中,就式 Ie、Ig 和 Ih 的化合物而言, R₁ 选自苯基和环己基;其中所述的苯基和环己基任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代:氯、溴、氟、甲基、氰基、甲硫基、叔丁基、甲氧基 - 羰基、丁氧基、三氟甲氧基、三氟甲基、甲氧基、异丙基、哌啶基和任选地被卤素取代的苯基。

[0121] 在另一个实施方案中, R₂ 选自哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基和苯氧基;其中所述的哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯基或苯氧基任选地被 1-2 个选自下列的基团所取代:溴;氯;氟;碘;羟基;异丙基;甲基;环己基;噁唑基;任选地被 1-2 个甲基取代的异噁唑基;吡唑烷基;甲基 - 羰基;氨基 - 羰基;吗啉代;噻吩基;呋喃基;任选地被氨基取代的环己基 - 氨基;甲基 - 磺酰基;三氯甲基;甲氧基 - 羰基;氯 - 甲基;丁氧基 - 乙烯基;丁氧基 - 乙基;三氟甲基;三氟甲氧基;乙氧基 - 羰基;叔丁基;氨基 - 羰基;乙基;丙基;甲氧基;甲氧基 - 甲基;羧基;哌啶基;哌啶基 - 甲基;吗啉代 - 甲基;二乙基 - 氨基 - 甲基;异丁基 - 氨基 - 甲基;环丙基 - 甲基 - 氨基 - 甲基;异丙氧基 - 甲基;乙烯基;环丙基;丁氧基;任选地被甲基取代的 [1,2,4] 噁二唑 -5- 基;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的哌嗪基:甲基、异丙基和甲基 - 磺酰基;2- 氧代 - 哌啶 -1- 基;2- 氧代 - 吡咯烷 -1- 基;2H-[1,2,4] 三唑 -3- 基;1- 甲基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基;任选地被甲基取代的吡唑基;哒嗪基;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的吡嗪基:氰基和甲基;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的吡啶基:卤素、甲基和氨基;任选地被甲基取代的吡啶基 -N- 氧化物;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的嘧啶基:卤素、甲基和氨基;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的苯基:卤素、甲基和三氟甲基;任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的咪唑基:甲基、乙基和氰基 - 甲基;和 6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基。

[0122] 在另一个实施方案中, R₃ 选自氢、甲基、甲基 - 磺酰基、叔丁氧基 - 羰基 - 甲基、氨基 - 羰基 - 甲基、甲基 - [1,2,4] 噁二唑基、氰基 - 甲基、羧基、乙氧基 - 羰基、甲基 - 氨基 - 羰基、二甲基 - 氨基 - 羰基、苄基、呋喃基、吡啶基、吡唑基、吗啉代 - 羰基、哌啶基 - 氨基 - 羰基、哌啶基 - 羰基、异丙氧基 - 羰基、氨基 - 羰基、甲硫基、甲基 - 氨基 - 羰基、氰基、甲基 - 磺酰基、甲基 - 哌嗪基、苄基和任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代的苯基:甲基、甲氧基、氟、氯、溴、碘、氰基、硝基、羟基 - 甲基、乙氧基 - 羰基、甲基 - 磺酰基、二甲基 - 氨基、

甲基-氨基、环丙基-氨基羰基、异丙氧基、三氟甲基和三氟甲氧基。

[0123] 在另一个实施方案中, R_4 是甲基、羟基-乙基、叔丁基、苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代-羰基、四氢-噻喃基、四氢-噻喃基 1,1-二氧化物和喹啉基;其中所述的 R_4 的苯基、苄基、环己基、环丙基、吡啶基、呋喃基、吗啉代-羰基、四氢-噻喃基、四氢-噻喃基 1,1-二氧化物和喹啉基任选地被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代:甲基、氰基、羧基、氨基羰基、甲氧基、三氟甲基、异丙氧基、甲硫基、二甲基-氨基、乙氧基-羰基、三氟甲氧基、环丙基-氨基羰基、吡啶基-氨基羰基、环己基-氨基羰基、异噁唑基-氨基羰基、二甲基氨基-乙基-氨基羰基、甲氧基-乙基-氨基羰基、硝基、氨基、氟、氯、溴、羟基甲基、甲基-哌嗪基-羰基、吗啉代-羰基和哌啶基-羰基。

[0124] 在另一个实施方案中, R_6 选自甲基-磺酰基-氨基甲基、溴甲基、甲基-磺酰基-甲基、乙基(甲基)氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、氰基、溴、氯、氟、吗啉代、甲基-哌嗪基、二甲基-氨基-乙氧基、甲基-氨基-氨基和羟基乙基(甲基)氨基和甲氧基。

[0125] 本发明的优选化合物选自:

[0126] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0127] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0128] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基胺;

[0129] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0130] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-乙氧基-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶;

[0131] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0132] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0133] 1-(4-氨基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0134] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-喹啉-2-基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0135] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0136] 5-(4-溴-苯基)-1-吡啶-2-基-6-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0137] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(2-羟基-乙基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0138] 5-(2,4-二氯-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0139] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

- [0140] 6-(2,4-二氯-苯基)-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0141] 6-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0142] 5-(4-氯-2-氟-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0143] 6-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0144] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0145] 5-(4-溴-苯基)-6-(3-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0146] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-溴-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0147] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0148] 6-联苯-4-基-5-(4-溴-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0149] 5-(4-溴-苯基)-6-(3,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0150] 6-(4-氯-苯基)-1,5-二苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0151] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-吡啶-2-基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0152] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-邻甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0153] 5-(4-溴-苯基)-6-(3-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0154] 5-(4-溴-苯基)-1-环己基-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0155] 5-(4-溴-苯基)-1-叔丁基-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0156] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0157] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-甲氧基-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；
- [0158] 5-(4-溴-苯基)-1-(3-氟-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0159] 4-[5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-苄腈；
- [0160] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧

啖-4-酮；

[0161] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0162] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-甲氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0163] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0164] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-叔丁基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0165] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(2-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0166] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,6-二氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0167] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,6-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0168] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(2,4,6-三氟-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0169] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-甲氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0170] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0171] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0172] 1-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0173] 4-[6-(2-氟-苯基)-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-5-基]-苄腈；

[0174] 6-(2-氟-苯基)-5-(4-甲硫基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0175] 5-(4-叔丁基-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0176] 4-[6-(2-氟-苯基)-4-氧代-1-苯基-1,4-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-5-基]-苯甲酸甲酯；

[0177] 5-(4-丁氧基-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0178] 5-联苯-4-基-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0179] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-(4-三氟甲氧基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]啖-4-酮；

[0180] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]

嘧啶-4-酮；

[0181] 5-苄基-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0182] 5-环己基-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0183] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-甲基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0184] 4-氯-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0185] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-醇；

[0186] 5,6-二-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0187] 6-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二氯-苯基)-3-苯基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-7-基胺；

[0188] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0189] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0190] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0191] 1-(4-溴-苯基)-2-(3,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0192] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0193] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0194] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(吗啉-4-羰基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0195] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶；

[0196] 2-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基]-乙醇；

[0197] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-噻喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0198] [5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基]-二甲基-胺；

[0199] 5-(4-溴-苯基)-1-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0200] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0201] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异噁唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0202] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0203] 6-(4-乙酰基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0204] 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酰胺；

[0205] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

- [0206] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-嘧啶-4-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0207] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0208] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0209] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-[1,2,4]噁二唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0210] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸酰胺;
- [0211] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸乙酯;
- [0212] 5-(4-氯-苯基)-6-(3'-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0213] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0214] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-咪唑-1-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0215] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0216] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0217] 6-苯并噻唑-2-基-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0218] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基氧基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0219] 6-(4-溴-苯基)-3-苯基-5-对甲苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0220] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-异丙基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0221] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-甲氧基甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0222] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-吡啶-3-基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0223] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-吡啶-3-基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0224] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0225] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-碘-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0226] 5-(4-氯-苯基)-6-(4'-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

- [0227] 5-(4-氯-苯基)-6-(2'-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0228] 6-(2-氟-苯基)-1-苯基-5-(4-哌啶-1-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0229] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0230] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-噻吩-3-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0231] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0232] {2-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基氧基]-乙基}-二甲基-胺；
- [0233] 2-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-4-基氨基]-乙醇；
- [0234] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-(3-吗啉-4-基-丙氧基)-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶；
- [0235] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶；
- [0236] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶；
- [0237] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0238] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-哌啶-1-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0239] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0240] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-苯氧基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0241] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0242] 5-(4-溴-苯基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0243] 6-(4-溴-2-氟-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0244] 6-(4-溴-2-氯-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0245] 5-(4-氯-苯基)-6-(2-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0246] 6-(2-氯-4-吗啉-4-基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

- [0247] 5-(4-氯-苯基)-6-(3-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0248] 6-(3-氯-联苯-4-基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0249] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-呋喃-3-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0250] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-3-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0251] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-4-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0252] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0253] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0254] 5-(4-氯-苯基)-6-[1-(3-氟-苯基)-1H-吡啶-4-基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0255] 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸甲酯；
- [0256] 5-(4-溴-苯基)-6-吗啉-4-基-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0257] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0258] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-1-基-苯基)-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0259] 6-[4-(2-氨基-环己基氨基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0260] 6-(4-溴-3-氟-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0261] 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯；
- [0262] 5-(4-氯-苯基)-6-(2-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0263] 5-(4-氯-苯基)-6-(3-氟-4-吗啉-4-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0264] 5-(4-氯-苯基)-6-[3-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0265] 5-(4-氯-苯基)-6-[3-氟-4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0266] 5-(4-氯-苯基)-6-(2'-甲基-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,

4-d] 嘧啶-4-酮；

[0267] 5-(4-氯-苯基)-6-(3'-甲基-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0268] 5-(4-氯-苯基)-6-(4'-甲基-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0269] 5-(4-氯-苯基)-6-[2-氟-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0270] 5-(4-氯-苯基)-6-[2-氟-4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0271] 6-[2-氯-4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0272] 6-[2-氯-4-(4-异丙基-哌嗪-1-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0273] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-邻甲苯基氧基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0274] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-间甲苯基氧基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0275] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0276] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0277] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4-酮；

[0278] 7-苄基-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0279] 9-苄基-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0280] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0281] 1-(4-溴-苯基)-9-环丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0282] 3-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基]-苄腈；

[0283] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-噻吩-3-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0284] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0285] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-乙基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0286] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-吡啶-4-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0287] 1-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0288] 1-联苯-4-基-2-(4-氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0289] 1,2-二-(4-氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0290] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0291] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

- [0292] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0293] 4-[1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；
- [0294] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-(2-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0295] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-间甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0296] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-邻甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0297] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0298] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,3-二氟-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0299] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0300] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(3-硝基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0301] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-呋喃-3-基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0302] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0303] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3,5-二氟-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0304] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-异丙氧基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0305] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0306] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(3,5-二甲基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0307] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0308] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3,5-二甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0309] 2-(4-溴-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0310] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3-硝基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0311] 3-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；
- [0312] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-呋喃-3-基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0313] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(3,5-二氟-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0314] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0315] 2-(4-氯-苯基)-1-(2-氟-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0316] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

- [0317] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(2-三氟甲基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0318] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-叔丁基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0319] 1-(4-溴-苯基)-2-(3-氟-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0320] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-碘-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0321] 1-(4-氯-苯基)-2-(3',5'-二氟-联苯-4-基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0322] 1-(4-氯-苯基)-2-(2'-氟-联苯-4-基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0323] 1-(4-氯-苯基)-2-(3'-氟-联苯-4-基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0324] 1-(4-氯-苯基)-2-(4'-氟-联苯-4-基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0325] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-吡啶-3-基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0326] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-吡啶-3-基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0327] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-吡啶-4-基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0328] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氟-苯基)-7-(2-氟-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0329] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-氟-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0330] 2-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基]-吡啶-1-甲酸叔丁酯;
- [0331] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-羟基甲基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0332] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-羟基甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0333] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(2,5-二氟-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0334] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2,5-二氟-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0335] 7-(5-氯-2-甲基-苯基)-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0336] 9-(5-氯-2-甲基-苯基)-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0337] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(2,5-二氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0338] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2,5-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0339] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(2-硝基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0340] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-硝基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0341] 3-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基]-苯甲酸乙酯;

[0342] 3-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸乙酯;

[0343] 4-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基]-N-环丙基-苯甲酰胺;

[0344] 4-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-环丙基-苯甲酰胺;

[0345] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-氟-2-甲基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0346] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(5-氟-2-甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0347] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(3-甲氧基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0348] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3-甲氧基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0349] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-甲磺酰基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0350] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-甲磺酰基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0351] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-二甲基氨基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0352] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(4-二甲基氨基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0353] 1-(4-氯-苯基)-7-(2-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0354] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(2,5-二甲基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0355] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2,5-二甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0356] 4-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基]-苯甲酸乙酯;

[0357] 4-[1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸乙酯;

[0358] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-7-(4-甲基氨基-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮;

[0359] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0360] 1-(4-溴-苯基)-2-(3-氟-4-三氟甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

呤-6-酮；

[0361] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-乙基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0362] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-乙基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0363] 1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-(4-丙基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0364] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0365] 1-(4-溴-苯基)-9-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0366] 3-[1-(4-溴-苯基)-6-氧代-2-对甲苯基-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；

[0367] 3-[1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；

[0368] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-丙基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0369] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-2-(4-乙基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0370] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0371] 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0372] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0373] 1-(4-氯-苯基)-2-(2-氟-4-甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0374] 1-(4-氯-苯基)-2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0375] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0376] 2-(4-氯-2-氟-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0377] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0378] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0379] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-丙基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0380] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-乙基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0381] 4-[1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基]-苯甲酸甲酯；

[0382] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-乙基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0383] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-异丁基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0384] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-吡啶-3-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0385] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0386] 1-(4-氨基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0387] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0388] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0389] 1-(4-氨基-苯基)-5,6-二-(4-氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0390] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0391] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0392] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0393] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0394] 4-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-苯甲酸;

[0395] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-羟基甲基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0396] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0397] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(吗啉-4-羰基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0398] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-(哌啶-1-羰基)-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0399] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0400] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0401] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0402] 1-(4-氯-苯基)-8-(乙基-甲基-氨基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0403] 1-(4-氯-苯基)-8-二甲基氨基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0404] 1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-甲腈;

[0405] 8-溴-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0406] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-(乙基-甲基-氨基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0407] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-吗啉-4-基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

- [0408] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-(4-甲基-哌嗪-1-基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0409] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-(2-二甲基氨基-乙氧基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0410] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-(N'-甲基-胍基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0411] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0412] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-甲氧基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0413] 8-溴-2-(4-溴-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;
- [0414] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0415] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-4-基-哌嗪-1-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0416] 5-联苯-4-基-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0417] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0418] 6-(4-溴-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0419] 6-(4-溴-苯基)-1-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0420] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-1-甲磺酰基-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0421] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-甲酸二甲基酰胺;
- [0422] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-2-甲基-3-苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0423] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-1-甲基-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;
- [0424] [6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-2-基]-乙酸叔丁酯;
- [0425] [6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酸叔丁酯;
- [0426] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;
- [0427] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0428] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-甲磺酰基-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0429] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-6H-异噁唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0430] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0431] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0432] 5-联苯-4-基-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-6H-异噁唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0433] 2-[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酰胺;

[0434] 5-(4-氯-苯基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基-6-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0435] [6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙腈;

[0436] (1-{4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯基}-1H-咪唑-4-基)-乙腈;

[0437] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-氧基-吡啶-2-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0438] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-乙基-咪唑-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0439] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2,4-二甲基-咪唑-1-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0440] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(4-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0441] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-1-甲基-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0442] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-6H-异噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮;

[0443] 6-(4-氯-苯基)-1-甲基-3-苯基-5-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0444] 6-(4-氯-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-(4-吡啶-2-基-苯基)-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮;

[0445] 6-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0446] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-氧基-吡啶-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0447] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1H-咪唑-2-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

- [0448] 5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-6-(4-吡啶-4-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0449] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0450] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0451] 5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-6-[4-(1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0452] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0453] 6-[4-(4-氨基-吡啶-2-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0454] 6-[4-(6-氨基-吡啶-2-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0455] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸；
- [0456] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- [0457] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸甲基酰胺；
- [0458] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸二甲基酰胺；
- [0459] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-3-(吗啉-4-羰基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0460] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸哌啶-1-基酰胺；
- [0461] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-3-(哌啶-1-羰基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0462] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸异丙酯；
- [0463] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸叔丁酯；
- [0464] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸酰胺；
- [0465] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸乙酯；
- [0466] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；
- [0467] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲硫基-1-苯基-1,

5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0468] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0469] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸甲基酰胺；

[0470] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈；

[0471] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0472] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0473] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0474] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸酰胺；

[0475] 6-[4-(2-丁氧基-乙烯基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0476] 6-[4-(2-丁氧基-乙基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0477] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0478] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-哒嗪-3-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0479] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0480] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-嘧啶-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0481] 6-[4-(6-氨基-吡嗪-2-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0482] 3-{4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯基}-吡嗪-2-甲腈；

[0483] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3,6-二甲基-吡嗪-2-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0484] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异噁唑-4-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0485] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0486] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡嗪-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮；

[0487] 6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-5-间甲苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0488] 6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-5-(3-三氟甲基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0489] 5-(4-氯-3-甲基-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0490] 5-(3,5-二氟-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0491] 5-(3,4-二氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;

[0492] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-3,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮;5-(3-氟-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;5-(3-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;5-(3-溴-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮;6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-3,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮;

[0493] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸;

[0494] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酰胺;

[0495] N-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基甲基]-甲磺酰胺;

[0496] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸乙酯;

[0497] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲磺酰基甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0498] 2-联苯-4-基-8-溴甲基-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮;

[0499] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-环丙基-苯甲酰胺;

[0500] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-吡啶-3-基-苯甲酰胺;

[0501] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-环己基-苯甲酰胺;

[0502] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-异噁唑-3-基-苯甲酰胺;

[0503] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺;

[0504] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯甲酰胺;

- [0505] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0506] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-甲氧基甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0507] 4-[1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基]-苯甲酸；
- [0508] 2-(4-溴-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0509] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-吡唑-1-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0510] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-咪唑-1-基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0511] 1-(4-氯-苯基)-2,9-二苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0512] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-[1,2,4]噁二唑-5-基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0513] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0514] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-氧代-哌啶-1-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0515] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0516] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-[4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0517] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0518] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-甲基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0519] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-羟基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0520] 2-(4-氯甲基-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0521] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0522] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0523] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0524] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(异丁基氨基-甲基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0525] 1-(4-氯-苯基)-2-{4-[(环丙基甲基-氨基)-甲基]-苯基}-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0526] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-异丙氧基甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0527] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-乙烯基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0528] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-环丙基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0529] 2-(4-丁氧基-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0530] 1-(4-氯-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；
- [0531] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

呤-6-酮；

[0532] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0533] 1-(4-溴-苯基)-8-甲基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0534] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-环己基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0535] 1-(4-氯-苯基)-2-(4-噁唑-5-基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0536] 2-(4-氯-苯基)-7-苯基-1-对甲苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0537] 2-(4-氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0538] 2-(4-氯-苯基)-1-(4-异丙基-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0539] 8-溴-1-(4-溴-苯基)-9-苯基-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0540] 1-(4-溴-苯基)-8-甲氧基-9-苯基-2-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0541] 1-(4-溴-苯基)-6-氧代-9-苯基-2-对甲苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-甲腈；

[0542] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0543] 7-苄基-2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0544] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；

[0545] 4-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苄腈；

[0546] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-9-(3-三氟甲氧基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0547] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-9-对甲苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0548] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-9-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0549] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-9-环丙基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0550] 7-苄基-1-联苯-4-基-2-(4-氯-苯基)-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0551] 2-(4-氯-苯基)-1-(4'-氟-联苯-4-基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0552] 2-(4-氯-苯基)-1-(3'-氟-联苯-4-基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0553] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0554] 2-(4-氯-苯基)-1-(2'-氟-联苯-4-基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮；

[0555] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-三氯甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0556] 4-[1-(4-溴-苯基)-8-乙基-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-2-基]-苯甲酸甲酯；

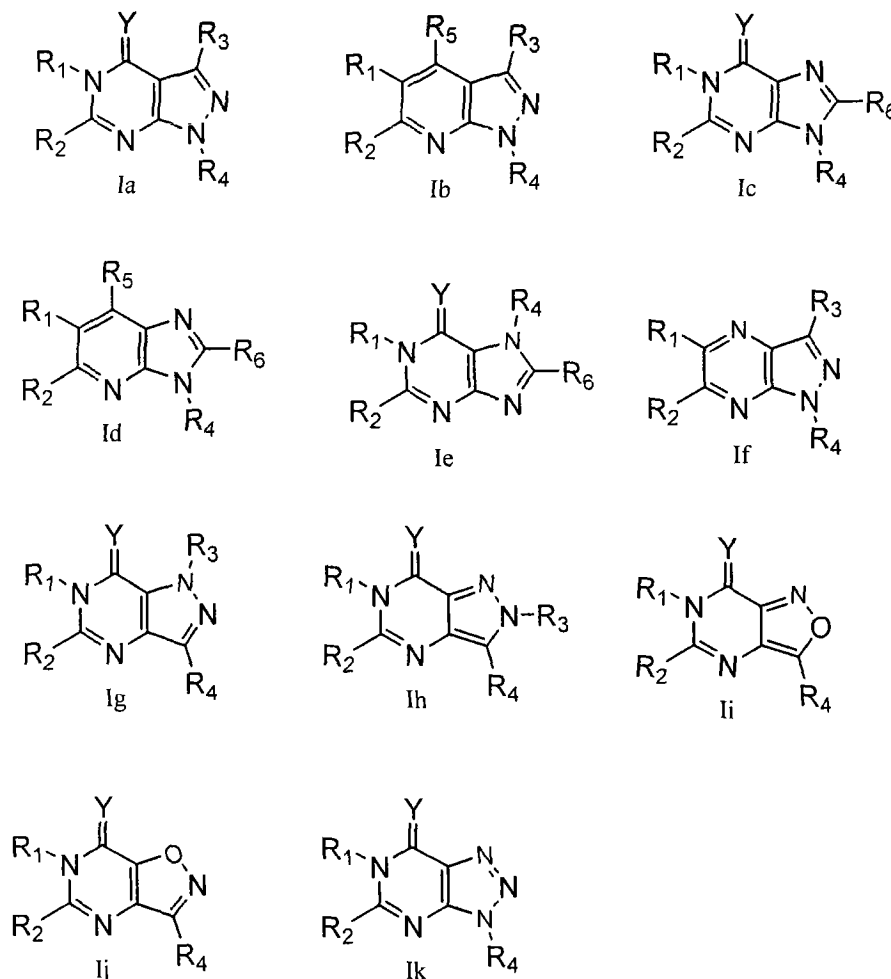
[0557] 2-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮；

[0558] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮和1-(4-氯-苯基)-2-(4-甲磺酰基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮。

[0559] 另一个实施方案提供了治疗大麻素-1受体介导的疾病（例如，与过度食物摄取有关的饮食障碍如肥胖、神经性贪食症和强迫性饮食障碍）的方法，该方法包括向需要所述

治疗的患者施用治疗有效量的选自式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij 和 Ik 的化合物及其可药用盐、水合物、溶剂化物和异构体：

[0560]



[0561] 其中：

[0562] Y 选自 O、NR₇ 和 S；其中 R₇ 选自氢、羟基和 C₁₋₆ 烷基；

[0563] R₁ 选自 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、苯基和苄基；其中所述的 R₁ 的杂芳基、环烷基、苯基和苄基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-NR₈R₉、-S(O)₀₋₂R₈、-C(O)OR₈ 和 R₁₀；

[0564] R₂ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、苯基和苯氧基；其中所述的 R₂ 的杂环烷基、杂芳基、苯基或苯氧基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 链烯基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀₋₂R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀ 和 -XR₁₀；其中各 X 独立地选自键、C₁₋₄ 亚烷基和 C₂₋₄ 亚链烯基；

[0565] R₃ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氰基 -C₁₋₆ 烷基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XR₁₀、-XS(O)₀₋₂R₉、-XC(O)R₁₀、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀ 和 -XC(O)OR₈；

[0566] R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基 -C₀₋₄ 烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基和 C(O)R₁₁；其中 R₁₁ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基和 C₃₋₈ 杂芳基；其中 R₄ 的任何

烷基均具有被 O 、 $S(O)_{0-2}$ 和 NR_8 所代替的亚甲基, 其中 R_4 的任何环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基均可任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-XOR_8$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 和 $-XC(O)OR_8$;

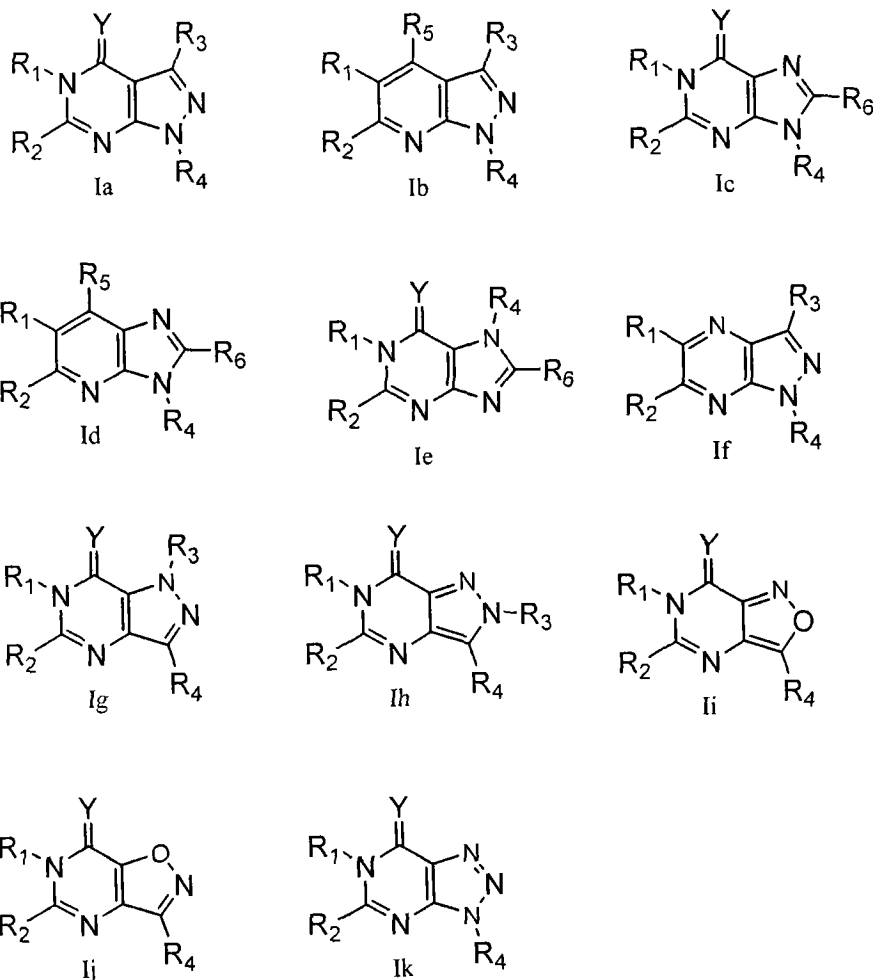
[0567] R_5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_8R_9$ 、 $-OXOR_8$ 、 $-OXR_{10}$ 、 $-NR_8XOR_9$ 、 $-OXNR_8R_9$ 和 $-C(O)OR_8$; 其中 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基;

[0568] R_6 选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8XOR_9$ 、 $-XNR_8NR_8R_9$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XS(O)_2R_9$ 和 $-XC(O)OR_8$;

[0569] R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基; 或 R_8 和 R_9 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基; 并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基; 其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代: 卤素、羟基、氰基、氰基 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_8$ 、 $-S(O)_{0-2}R_8$ 和 $-C(O)OR_8$; 其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0570] 另一个实施方案提供了在有肥胖危险的个体中预防肥胖的方法, 该方法包括向所述的个体施用约 0.001mg- 约 100mg/kg 选自式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij 和 Ik 的化合物及其可药用盐、水合物、溶剂化物和异构体;

[0571]



[0572] 其中：

[0573] Y 选自 O、NR₇ 和 S；其中 R₇ 选自氢、羟基和 C₁₋₆ 烷基；

[0574] R₁ 选自 C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、苯基和苄基；其中所述的 R₁ 的杂芳基、环烷基、苯基和苄基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-NR₈R₉、-S(O)₀₋₂R₈、-C(O)OR₈ 和 R₁₀；

[0575] R₂ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、苯基和苯氧基；其中所述的 R₂ 的杂环烷基、杂芳基、苯基或苯氧基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 链烯基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XOR₈、-XC(O)R₈、-XS(O)₀₋₂R₈、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)OR₈、-XOR₁₀、-XNR₈XR₁₀ 和 -XR₁₀；其中各 X 独立地选自键、C₁₋₄ 亚烷基和 C₂₋₄ 亚链烯基；

[0576] R₃ 选自氢、卤素、羟基、氰基、氰基 -C₁₋₆ 烷基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 -C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-XNR₈R₉、-XR₁₀、-XS(O)₀₋₂R₉、-XC(O)R₁₀、-XC(O)NR₈R₉、-XC(O)NR₈R₁₀ 和 -XC(O)OR₈；

[0577] R₄ 选自 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₀ 芳基 -C₀₋₄ 烷基、C₅₋₁₀ 杂芳基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₃₋₈ 杂环烷基和 C(O)R₁₁；其中 R₁₁ 选自 C₃₋₈ 杂环烷基和 C₃₋₈ 杂芳基；其中 R₄ 的任何烷基均具有被 O、S(O)₀₋₂ 和 NR₈ 所代替的亚甲基；其中 R₄ 的任何环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、硝基、C₁₋₆

烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-XOR_8$ 、 $-XR_{10}$ 、 $-XC(O)R_{10}$ 、 $-XS(O)_{0-2}R_8$ 、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8R_{10}$ 、 $-XC(O)NR_8XNR_8R_9$ 、 $-XC(O)NR_8XOR_9$ 和 $-XC(O)OR_8$ ；

[0578] R_5 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-NR_8R_9$ 、 $-OXOR_8$ 、 $-OXR_{10}$ 、 $-NR_8XOR_9$ 、 $-OXNR_8R_9$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中 X 独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基和 C_{2-4} 亚链烯基；

[0579] R_6 选自氢、卤素、羟基、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 $-XNR_8R_9$ 、 $-XNR_8XOR_9$ 、 $-XNR_8NR_8R_9$ 、 $-XOXNR_8R_9$ 、 $-XNR_8S(O)_2R_9$ 、 $-XS(O)_2R_9$ 和 $-XC(O)OR_8$ ；

[0580] R_8 和 R_9 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基；或 R_8 和 R_9 与它们两个所连接的氮原子一起形成 C_{3-8} 杂环烷基或 C_{5-10} 杂芳基；并且 R_{10} 选自 C_{5-10} 杂芳基、 C_{3-8} 杂环烷基、 C_{3-12} 环烷基和苯基；其中所述的 R_{10} 或 R_8 和 R_9 的组合的杂芳基或杂环烷基以及 R_{10} 的环烷基或苯基任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、羟基、氰基、氰基 $-C_{1-6}$ 烷基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、羟基 - 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基、苯基、 $-NR_8R_8$ 、 $-S(O)_{0-2}R_8$ 和 $-C(O)OR_8$ ；其中各 R_8 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 链烯基。

[0581] 优选的式 I 化合物在以下实施例和表 I 中有详细的描述。

[0582] 药理学和实用性

[0583] 本发明的化合物抑制 CB1 的活性并且因此可用于治疗其中 CB1 的活性有助于疾病的病理学和 / 或症状的疾病或病症。本发明还提供了本发明化合物在生产用于治疗其中 CB1 的活性有助于疾病的病理学和 / 或症状的疾病或病症的药物中的用途。CB1 介导的疾病或状态包括但不限于代谢紊乱以及与代谢紊乱有关的状态，包括肥胖、神经性贪食症、强迫性饮食障碍、糖尿病、动脉硬化、高血压、多囊性卵巢综合征、心血管病、骨关节炎、皮肤病、高血压、胰岛素抗性、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、胆石病和睡眠障碍和高脂血状况；或精神障碍诸如物质滥用、精神病、抑郁、焦虑、紧张状态、癫痫、狂躁和精神分裂症；或认知障碍诸如痴呆包括阿耳茨海默氏病、记忆力障碍、短期记忆力损失和注意力缺陷障碍；或神经变性疾病诸如帕金森氏病、脑卒中和颅脑创伤、低血压、与肺功能障碍有关的分解代谢和呼吸机依赖；或心功能障碍包括血管疾病、心肌梗塞、心脏肥大和充血性心力衰竭；或全肺功能障碍、移植排斥、类风湿性关节炎、偏头痛、神经病、多发性硬化、Guillain-Barre 综合征、病毒性脑炎的炎症后遗症、脑血管意外、炎性肠疾病、狼疮、移植物抗宿主病、T- 细胞介导的过敏性疾病、牛皮癣、哮喘、桥本甲状腺炎、Guillain-Barre 综合征、癌症、接触性皮炎、过敏性鼻炎、缺血或再灌注损伤、头部创伤和运动障碍。该化合物还可用于治疗物质滥用障碍，特别是阿片制剂、酒精、大麻和尼古丁滥用，包括戒烟。该化合物还可用于通过抑制过量的食物摄入来治疗饮食障碍以及由此引起的肥胖和相关并发症，包括左心室肥大。该化合物还可用于治疗便秘和慢性假性肠梗阻，以及用于治疗哮喘、骨质疏松和肝硬化。

[0584] 大麻及其衍生物被用于医药和娱乐目的已经数百年了。大麻和大麻粉的主要活性成分已被确认为是 $\Delta 9$ -四氢大麻醇 ($\Delta 9$ -THC)。 $\Delta 9$ -THC 和大麻素家族的其它成员的生物学作用通过被称作 CB1 和 CB2 的两种 G- 蛋白偶联的受体来完成。CB1 受体主要可见于中枢和外周神经系统，在外周器官中也存在少量的 CB1 受体。

[0585] CB2 受体主要见于淋巴组织和细胞。衍生自花生四烯酸的大麻素受体的三种内源性配体已被鉴别出来（花生四烯乙醇胺、2-arachidonoyl 甘油和 2-arachidonyl 甘油醚）。每一种都是具有类似于 $\Delta 9$ -THC 的活性的激动剂，包括镇静、低体温、抑制肠蠕动、抗伤害感受、痛觉缺失、僵直性昏厥、抗呕吐和食欲刺激。

[0586] 在小鼠中破坏了各大麻素受体的基因。CB1 受体敲除的小鼠看上去正常并且能够繁殖。它们对 $\Delta 9$ -THC 的作用具有抗性并且在吗啡的强化特性以及戒断症状的严重性方面表现出很强的下降。它们还显示出减弱的运动活性和痛觉减退。CB2 受体敲除的小鼠同样是健康并且能够繁殖的。它们对于施用 $\Delta 9$ -THC 所引起的中枢神经系统的作用没有抗性。对于免疫细胞的激活有一些影响，表明了 CB2 受体在免疫系统功能中的作用。

[0587] 过度接触 $\Delta 9$ -THC 可导致过度饱食、精神病、低体温、记忆丧失和镇静作用。

[0588] 用 CB1 受体调节剂（诸如 CB1 反相激动剂）治疗哮喘可以得到以下发现的支持：突触前的大麻素 CB1 受体介导了去甲肾上腺素释放的抑制作用。

[0589] 用 CB1 受体调节剂治疗肝硬化可以得到以下发现的支持：CB1 受体调节剂可以逆转在四氯化碳诱导的肝硬化大鼠中所观察到的低血压并且可以降低升高了的肠系膜血流和门脉压。

[0590] 根据以上描述，本发明还提供了在需要所述治疗的个体中预防或治疗以上所述的疾病或病症的方法，该方法包括向所述的个体施用治疗有效量的（参见下面的“给药和药物组合物”）式 I 化合物或其可药用盐。对于以上应用中的任何一种，所需要的剂量将随着给药方式、待治疗的特定状况和所需的效果而变化。

[0591] 给药和药物组合物

[0592] 通常，本发明化合物将通过本领域已知的任何常用的和可接受的方式以治疗有效量单独地或与一种或多种治疗剂组合给药。治疗有效量可根据疾病的严重程度、年龄和个体的相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而在宽范围内变化。一般地，日剂量为约 0.03-2.5mg/kg/ 体重可得到满意的结果。对于较大的哺乳动物例如人而言，所示的日剂量是约 0.5mg- 约 100mg，可方便地以最多每日四次的分开的剂量给药或者以缓释剂型给药。用于口服给药的适当的单位剂型包含约 1-50mg 活性成分。

[0593] 本发明化合物可以药物组合物的形式通过任何常规途径给药，尤其是肠内例如口服给药，例如以片剂或胶囊的形式给药；或非肠道给药，例如以注射溶液或混悬液的形式给药；局部给药，例如以洗剂、凝胶剂、软膏或霜剂的形式给药或以鼻用制剂或栓剂的形式给药。包含游离形式或可药用盐形式的本发明化合物和至少一种可药用载体或稀释剂的药物组合物可按照常规方式通过混合、造粒或包衣方法进行制备。例如，口服组合物可以是包含活性成分和下列组分的片剂或明胶胶囊：a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸；b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐和 / 或聚乙二醇；对于片剂，还可以是 c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和 / 或 e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。可注射的组合物可以是含水的等渗溶液或混悬液，并且栓剂可从脂肪乳液或混悬液制得。该组合物可以是灭菌的和 / 或含有辅助剂诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。另外，它们还可含有其它治疗有益的物质。用于透皮应用的适宜制剂包

括有效量的本发明化合物和载体。载体包括可吸收的可药用溶剂以助于通过宿主的皮肤。例如,透皮装置是含有背衬层、含有化合物以及任选的载体的药物储库、任选的以受控的和预定的速率在长时间内向宿主的皮肤递送化合物的速控屏障、以及用于将所述装置固定在皮肤上的部件的绷带的形式。还可采用基质透皮制剂。用于对例如皮肤和眼睛局部应用的适宜制剂优选是本领域已知的水溶液、软膏、霜剂或凝胶剂。它们可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0594] 本发明化合物可与一种或多种治疗剂组合以治疗有效量给药(药物组合)。例如,与用于治疗以下疾病或病症的其它物质一起可实现协同效果:例如精神病、记忆力障碍、认知障碍、偏头痛、神经病、神经炎性疾病、脑血管意外、头部创伤、焦虑症、紧张状态、癫痫、帕金森氏病、精神分裂症、物质滥用障碍诸如戒烟、骨质疏松、便秘、慢性假性肠梗阻、肝硬化、哮喘、肥胖和其它与过度食物摄取有关的饮食障碍、肥胖等(参见上面的“药理学和实用性”)。当本发明化合物与其它治疗剂一起联合给药时,联合给药化合物的剂量当然将随着所用的共用药物的类型、所用的具体药物、待治疗的状况等等而变化。

[0595] 联合制剂或药物组合物可包含以上所定义的本发明化合物或其可药用盐和至少一种选自下列的活性成分:

[0596] a) 抗-糖尿病剂诸如胰岛素、胰岛素衍生物和拟似物;胰岛素促分泌剂诸如磺酰脲类,例如格列吡嗪、优降糖和亚莫利;促胰岛素磺酰脲受体配体诸如氯茴苯酸类,例如那格列奈和瑞格列奈;胰岛素敏化剂诸如蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B(PTP-1B)抑制剂诸如 PTP-112;GSK3(糖原合成酶激酶-3)抑制剂诸如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445;RXR 配体诸如 GW-0791 和 AGN-194204;钠依赖型葡萄糖协同转运蛋白抑制剂诸如 T-1095;糖原磷酸化酶 A 抑制剂诸如 BAYR3401;双胍类诸如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂诸如阿卡波糖;GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物诸如 Exendin-4 和 GLP-1 拟似物;DPP-IV(二肽基肽酶 IV)抑制剂诸如 DPP728、LAF237(维格列汀(vildagliptin)-WO 00/34241 的实施例 1)、MK-0431、saxagliptin、GSK23A;AGE 阻断剂;噻唑烷酮衍生物(格列酮)诸如吡格列酮、罗格列酮或专利申请 WO 03/043985 所述的作为实施例 4 的化合物 19 的(R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸、非格列酮类 PPAR γ 激动剂例如 GI-262570;二酰基甘油乙酰基转移酶(DGAT)抑制剂诸如公开于 WO 2005044250、WO 2005013907、WO 2004094618 和 WO 2004047755 的抑制剂;

[0597] b) 降血脂剂诸如 3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制剂,例如洛伐他汀和相关化合物诸如公开于 US 4,231,938 的化合物、匹伐他汀、辛伐他汀和相关化合物诸如公开于 US 4,448,784 和 4,450,171 的化合物、普伐他汀和相关化合物诸如公开于 US No. 4,346,227 的化合物、西立伐他汀、美伐他汀和相关化合物诸如公开于 US 3,983,140 的化合物、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和公开于 US5,753,675 的相关的他汀类化合物、立伐他汀(rivastatin)、公开于 US4,613,610 的甲羟戊酸内酯衍生物的吡唑类似物、公开于 PCT 申请 W086/03488 的甲羟戊酸内酯衍生物的茚类似物、公开于 US 4,647,576 的 6-[2-(取代的-吡咯-1-基)-烷基]吡喃-2-酮及其衍生物、Searle's SC-45355(3-取代的戊二酸衍生物)二氯乙酸酯、公开于 PCT 申请 WO 86/07054 的甲羟戊酸内酯的咪唑类似物、公开于 FR 2,596,393 的 3-羧基-2-羟基-丙

烷-膦酸衍生物、公开于 EP 0221025 的 2,3-二取代的吡咯、呋喃和噻吩衍生物、公开于 US 4,686,237 的甲羟戊酸内酯的萘基类似物、诸如公开于 US 4,499,289 的八氢萘类、公开于 EP 0,142,146 A2 的洛伐他汀的酮类似物和公开于 US 5,506,219 和 5,691,322 的喹啉和吡啶衍生物。另外,在 GB 2205837 中公开了适于本文使用的用于抑制 HMG CoA 还原酶的膦化合物;角鲨烯合酶抑制剂;FXR(法呢醇 X 受体)和 LXR(肝脏 X 受体)配体;消胆胺;贝特类;烟酸和阿司匹林;

[0598] c) 抗肥胖剂或食欲调节剂诸如黑皮质素受体 (MC4R) 激动剂、黑色素浓集激素受体 (MCHR) 拮抗剂、生长激素促分泌素受体 (GHSR) 拮抗剂、甘丙肽受体调节剂、阿立新拮抗剂、CCK 激动剂、GLP-1 激动剂和其它胰高血糖素原衍生的肽;NPY1 或 NPY5 拮抗剂、NPY2 和 NPY4 调节剂、促肾上腺皮质激素释放因子激动剂、组胺受体-3 (H3) 调节剂、aP2 抑制剂、PPAR γ 调节剂、PPAR δ 调节剂、乙酰基-CoA 羧化酶 (ACC) 抑制剂、11- β -HSD-1 抑制剂、adipoectin 受体调节剂; β 3 肾上腺素激动剂,诸如 AJ9677 (Takeda/Dainippon)、L750355 (Merck) 或 CP331648 (Pfizer) 或公开于 US 5,541,204、5,770,615、5,491,134、5,776,983 和 5,488,064 的其它已知的 β 3 激动剂、甲状腺受体 β 调节剂诸如公开于 WO 97/21993 (U. Cal SF)、WO 99/00353 (KaroBio) 和 GB98/284425 (KaroBio) 的甲状腺受体配体、公开于 WO2005011655 的 SCD-1 抑制剂、脂酶抑制剂诸如奥利司他或 ATL-962 (Alizyme)、血清素受体激动剂(例如 BVT-933 (Biovitrum))、单胺再摄取抑制剂或释放剂诸如氟苯丙胺、右氟苯丙胺、氟伏沙明、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氯苯丁胺、氯福雷司、邻氯苯丁胺、匹西雷司、西布曲明、右苯异丙胺、苯丁胺、苯基丙醇胺或马咧啉、厌食药诸如托吡酯 (Johnson & Johnson)、CNTF(睫状神经营养因子)/Axokine[®] (Regeneron)、BDNF(脑衍生的神经营养因子)、来普汀和来普汀受体调节剂、苯丁胺、来普汀、溴隐亭、右苯异丙胺、苯异丙胺、氟苯丙胺、右氟苯丙胺、西布曲明、奥利司他、右氟苯丙胺、马咧啉、苯丁胺、苯二甲吗啉、安非拉酮、氟西汀、丁氨苯丙酮、托吡酯、安非拉酮、苄非他明、苯基丙醇胺或依考匹洋、麻黄碱、假麻黄碱;

[0599] d) 抗高血压药诸如袢利尿剂诸如依他尼酸、呋塞米和托塞米;利尿剂诸如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、阿米洛利;血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂诸如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利;Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂诸如地高辛;中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂例如 thiorphan、terteo-thiorphan、SQ29072;ECE 抑制剂例如 SLV306;ACE/NEP 抑制剂诸如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲;血管紧张素 II 拮抗剂诸如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦,特别是缬沙坦;肾素抑制剂诸如阿利吉仑、特拉吉仑、地替吉仑、R0 66-1132、R0-66-1168; β -肾上腺素受体阻滞剂诸如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔;正性肌力药诸如地高辛、多巴酚丁胺和米利酮;钙通道阻滞剂诸如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米;醛固酮受体拮抗剂;醛固酮合酶抑制剂;和双重 ET/AII 拮抗剂,诸如公开于 WO 00/01389 的化合物。

[0600] e) 升高 HDL 的化合物;

[0601] f) 胆固醇吸收调节剂诸如 Zetia[®]和 KT6-971;

[0602] g) Apo-A1 类似物和拟似物;

- [0603] h) 凝血酶抑制剂诸如 Ximelagatran ;
- [0604] i) 醛固酮抑制剂诸如阿那曲唑、法屈唑、依普利酮 ;
- [0605] j) 血小板凝集抑制剂诸如阿司匹林、氯吡格雷硫酸氢盐 ;
- [0606] k) 雌激素、甾酮、选择性雌激素受体调节剂、选择性雄激素受体调节剂 ;
- [0607] l) 化疗剂诸如芳香酶抑制剂例如弗隆、抗雌激素药、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活化剂、烷化剂、抗肿瘤抗代谢物、铂化合物、降低蛋白激酶活性的化合物诸如 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 优选 EP-A-0 564 409 的实施例 21 所述的 Imatinib({N-[5-[4-(4-甲基-哌嗪-1-甲基)-苯甲酰氨基]-2-甲基苯基]-4-(3-吡啶基)-2-嘧啶-胺})或专利申请 W004/005281 的实施例 92 所述的 4-甲基-N-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-三氟甲基-苯基]-3-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺 ; 和
- [0608] m) 与 5-HT₃ 受体相互作用的试剂和 / 或与 5-HT₄ 受体相互作用的试剂, 诸如 US 5510353 的实施例 13 所述的替加色罗、替加色罗马来酸氢盐、西沙比利、西兰司琼 ;
- [0609] n) 用于治疗烟草滥用的试剂、例如尼古丁受体部分激动剂、丁氨苯丙酮 hypochloride(商品名为 Zyban[®]) 和尼古丁替代治疗剂 ;
- [0610] o) 用于治疗勃起功能障碍的试剂, 例如多巴胺能试剂, 诸如阿朴吗啡、ADD/ADHD 试剂 (例如 Ritalin[®]、Strattera[®]、Concerta[®]和 Adderall[®]) ;
- [0611] p) 用于治疗酒精中毒的试剂诸如阿片拮抗剂 (例如纳曲酮 (商品名为 ReVia[®]) 和纳美芬)、双硫仑 (商品名为 Antabuse[®]) 和阿坎酸 (商品名为 Campral[®]))。另外, 也可以共同给药用于减轻酒精戒断症状的试剂, 诸如苯并二氮杂䓬类、 β -阻滞剂、可乐宁、卡马西平、普加巴林和加巴喷丁 (Neurontin[®]) ;
- [0612] q) 可使用的其它试剂包括抗炎剂 (例如 COX-2 抑制剂) ; 抗抑郁药 (例如氟西汀盐酸盐 (Prozac[®])) ; 认知促进剂 (例如多奈哌齐盐酸盐 (Aircept[®]) 和其它乙酰胆碱酯酶抑制剂) ; 神经保护剂 (例如美金刚) ; 抗精神病药 (例如齐拉西酮 (Geodon[®])、利培酮 (Risperdal[®]) 和奥氮平 (Zyprexa[®])) ;
- [0613] 或其所有情况下的可药用盐 ; 和任选的可药用载体。
- [0614] 本发明还提供了药物组合, 例如药盒, 其包含 a) 第一试剂, 它属于本文所公开的游离形式或可药用盐形式的本发明化合物, 和 b) 至少一种共用的试剂。该药盒可以包含用于给药的说明书。
- [0615] 本文所用的术语“共同给药”或“联合给药”等是指包括将所选择的治疗剂施用于单一患者的给药, 并且包括其中的试剂不一定是通过相同的给药途径或在相同的时间给药的给药方案。
- [0616] 本文所用的术语“药物组合”是指通过混合或组合一种以上的活性成分所得到的产品, 并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指将活性成分例如式 I 化合物和共用试剂一起以单一实体或剂量形式同时给药于患者。术语“非固定组合”是指将活性成分例如式 I 化合物和共用试剂以独立的实体同时、并行或依次地给药于同一患者而没有具体时间的限制, 其中所述的给药在患者体内提供了 2 种化合物的治疗有效水平。后者还可应用于鸡尾酒疗法, 例如 3 种或多种活性成分的给药。
- [0617] 制备本发明化合物的方法

[0618] 本发明还包括制备本发明化合物的方法。在所述的反应中,可能需要保护反应性官能团例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基(在终产物中需要的基团)以避免其不需要的参与反应。可按照标准惯例使用常规保护基,例如参见 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley and Sons, 1991。

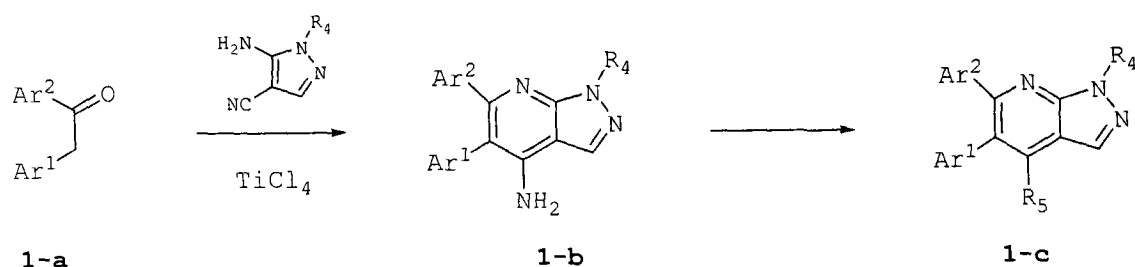
[0619] 在下面的方案中,数种制备本发明化合物的方法是解释性的。本领域技术人员将会意识到,这些方法是代表性的,并且决不包括制备本发明化合物的所有方法。方案中的基团如式 I 所述。

[0620] 方案 1 给出了合成本发明的式 Ib 化合物(其中 R_1 和 R_2 选自任选取代的苯基(例如 Ar^1 和 Ar^2))的解释性说明。1,2-二芳基乙酮 1-a 可利用 M. Wilsterman 等人 WO 03051850 和 G. M. Anstead, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33, 2726 所报道的方法合成。将二芳基乙酮 1-a 与 5-氨基-吡唑-4-甲腈的二氯甲烷溶液一起在 $TiCl_4$ 的存在下在高温($100^\circ C$ - $160^\circ C$, 优选 $160^\circ C$)下加热得到吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基胺 1-b。将化合物 1-b 的 4-氨基通过以下转化方法转化成 R_5 (R_5 可以是卤素、烷氧基等):诸如用亚硝酸叔丁酯或亚硝酸钠在酸性条件下重氮化,然后用适当的亲核试剂处理以得到 1-c。

[0621]

反应方案 1

[0622]



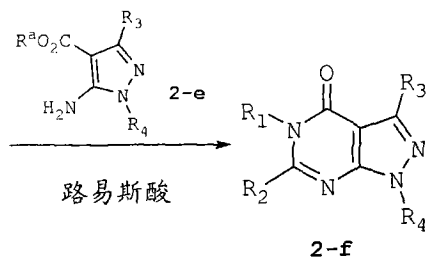
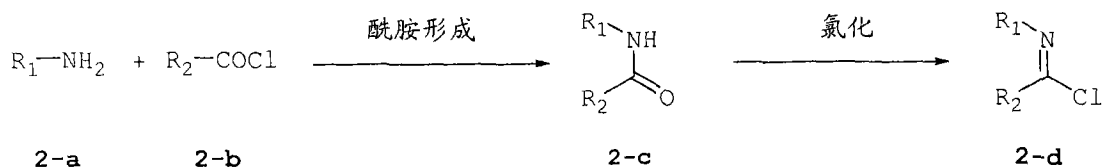
[0623] 本发明所用的 5-氨基-吡唑-4-甲腈按照以下文献所述的方法制得:(a)Peat, A. J. 等人 Bioorg. & Med. Chem. Lett. (2004), 14(9), 2127-2130;(b)Meegalla, S. K. 等人 Bioorg. & Med. Chem. Lett. (2003), 13(22), 4035-4037;(c)Dooley, M. J. 等人 Australian J. Chem. (1989), 42(5), 747-50;(d)Reid, W. 等人 Tetrahedron(1988), 44(23), 7155-62。

[0624] 反应方案 2 给出了合成本发明的式 Ia 化合物的解释性说明。将胺 2-a 与酰氯 2-b(或其相应的羧酸)在标准酰胺形成条件下反应以得到 2-c。将酰胺 2-c 用氯化试剂如亚硫酸氯、草酰氯、磷酰氯等处理以得到 2-d。将亚氨基氯 2-d 与 5-氨基-4-吡唑-甲酸酯 2-e(R^a 是甲基或乙基)在加热下在强路易斯酸(例如 $TiCl_4$)的存在下缩合以得到脒中间体,将该中间体原位环化成 1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 2-f。酰胺偶联反应在标准条件诸如 (1)M. Bodanszky 等人“The Practice of Peptide Synthesis”, Springer-Verlag 2nded. 1994;(2)A. R. Chamberlin, Chem. Rev. 1997, 97, 2243-66 所述的条件下进行。

[0625]

反应方案 2

[0626]



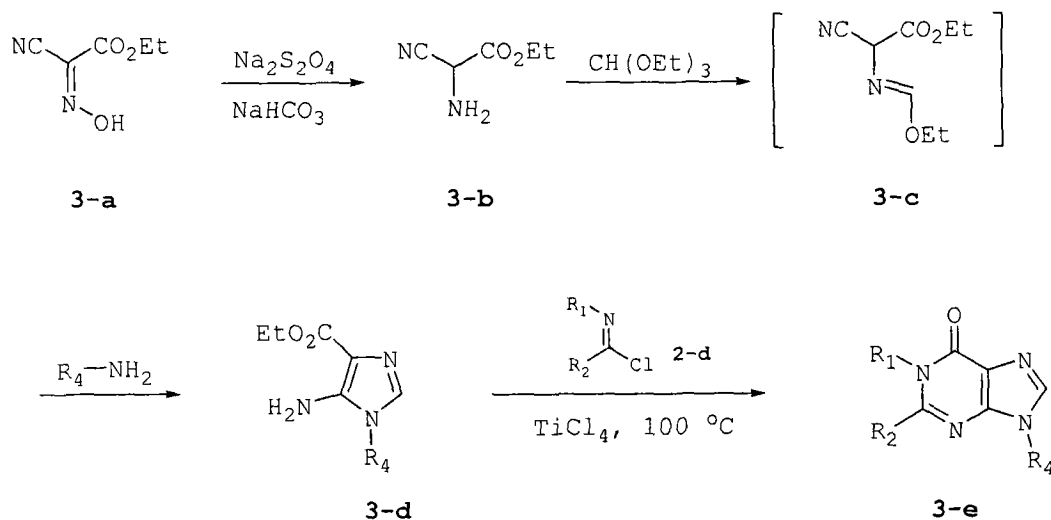
[0627] 本发明所用的 5-氨基-4-吡唑-甲酸酯按照以下文献所述的方法合成：(a) Abass, M. Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements (2003), 178(7), 1413-1432; (b) Beck, James R. 等人 J. Heterocyclic Chem. (1987), 24(3), 693-5; (c) Sunder, S. 等人 J. Heterocyclic Chem. (1980), 17(7), 1527-9; (d) Beck, James R. 等人 J. Heterocyclic Chem. (1988), 25(3), 955-8; (e) Ryckmans, T. 等人 Tetrahedron (1997), 53(5), 1729-1734; (f) Organ, Michael G. 等人 J. Combi. Chem. (2003), 5(2), 118-124; (g) Kopp, M. 等人 J. Heterocyclic Chem. (2001), 38(5), 1045-1050。

[0628] 反应方案 3 给出了合成本发明的式 Ic 化合物的解释性说明。将氰基乙醛酸乙酯-2-肟 3-a 按照前述文献 (De Meester 等人 Heterocycl. Chem. 1987, 24, 441) 所述的方法还原成 2-氰基甘氨酸乙酯 3-b。然后将胺 3-b 与原甲酸三乙酯缩合。不经纯化，将形成的氰基 [(1-乙氧基亚甲基) 氨基] 乙酸酯 3-c 直接用胺 R_4NH_2 处理以得到 5-氨基-1H-咪唑-4-甲酸酯 3-d。化合物 3-d 的合成还记载于 (a) Collins, M. 等人 Inorg. Chem. Commun. 2000, 3, 453; (b) Herr, R. 等人 J. Org. Chem. 2002, 67(1), 188-193; (c) Suwinski, J. 等人 Eur. J. Org. Chem. 2003, (6), 1080-1084 中。将 5-氨基-1H-咪唑-4-甲酸酯 3-d 通过方案 2 所述的方法转化成 1,9-二氢-嘌呤-6-酮 3-e。

[0629]

反应方案 3

[0630]

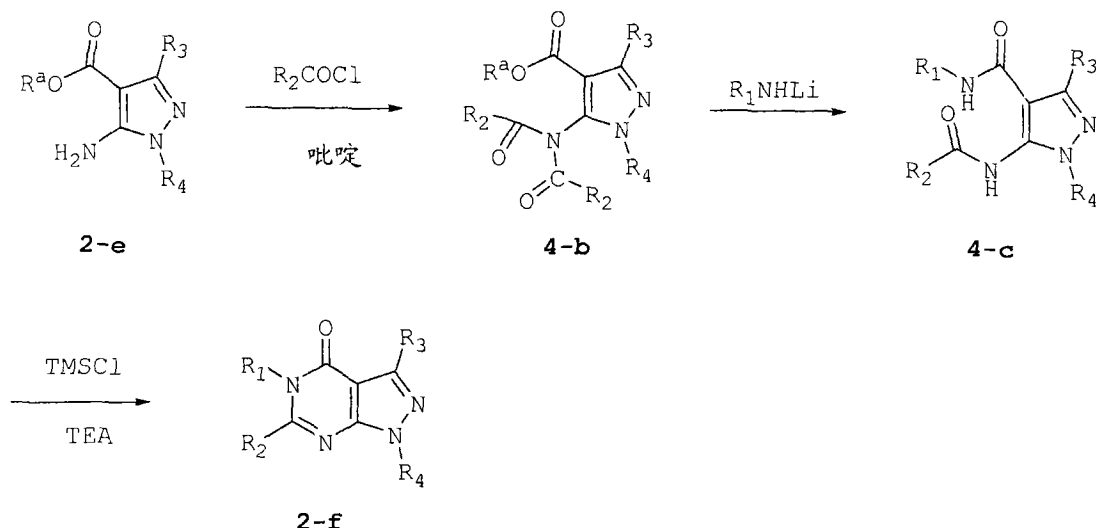


[0631] 本发明的式 Ia 化合物还可通过反应方案 4 所给出的方法制得。将 5-氨基-吡唑-4-甲酸酯 2-e 与酰氯 $R_2(C=O)Cl$ 反应得到 N,N'-二酰化的中间体 4-b,然后将该中间体用过量的氯化锂 R_1NHLi 处理以形成中间体 4-c (R^a 是甲基或乙基)。4-c 在用三甲基甲硅烷基氯和三乙胺处理下的环闭合得到 1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 2-f。类似于本文所用的增环步骤的方法在 Miyata, K. 等人 US 5,922,866 中有所描述。将化合物 4-c 转化成化合物 2-f 的其它方法记载于 (a) Brzozowski Z. 等人 J. Med. Chem. (2002), 45(2), 430-37; (b) Zaher, H. A. 等人 Indian J. Chem. (1974), 12(11), 1212-15 中。

[0632]

反应方案 4

[0633]

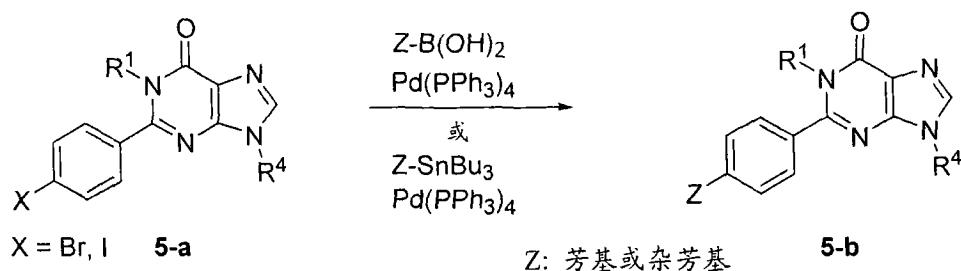


[0634] 反应方案 5 解释说明了二-芳基或杂芳基-苯基衍生物的制备。在标准的 Suzuki 或 Stille 偶联条件下,将溴(或碘)取代的 1,9-二氢-嘌呤-6-酮 5-a 与适当的硼酸或锡烷偶联以形成嘌呤酮衍生物 5-b。

[0635]

反应方案 5

[0636]

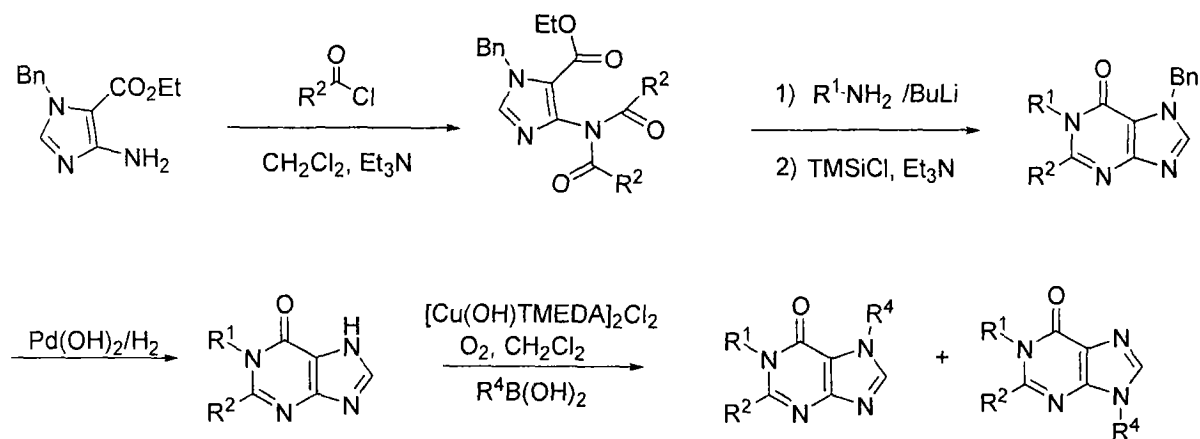


[0637] 反应方案 6 描述了通过 J. Collman's 实验室开发的芳基硼酸与咪唑的改良的铜复合物催化的交叉偶联反应合成具有各种芳基或杂芳基 R^4 的化合物(参见 Org. Lett. 2000, 2, 1233.)。该合成所需的原料 4-氨基-1-苄基咪唑甲酸乙酯可很容易地从可购买的 N-苄基甘氨酸乙酯大规模地制得(参见 Synthesis 1995, 855)。

[0638]

反应方案 6

[0639]



[0640] 以下实施例给出了合成本发明化合物的详细描述。

[0641] 制备本发明化合物的其它方法

[0642] 本发明化合物可以以可药用酸加成盐的形式通过将游离碱形式的化合物与可药用的无机或有机酸反应来制得。另外，本发明化合物的可药用碱加成盐可通过将游离酸形式的化合物与可药用的无机或有机碱反应来制得。另外，本发明化合物的盐形式可利用原料或中间体的盐来制得。

[0643] 本发明化合物的游离酸或游离碱形式可分别从相应的碱加成盐或酸加成盐形式制得。例如本发明的酸加成盐形成的化合物可通过用适当的碱（例如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等）处理而转化成相应的游离碱。本发明的碱加成盐形式的化合物可通过用适当的酸（例如盐酸等）处理而转化成相应的游离酸。

[0644] 本发明的非氧化形式的化合物可以从本发明化合物的 N-氧化物通过用还原剂（例如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠等）在适当的惰性有机溶剂（例如乙腈、乙醇、含水二恶烷等）中于 0–80℃ 下处理来制得。

[0645] 本发明化合物的前药衍生物可通过本领域普通技术人员已知的方法（例如，对于更进一步的细节，可参见 Saulnier 等人., (1994), Bioorganic 和 Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985）制得。例如，适当的前药可通过将本发明的未衍生化的化合物与适当的氨基甲酰化剂（例如 1,1- 酰氧基烷基 carbanochloridate、碳酸对硝基苯基酯等）反应来制得。

[0646] 本发明化合物的保护的衍生物可通过本领域普通技术人员已知的方法制得。可用于保护基的产生及其除去的详细描述可参见 T. W. Greene, “Protecting Groups in Organic Chemistry”, 第 3 版, John Wiley 和 Sons, Inc., 1999。

[0647] 本发明化合物可方便地在本发明的方法中以溶剂化物（例如水合物）的形式制得或形成。本发明化合物的水合物可方便地通过用含水 / 有机溶剂混合物、利用有机溶剂诸如二恶英、四氢呋喃或甲醇重结晶制得。

[0648] 本发明化合物可以它们的单独的立体异构体的形式通过以下方法制得：将该化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物，分离出非对映体并回收光学纯异构体。虽然对映体的拆分可利用本发明化合物的共价非对映体衍生物，但优选可分离的复合物（例如结晶非对映体盐）。非对映体具有不同的物理性质（例如熔点、沸点、溶解度、反应性等），并且可很容易地通过利用这些不同点而分离。非对映体可通过色谱或优选通过基于溶解度差别的分离 / 拆分技术进行分离。然后将光学纯对映体与拆分

剂一起通过任何不会导致外消旋作用的实用方法进行回收。可用于从其外消旋混合物中拆分出化合物的立体异构体的拆分技术的更详细描述可参见 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981。

[0649] 总之, 式 I 化合物可通过以下所述的方法制得, 该方法包括:

[0650] (a) 反应方案 1、2、3、4、5 或 6 的方法; 然后

[0651] (b) 任选地将本发明化合物转化成可药用盐;

[0652] (c) 任选地将本发明化合物的盐形式转化成非盐的形式;

[0653] (d) 任选地将本发明化合物的非氧化形式转化成可药用的 N-氧化物;

[0654] (e) 任选地将本发明化合物的 N-氧化物形式转化成其非氧化形式;

[0655] (f) 任选地从异构体混合物中拆分出本发明化合物的单独的异构体;

[0656] (g) 任选地将本发明的非衍生化的化合物转化成可药用的前药衍生物; 和

[0657] (h) 任选地将本发明化合物的前药衍生物转化成其非衍生化的形式。

[0658] 当没有具体描述原料的制备时, 该化合物是已知的或可按照类似于本领域已知的或以下实施例所公开的方法制得。

[0659] 本领域技术人员将会意识到, 上述转化方法仅仅是用于制备本发明化合物的方法的代表, 并且可类似地使用其它的已知方法。

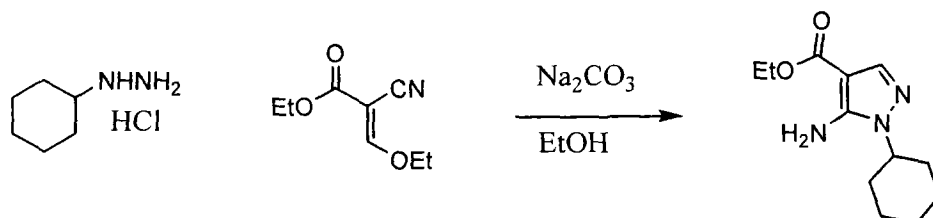
[0660] 实施例

[0661] 通过下面的中间体 (参考例) 和解释说明本发明化合物的制备的实施例进一步举例说明本发明, 但本发明并不限于此。

[0662] 参考例 1

[0663] 5-氨基-1-环己基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备

[0664]

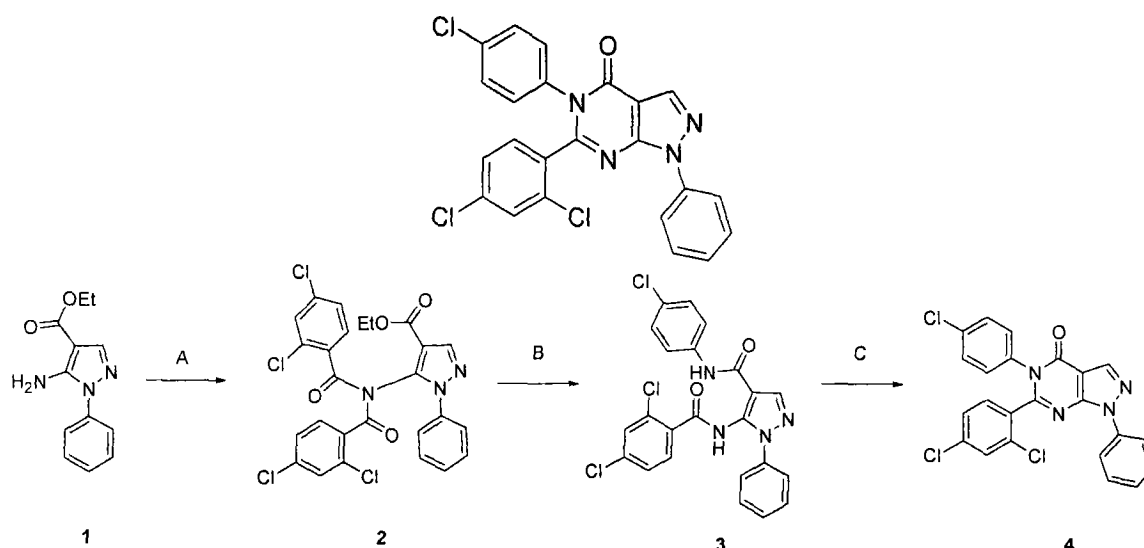


[0665] 向圆底烧瓶中加入环己基-肼盐酸盐 (4.5g, 30mmol)、2-氰基-3-乙氧基-丙烯酸乙酯 (5.1g, 30mmol)、碳酸氢钠 (2.6g, 30.9mmol) 和 40mL 乙醇。将该混合物在 80℃ 下加热 1 小时, 冷却至室温并浓缩。将残余物溶于氯仿并用水洗涤, 用硫酸钠干燥。除去溶剂后, 将固体用乙酸乙酯重结晶; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (1H, s), 4.77 (2H, brs), 4.05 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.50 (1H, m), 1.61-1.71 (6H, m), 1.50 (1H, m), 1.02-1.21 (3H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)。

[0666] 实施例 1

[0667] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并-[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0668]



[0669] 步骤 A:将可购买的 5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (1, 2.31g, 10mmol) 加入到烧瓶中并加入 10mL 干燥的吡啶。将 2,4-二氯-苯甲酰氯 (4.18g, 20.0mmol) 通过注射器加入到搅拌中的反应混合物中。将反应液加热回流 3 小时。将形成的浆液倒入 500mL 1M HCl 中并将粗产物用 2×200mL DCM 萃取。将有机层用 100mL 1M HCl 洗涤,然后用 300mL 饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物用加入最小量的二氯甲烷的热己烷重结晶得到 2:LC/MS 实测值:578.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0670] 步骤 B:将 4-氯-苯胺 (663mg, 5.2mmol) 加入到用隔片密封、配备有油起泡器并用干燥氮气净化的三颈烧瓶中。在惰性气氛下通过注射器加入无水 THF (20mL)。将胺用 n-Bu-Li (2.5M, 2.07mL, 5.2mmol) 在室温下脱质子。将反应液搅拌 10 分钟,然后在氮气的净化下加入固体状的 5-[二-(2,4-二氯-苯甲酰基)-氨基]-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (2,500mg, 0.866mmol)。将形成的反应混合物搅拌 30 分钟并通过倒入饱和氯化铵水溶液中而终止反应。将粗产物用 100mL 乙酸乙酯萃取,用 1M HCl、盐水洗涤,然后用 MgSO_4 干燥。将有机层过滤并浓缩至干。将黑色粗产物用热 DCM 重结晶得到黄色结晶 3: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 10.7 (s, 1H), 10.1 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.73 (s, br, 1H), 7.66-7.53 (m, 6H), 7.5-7.46 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H)。LC/MS 实测值:485.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

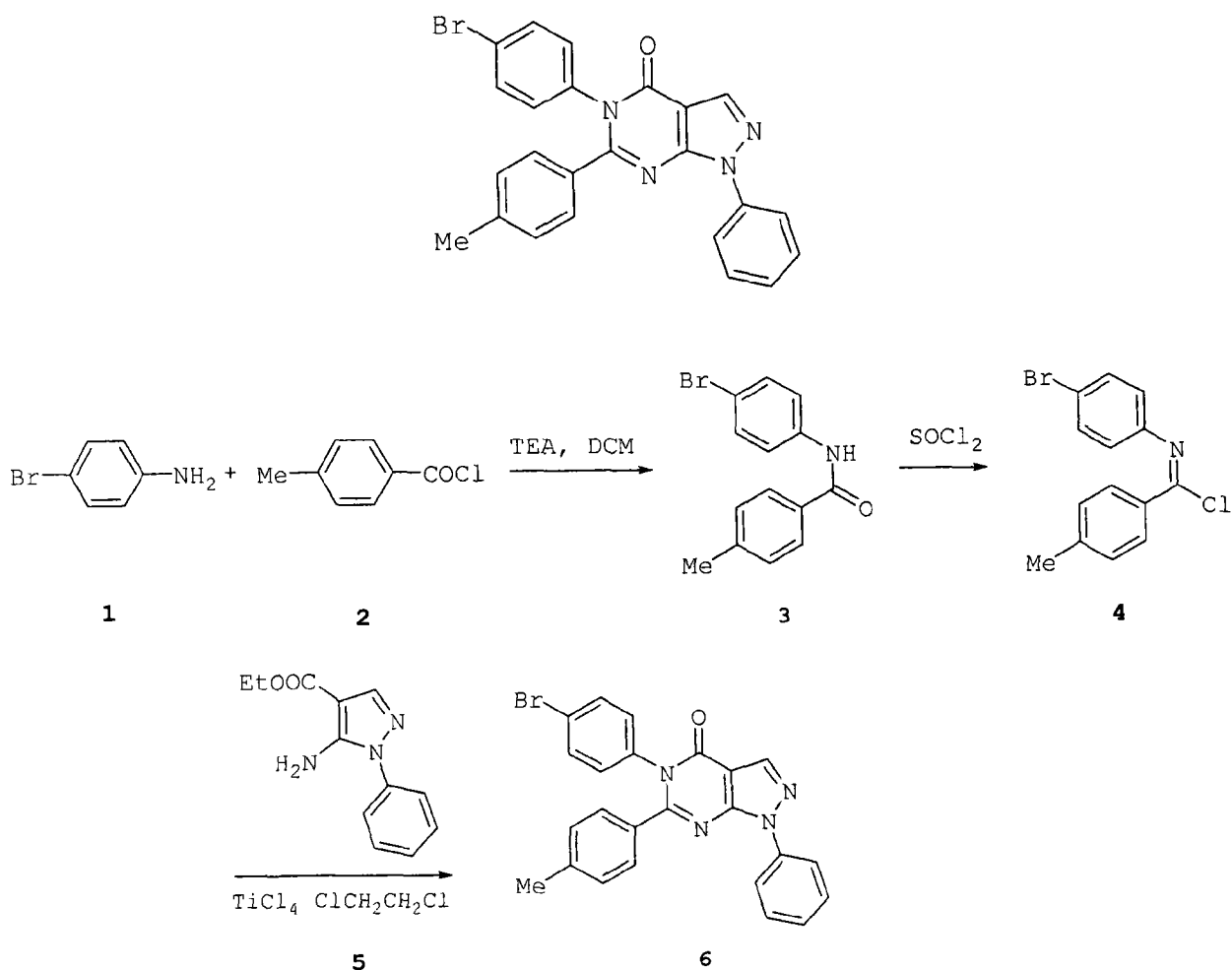
[0671] 步骤 C:将 5-(2,4-二氯-苯甲酰基氨基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸 (4-氯-苯基)-酰胺 (3, 1.1g, 2.26mmol) 置于其中装有 12mL 干燥 TEA 和 5mL 新蒸馏的 TMSCl 的大微波试管中。将该试管密封,将形成的浆液在 100℃ 下在油浴中加热过夜。将反应混合物用 500mL 1M HCl 终止反应并将产物用 2×200mL DCM 萃取。将有机层用 100mL HCl、300mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 300mL 盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化得到 1.0g 白色固体状的 4: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.3-7.28 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04-7.0 (m, 1H); LC/MS 实测值:469.0 ($\text{M}+1/z$)。

[0672]

实施例 2

[0673] 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0674]



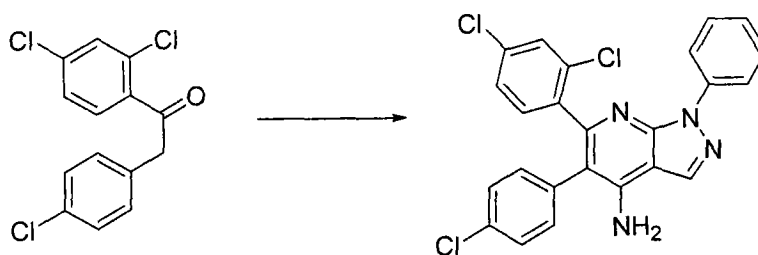
[0675] 向 4-溴苯胺 (1, 60.0mg, 0.35mmol) 的二氯甲烷 (1.5mL) 溶液中加入对甲苯甲酰氯 (2, 46.1 μ L, 0.35mmol) 和 TEA (97.2 μ L, 0.70mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟得到 N-(4-溴-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺 (3)。除去溶剂后, 不经进一步纯化, 向 3 中加入亚硫酰氯 (0.5mL) 并将该混合物在 80°C 下加热 1 小时, 然后真空除去亚硫酰氯得到亚氨基氯化物 4。不经进一步纯化, 将粗产物 4 溶于二氯乙烷 (1.0mL) 并加入 5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯 (5, 96.8mg, 0.42mmol) 和 TiCl₄ (153.0 μ L, 1.40mmol)。将反应混合物在 160°C 下在微波中加热 20 分钟, 冷却, 用二氯乙烷 (5mL) 稀释并用 H₂O (5mL) 终止反应。分成两层。将水层用二氯乙烷萃取。将合并的二氯乙烷层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 然后通过硅胶色谱和反相 HPLC 纯化得到 5-(4-溴-苯基)-1-苯基-6-对甲苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮, 为白色固体状产物: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 2.32 (s, 3H); C₂₄H₁₇BrN₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 457.1, 实测值 457.1。

[0676]

实施例 3

[0677] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基胺

[0678]



[0679] 将 2-(4-氯-苯基)-1-(2,4-二氯-苯基)-乙酮 (300mg, 0.99mmol) 的二氯乙烷 (3mL) 溶液在室温下搅拌的同时滴加 TiCl_4 (311mg, 1.64mmol)。加入后, 将该混合物在室温下搅拌 5 分钟并滴加 5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲腈 (150mg, 0.815mmol) 的二氯乙烷 (3mL) 溶液。加入后, 将该混合物在 125°C 下加热 5 小时。冷却后, 将该混合物倒入冰冷的饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 和 EtOAc (30mL) 的混合物中。将形成的沉淀物通过硅藻土过滤并用 EtOAc ($2 \times 10\text{mL}$) 洗涤。将滤液用 EtOAc ($3 \times 15\text{mL}$) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO_4)。滤出干燥剂后, 将滤液浓缩, 然后通过柱色谱 (硅胶, $0\% \sim 40\% \text{EtOAc/己烷}$) 纯化得到浅黄色固体状标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基胺: $^1\text{H NMR}(\text{MeOD}) \delta$ (ppm) 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.12-7.25 (m, 4H); $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 465.0, 实测值 465.2。

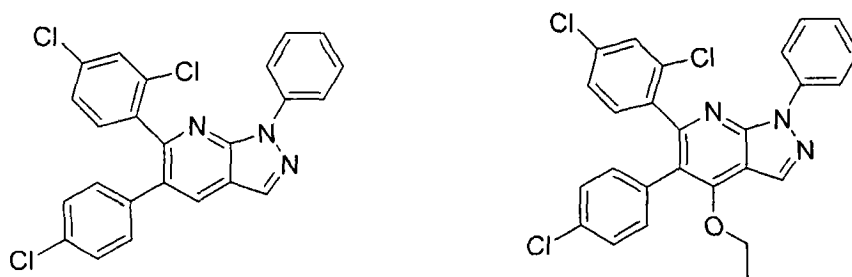
[0680]

实施例 4 和 5

[0681] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶; 和

[0682] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-乙氧基-1-苯基-1H-吡唑并-[3,4-b] 吡啶

[0683]



[0684] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基胺 (10mg, 0.022mol) 的 EtOH (1mL) 溶液用亚硝酸叔丁酯 (23mg, 0.22mol) 处理并在 80°C 下加热 16 小时。冷却至室温后, 将该混合物浓缩并通过制备型薄层色谱纯化得到 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 (实施例 4), 并且还得到副产物形式的 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-乙氧基-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 (实施例 5)。实施例 4: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.35 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.11 (d, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 450.0, 实测值 450.2。实施例 5: $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ (ppm) 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.05-7.14 (m, 4H), 4.68 (q, 2H), 1.42 (t, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 494.1, 实测值 494.2。

[0685]

实施例 6 和 7

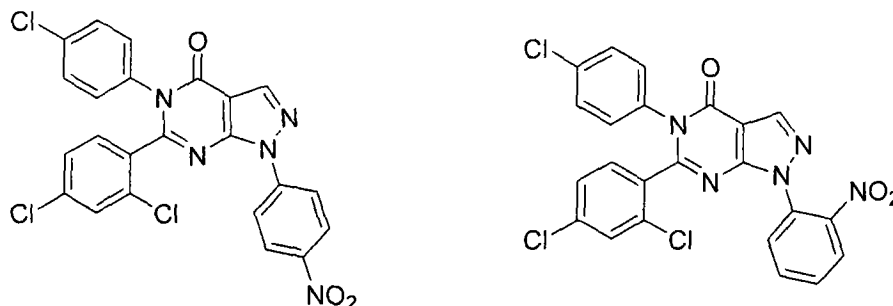
[0686] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]

[0687] 嘧啶-4-酮;和

[0688] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并-[3,4-d]

[0689] 嘧啶-4-酮

[0690]



[0691] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (50mg, 0.104mmol) 溶于 5mL 乙酸酐。在 2 分钟内滴加浓硝酸 (300 μ L)。将反应混合物搅拌 15 分钟后, 除去挥发物并将形成的粗产物通过柱色谱纯化得到 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮和 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。

[0692] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.33-7.19 (m, 4H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H); LC/MS 实测值: 512.0 ($M+1/z$);

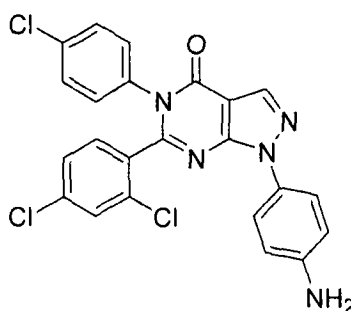
[0693] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.42 (d, J = 9.1Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.1Hz, 2H), 7.3-7.11 (m, 6H), 7.01-6.95 (m, 1H); LC/MS 实测值: 512.1 ($M+1/z$)。

[0694] 实施例 8

[0695] 1-(4-氨基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并-

[0696] [3,4-d]嘧啶-4-酮

[0697]



[0698] 1-(4-氨基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并

[3,4-d] 嘧啶 -4- 酮通过将 5-(4- 氯 - 苯基)-6-(2,4- 二氯 - 苯基)-3- 硝基 -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (100mg, 0.194mmol) 溶于 20mL 9 : 1 二恶烷 / 水来制备。将该溶液脱气并在氮气下加入 11mg PtO₂。将该浆液再次脱气并置于球囊压力下的氢气氛围中。将反应混合物搅拌 4 小时, 脱气, 过滤并浓缩。将粗产物通过反相 HPLC 纯化得到标题化合物: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.08 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 7.13 (dd, J = 8.36, 2Hz, 1H), 7.1-7.05 (m, 1H), 6.6 (d, J = 8.8Hz, 2H); LC/MS 实测值: 482.0 (M+1/z)。

[0699]

实施例 9

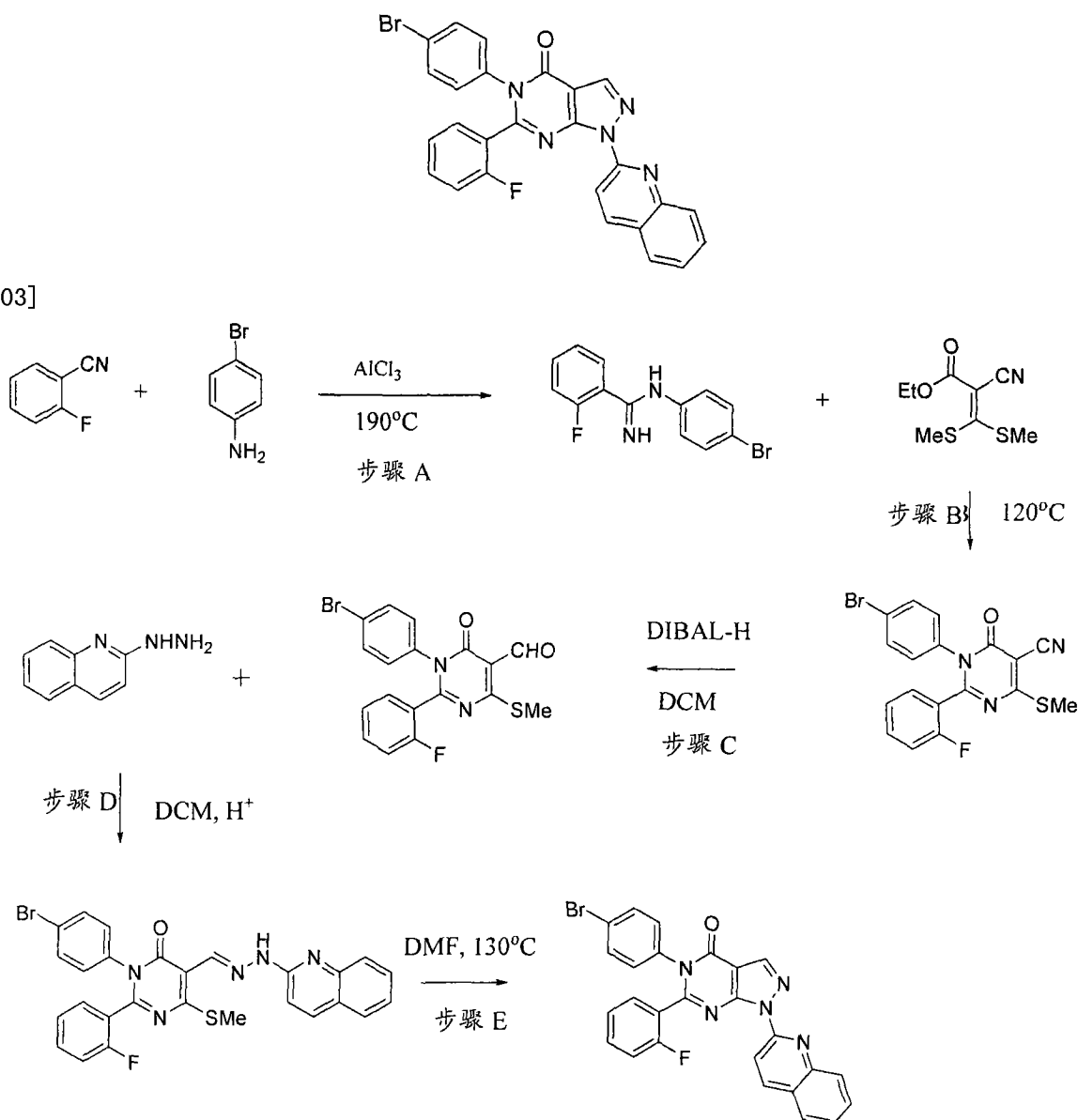
[0700] 5-(4- 溴 - 苯基)-6-(2- 氟 - 苯基)-1- 喹啉 -2- 基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 -

[0701]

[3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[0702]

[0703]



[0704] 步骤 A :N-(4- 溴 - 苯基)-2- 氟 - 苄腈的合成。将 2- 氟苄腈 (5.00g, 41.3mmol) 和 4- 溴 - 苯胺 (7.20g, 41.8mmol) 置于 150mL 圆底烧瓶中。向该搅拌着的混合物中加入 AlCl₃ (5.6g, 41.5mmol)。将该混合物在 190 °C 下加热 4 小时并冷却至 50 °C。加入

EtOAc(100mL) 并将该混合物用 20% NaOH 溶液中和至 pH ~ 8。分离出有机层并用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥。除去溶剂得到粗产物,将该粗产物用乙酸乙酯重结晶:¹HNMR(CDCl₃): δ 7.98(1H, br), 7.33(4H, m), 7.15(1H, t, J = 6.8Hz), 7.04(1H, dd, J = 8.4, 12.0Hz), 6.76(1H, d, J = 8.0Hz), 5.06(1H, br)。

[0705] 步骤 B: 1-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-4-甲硫基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-5-甲腈的合成。将 N-(4-溴-苯基)-2-氟-苄胺 (4.00g, 13.7mmol) 和 2-氰基-3,3-二-甲硫基-丙烯酸乙酯 (2.50g, 12.3mmol) 在反应试管中混合。将该混合物在 130℃ 下加热 2.5 小时并冷却至室温。加入乙酸乙酯 (50mL) 并将该混合物搅拌 5 分钟。过滤后,得到纯产物 (4.1g)。将溶剂浓缩,将残余物通过硅胶纯化:¹HNMR(CDCl₃): δ 7.34(2H, d, J = 8.8Hz), 7.28-7.32(1H, m), 7.26(1H, dt, J = 1.6, 6.8Hz), 7.08(1H, dt, J = 0.8, 6.8Hz), 6.91(2H, dd, J = 1.2, 8.4Hz), 6.85(1H, dt, J = 0.8, 8.8Hz), 2.56(3H, s)。

[0706] 步骤 C: 3-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-6-甲硫基-5-(喹啉-2-基-亚胍基甲基)-3H-嘧啶-4-酮的合成。向干燥的圆底烧瓶中加入 1-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-4-甲硫基-6-氧代-1,6-二氢-嘧啶-5-甲腈 (2.0g, 4.8mmol)。向该烧瓶中加入 15mL 二氯甲烷。将溶液冷却至 -20℃。在 5 分钟内缓慢加入 DIBAL-H 溶液 (6.5mL, 1M 的二氯甲烷溶液)。将形成的溶液在该温度下搅拌 2 小时,升温至室温并继续搅拌 1 小时。将反应混合物在冰浴中冷却并用水终止反应。将混合物用二氯甲烷萃取,将萃取液合并,用水洗涤并用硫酸钠干燥。除去溶剂后,将残余物通过硅胶纯化。

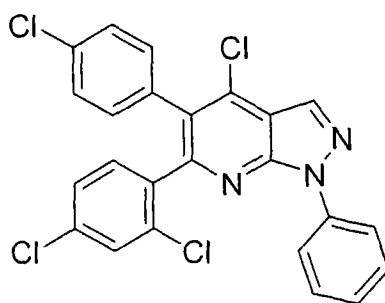
[0707] 步骤 D 和 E: 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-喹啉-2-基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮的合成。向反应试管中加入 3-(4-溴-苯基)-2-(2-氟-苯基)-6-甲硫基-5-(喹啉-2-基-亚胍基甲基)-3H-嘧啶-4-酮 (20mg, 0.05mmol)、喹啉-2-基-胍 (7.5mg, 0.05mmol)、二氯甲烷 (1mL) 和催化量的对甲苯磺酸。将该溶液在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂并加入 DMF (0.5mL)。将该混合物在 130℃ 下加热 6 小时并通过制备型 LC-MS 纯化:¹HNMR(CDCl₃): δ 8.41(1H, s), 8.32(1H, d, J = 8.8Hz), 8.25(1H, d, J = 8.8Hz), 8.16(1H, d, J = 8.8Hz), 7.79(1H, d, J = 8.4Hz), 7.68(1H, dt, J = 1.2, 8.4Hz), 7.51(1H, t, J = 8.0Hz), 7.66(2H, d, J = 8.8Hz), 7.25-7.32(2H, m), 7.08(1H, dt, J = 0.8, 6.8Hz), 6.99(2H, d, J = 6.8Hz), 6.85(1H, t, J = 9.2Hz)。

[0708]

实施例 68

[0709] 4-氯-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶

[0710]



[0711] 向 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基胺 (16mg, 0.034mmol) 的 CH₃CN (0.4mL) 溶液中加入浓 HCl (0.8mL)。将 NaNO₂ (20mg,

0.29mmol) 于 0℃ 下加入到该混合物中。加入后, 将该混合物升温至室温并搅拌 24 小时。然后将该混合物通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液中和至 $\text{pH} \sim 7$ 并用 EtOAc ($3 \times 3\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层浓缩并通过制备型薄层色谱纯化得到白色固体状标题化合物 (4mg, 24 %)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.28(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.27-7.37(m, 2H), 7.24-7.26(m, 2H), 7.07-7.16(m, 4H); HPLC-MS 计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{Cl}_4\text{N}_3$ ($\text{M}+1^+$): 484.0, 实测值: 484.1。

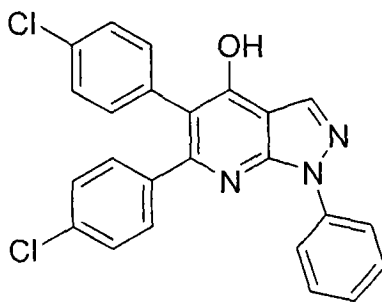
[0712]

实施例 69

[0713]

5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-醇

[0714]



[0715] 将 1,2-二-(4-氯-苯基)-乙酮 (100mg, 0.38mmol) 的二氯乙烷 (1mL) 溶液在室温下搅拌的同时滴加 TiCl_4 (143mg, 0.75mmol)。加入后, 将该混合物在室温下搅拌 5 分钟并滴加 5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (97mg, 0.42mmol) 的二氯乙烷 (1mL) 溶液。加入后, 将该混合物在 125℃ 下加热 5 小时。混合物冷却后, 将其倒入冰冷的 NaHCO_3 水溶液 (15mL) 和 EtOAc (15mL) 的混合物中。将形成的混合物通过硅藻土过滤以除去沉淀物并用 EtOAc ($2 \times 5\text{mL}$) 洗涤。将滤液用 EtOAc ($3 \times 5\text{mL}$) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO_4)。滤出干燥剂后, 将滤液浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到浅黄色固体状标题化合物 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-醇 (55mg, 31 %)。 ^1H NMR(MeOD) δ (ppm) 8.37(s, 1H), 8.23(d, 2H), 7.53(t, 2H), 7.34(t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.15(d, 2H); $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 432.1, 实测值: 432.2。

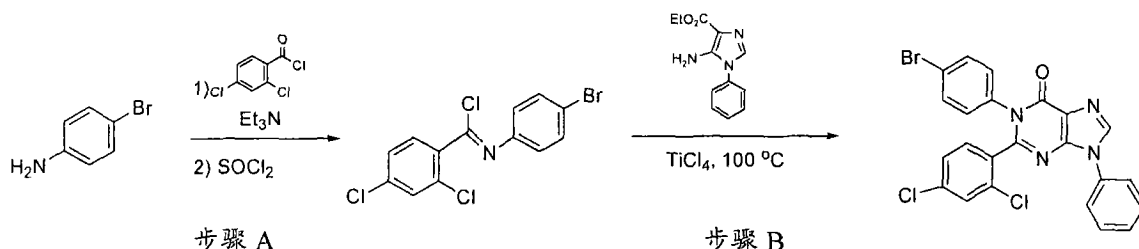
[0716]

实施例 74

[0717]

1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0718]



[0719] 步骤 A. N-(4-溴-苯基)-2,4-二氯-亚氨基苄基氯的合成。

[0720] 向 4-溴苯胺 (0.50g, 2.9mmol) 和 2,4-二氯苯甲酰氯 (0.41mL, 2.9mmol) 的二氯甲烷溶液中加入三乙基胺 (0.49mL, 3.49mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 除去溶剂并将残余物溶于 2mL 亚硫酸氯。将反应混合物在 80℃ 下加热 1 小时并浓缩。产物不经进一步纯化即可下下一步骤。

[0721] 5-氨基-1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯的合成。

[0722] 将氨基-氰基-乙酸乙酯 (1.64g, 12.8mmol) 和原甲酸三乙酯 (2.13mL, 12.8mmol) 的乙腈溶液加热回流 45 分钟。将反应混合物冷却至室温后加入苯胺 (1.17mL, 12.8mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜后, 固体沉淀析出。过滤得到白色固体状产物 (两步收率 59%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.59(m, 3H), 7.53(d, 2H), 7.21(s, 1H), 5.04(b, 2H), 4.41(q, 2H), 1.45(t, 3H); m/z 232.1 (M+1)。

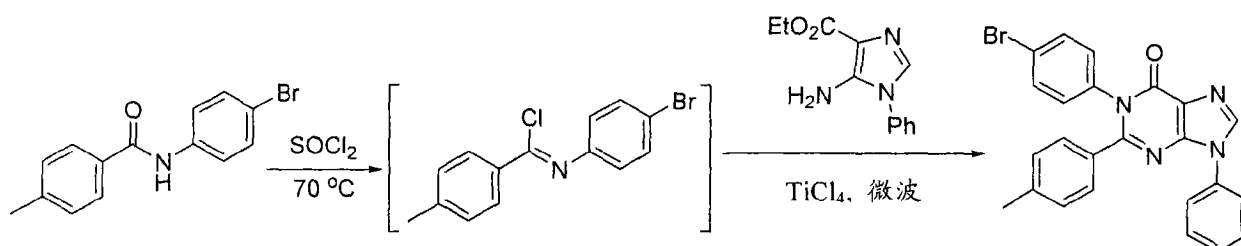
[0723] 步骤 B. 1-(4-溴-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮的合成

[0724] 向 N-(4-溴-苯基)-2,4-二氯-亚氨基苄基氯 (0.22mmol) 和 5-氨基-1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (65mg, 0.27mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液中于室温下滴加四氯化钛 (98 μL, 0.89mmol)。加入完成后, 将反应混合物在 120℃ 下加热 18 小时。用水终止反应后, 将水层用乙酸乙酯萃取。将有机溶剂合并, 然后用硫酸镁干燥。过滤并浓缩得到粗产物, 将其通过柱色谱纯化得到白色固体状产物 (41mg, 三步收率 36%)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.04(s, 1H), 7.58(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.38(m, 3H), 7.22(d, 1H), 7.15(b, 1H), 7.07(m, 2H), 6.91(b, 1H); C₂₃H₁₃BrCl₂N₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 511.0, 实测值 511.0。

[0725] 实施例 77

[0726] 1-(4-溴-苯基)-2-(4-甲基-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

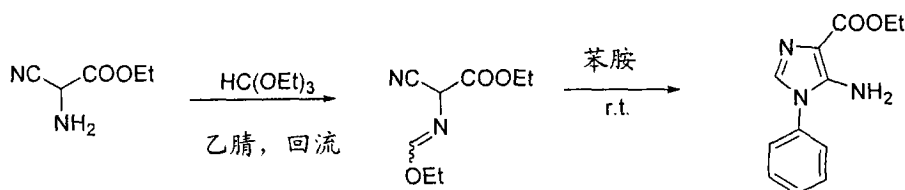
[0727]



[0728] 向 N-(4-溴-苯基)-4-甲基-亚氨基苄基氯 (其从 4-溴苯胺 (29.2mg, 0.17mmol) 和 4-甲基苯甲酰氯 (22.5 μL, 0.17mmol) 制得) 和 5-氨基-1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (50mg, 0.20mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液中于室温下滴加四氯化钛 (75 μL, 0.68mmol)。加入后, 将反应混合物在微波反应器上于 170℃ 下加热 30 分钟。用水终止反应, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机溶剂合并, 然后用硫酸镁干燥。过滤, 浓缩, 然后通过色谱纯化得到白色固体状产物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.12(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.55(t, 2H), 7.45(m, 3H), 7.15(d, 2H), 7.03(m, 4H); C₂₄H₁₇BrN₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 457.0, 实测值 457.0。

[0729] 以上所用的 5-氨基-1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯按照以下所述的方法制得。

[0730]



[0731] 将氨基-氰基-乙酸乙酯 (1.64g, 12.8mmol) 和原甲酸三乙酯 (2.13mL, 12.8mmol) 的乙腈溶液加热回流 45 分钟。冷却至室温后, 加入苯胺 (1.17mL, 12.8mmol)。在室温下搅拌过夜, 固体沉淀析出。过滤得到白色固体状产物 (两步收率 59%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.59(m,

3H), 7.53 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.04 (b, 2H), 4.41 (q, 2H), 1.45 (t, 3H); m/z 232.1 (M+1)。

[0732] 所用的 N-(4-溴-苯基)-4-甲基-亚氨基苄基氯通过以下方法制得。向 4-溴苯胺 (29.2mg, 0.17mmol) 和 4-甲基苯甲酰氯 (22.5 μ L, 0.17mmol) 的二氯甲烷溶液中加入三乙胺 (28 μ L, 0.20mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后除去溶剂。向残余物中加入 0.5mL 亚硫酸氯。将反应混合物在 80°C 下加热 1 小时, 浓缩。将产物用于下一步骤的反应。

[0733]

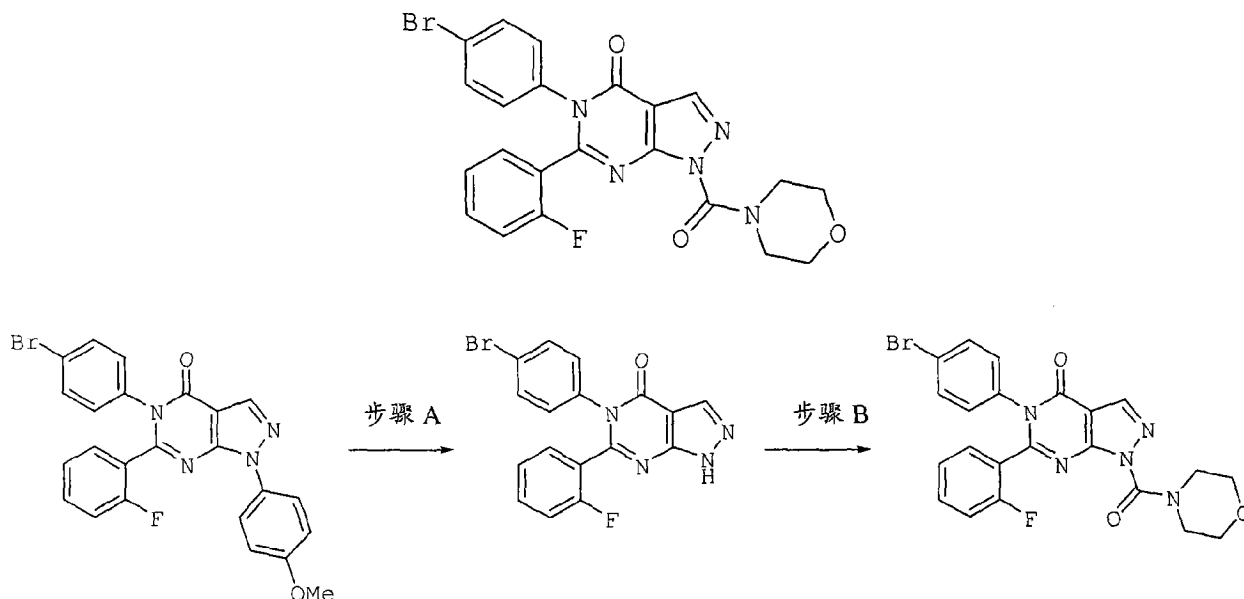
实施例 79

[0734] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(吗啉-4-羰基)-1,5-二氢-吡唑并

[0735]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0736]



[0737] 步骤 A: 向 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (208mg, 0.423mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中于 0°C 下加入 CAN (1M 水溶液, 1.7mL)。加入后, 将该混合物升温至室温, 然后在 80°C 下加热 5 小时。冷却至室温后, 将该混合物用水 (10mL) 处理并用 EtOAc (3 $\times$ 10mL) 萃取。将有机层合并, 用水、饱和 NaHCO₃、NaHSO₃ 水溶液 (10% 水溶液)、盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄)。通过过滤除去干燥剂后, 真空除去溶剂并将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0%~80% EtOAc/己烷) 得到白色固体状所需产物 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (51mg, 31%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.26 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.03 (b, 2H), 6.92 (t, 1H); C₁₇H₁₀BrFN₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 385.0, 实测值 385.0。

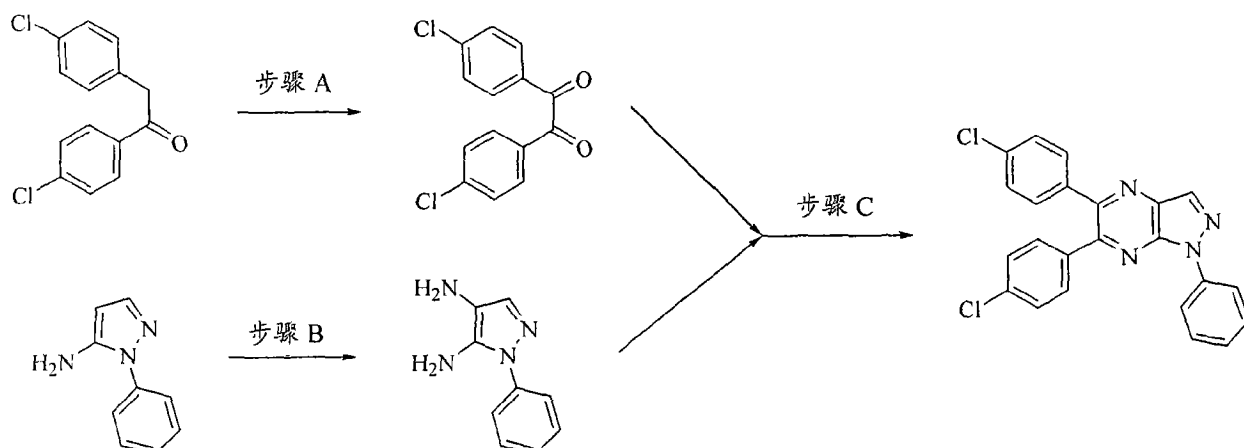
[0738] 步骤 B: 向 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (20.0mg, 0.052mmol) 的无水吡啶 (0.5mL) 溶液中加入 4-吗啉羰基氯 (7.27 μ L, 0.062mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后除去溶剂。将残余物通过制备型 LCMS 和制备型 TLC 纯化得到标题化合物 (9.1mg, 35% 收率), 为白色固体产物; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.91 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 4H), 7.11 (t, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.88 (t, 1H), 4.15-3.84 (m, 8H); C₂₂H₁₇BrFN₅O₃ (M+H⁺) 的计算值: 498.0, 实测值 498.0。

[0739]

实施例 80

[0740] 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[0741]



[0742] 步骤 A:1,2-二-(4-氯-苯基)-乙烷-1,2-二酮按照 M.Wilsterman 等人 WO 03051850 所述的方法制得。反应粗产物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0743] 步骤 B:向 2-苯基-2H-吡唑-3-基胺 (250mg, 1.57mmol) 的 EtOH(3mL) 溶液中加入 HCl (4N 的二恶烷溶液, 1.15mL, 4.6mmol)。然后将该混合物冷却至 -10℃ 并滴加亚硝酸叔丁酯 (178mg, 1.73mmol)。加入后,将该混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将沉淀物通过过滤收集得到黄色固体状的 4-亚硝基-2-苯基-2H-吡唑-3-基胺 (180mg, 60%)。

[0744] 向 4-亚硝基-2-苯基-2H-吡唑-3-基胺 (100mg, 0.53mmol) 的 EtOH(1mL) 悬浮液中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (240mg, 1.06mmol)。然后将该混合物在 60℃ 下加热 30 分钟。将混合物冷却后,将其倒入 EtOAc (20mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (20mL) 的混合物中。将固体通过用硅藻土过滤而除去。将滤液倒入分液漏斗中以收集有机层,将有机层用盐水洗涤并用 MgSO_4 干燥。滤出干燥剂后,将滤液浓缩得到粗产物 2-苯基-2H-吡唑-3,4-二胺 (~25mg) 并且即可用于下一步骤。

[0745] 步骤 C:将步骤 A 的 1,2-二-(4-氯-苯基)-乙烷-1,2-二酮 (~20mg)、步骤 B 的 2-苯基-2H-吡唑-3,4-二胺 (25mg) 和 p-TSA 的 MeOH(1mL) 混合物在 80℃ 下加热 2 小时。冷却至室温后,将该混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (3mL) 处理并用 EtOAc (3×2mL) 萃取。将有机层合并,浓缩。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪。 ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm) 8.51(s, 1H), 8.34(d, 2H), 7.56(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.32~7.43(m, 7H); $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 417.1, 实测值: 417.1。

[0746]

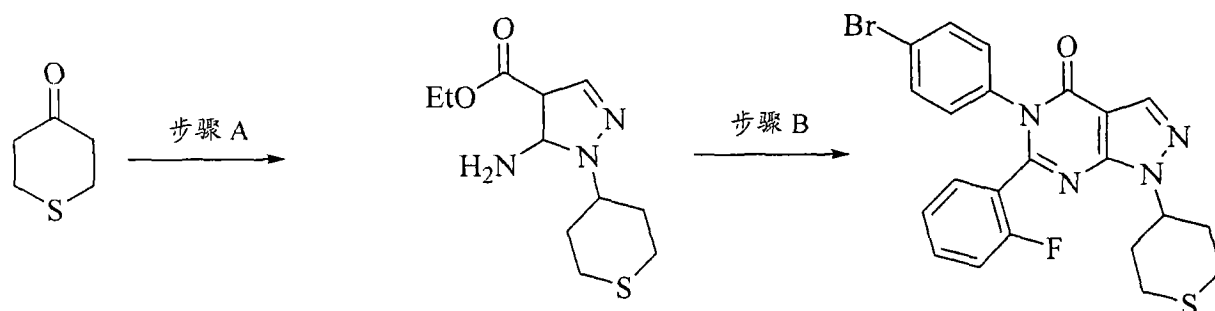
实施例 82

[0747] 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-噻喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并

[0748]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0749]



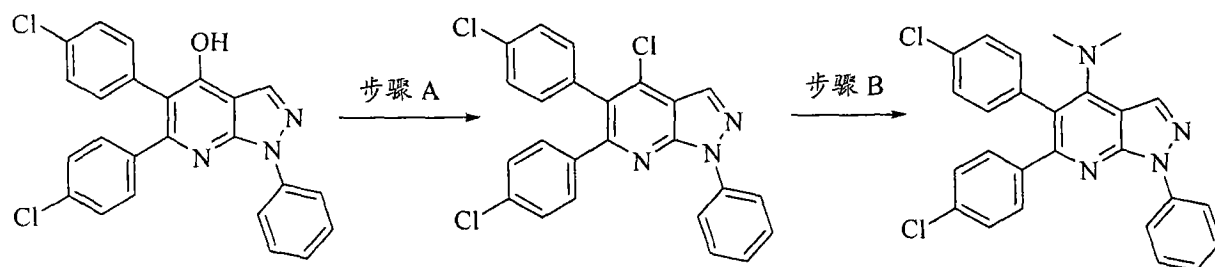
[0750] 步骤 A: 将四氢-噻喃-4-酮 (226mg, 2.0mmol) 和胍水合物 (120mg, 2.4mmol) 的 EtOH (3mL) 混合物在室温下搅拌 2 小时, 此时一次性加入 NaBH_4 (148mg, 4.0mmol)。然后将该混合物在室温下搅拌 14 小时。通过用饱和 NH_4Cl 水溶液 (1mL) 在室温下处理 30 分钟而终止反应后, 一次性加入 (乙氧基亚甲基) 氰基-乙酸乙酯 (677mg, 4.0mmol)。然后将该混合物在 80°C 下加热 2 小时。冷却至室温后, 将该混合物倒入水 (20mL) 中并用 EtOAc ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO_4)。滤出干燥剂后, 真空除去溶剂并将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 30% ~ 80% EtOAc/ 己烷) 得到白色固体状所需产物 5-氨基-1-(四氢-噻喃-4-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (300mg, 59%)。

[0751] 步骤 B: 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-噻喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮从 5-氨基-1-(四氢-噻喃-4-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-4-甲酸乙酯和 N-(4-溴-苯基)-2-氟-亚苄基氯按照实施例 2 所述的方法制得。将粗产物通过制备型 LC/MS 纯化得到白色固体状标题化合物 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-噻喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。 $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 485.0, 实测值: 485.0。

[0752] 实施例 83

[0753] [5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基]-二甲基-胺

[0754]



[0755] 步骤 A: 将实施例 69 得到的 5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-醇 (40mg, 0.09mmol) 和 POCl_3 (0.5mL) 的混合物在 80°C 下加热 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。残余物不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0756] 步骤 B: 将步骤 A 得到的 4-氯-5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶 (15mg, 0.033mmol) 用二甲基胺 (2M 的 THF 溶液, 1mL, 2mmol) 在密封试管中于 100°C 下处理 14 小时。冷却至室温后, 将该混合物浓缩, 将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0% ~ 15% EtOAc/ 己烷) 得到标题化合物 [5,6-二-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并 [3,4-b] 吡啶-4-基]-二甲基-胺 (11mg, 73%)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.35 (s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.91 (s, 6H); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 459.1, 实测值: 459.1。

[0757]

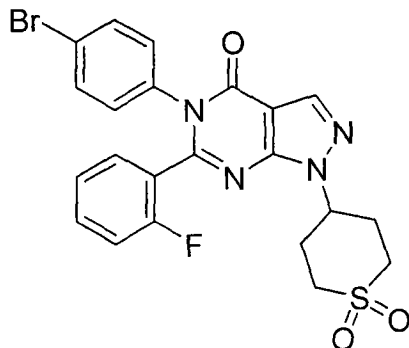
实施例 84

[0758] 5-(4-溴-苯基)-1-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡

[0759]

唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0760]



[0761] 向 5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-(四氢-噻喃-4-基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (5mg, 0.01mmol) 的 CHCl_3 (0.5mL) 溶液中于 0°C 下加入 m-CPBA (9mg)。将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 将其用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1mL) 处理并用 EtOAc ($3 \times 2\text{mL}$) 萃取。将有机层合并, 浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱纯化 (硅胶, 40% EtOAc/己烷) 得到白色固体状标题化合物 5-(4-溴-苯基)-1-(1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-基)-6-(2-氟-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (3.5mg, 68%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm) 8.18(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.34(qd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.00(bd, 2H), 6.92(t, 1H), 5.07(m, 1H), 3.58(td, 2H), 3.13(td, 2H), 2.75-2.82(m, 2H), 2.53-2.59(m, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}_3\text{S}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 517.0, 实测值: 517.0。

[0762]

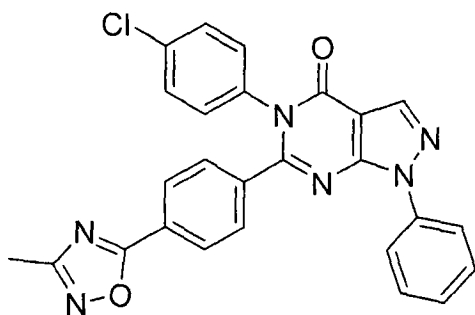
实施例 85

[0763] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡

[0764]

唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0765]



[0766] 向 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸甲酯 (50mg, 0.11mmol) 的二恶烷溶液中加入 NaOH (1N, 400 μL , 0.4mmol) 并在室温下搅拌 14 小时。然后将该混合物通过加入 HCl (1N, 400 μL , 0.4mmol) 而中和并浓缩。将形成的残余物用 SOCl_2 (1mL) 在室温下处理 1 小时并真空除去过量的 SOCl_2 。将残余物溶于 CH_2Cl_2 并加入 N-羟基-乙脒 (12mg, 0.16mmol) 和 Et_3N (17mg, 0.16mmol)。在室温下搅拌 1 小时后, 将该混合物用水 (2mL) 处理并用 EtOAc ($3 \times 2\text{mL}$) 萃取。将有机层合并然

后浓缩。将残余物溶于 EtOH(4mL) 并加入 NaOAc(40mg), 将该混合物在 80℃ 下加热 5 小时。冷却至室温后, 除去溶剂, 将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-甲基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。¹H NMR(CDC1₃) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.48-7.54(m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.10(d, 2H), 2.47(s, 3H); C₂₆H₁₇ClN₆O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 481.1, 实测值: 481.1。

[0767]

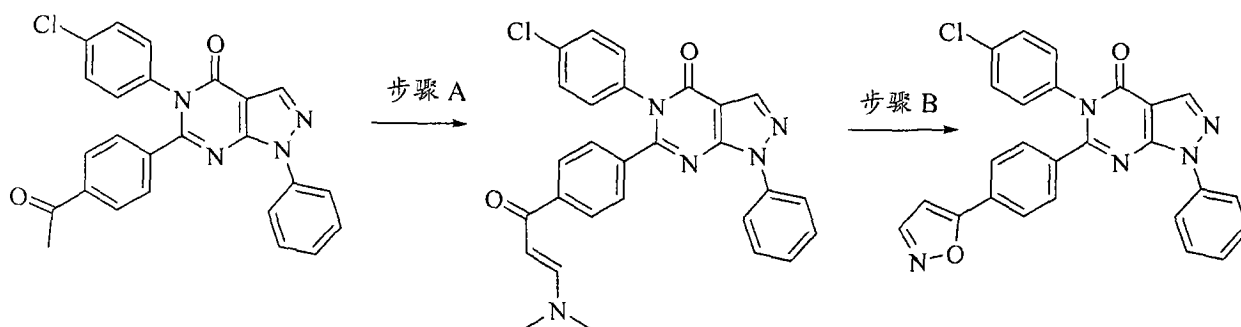
实施例 86

[0768] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异噁唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[0769]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0770]



[0771] 步骤 A: 将 6-(4-乙酰基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (50mg, 0.11mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (1mL) 的混合物在 80℃ 下加热 14 小时。冷却至室温后, 真空除去过量 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛得到黄色固体状的 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (56mg, 100%)。C₂₈H₂₂ClN₅O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 496.2, 实测值: 496.2。

[0772] 步骤 B: 向 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (8.0mg, 0.016mmol) 的 MeOH(0.5mL) 浆液中加入 NH₂OH·HCl (1.5mg, 0.022mmol)。将该混合物在 80℃ 下加热 2 小时并冷却至室温。真空浓缩后, 将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到白色固体状标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异噁唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。C₂₆H₁₆ClN₅O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 466.1, 实测值: 466.1。

[0773]

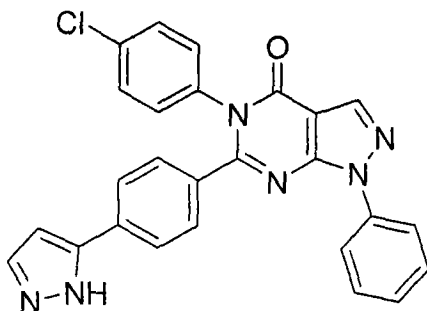
实施例 87

[0774] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并

[0775]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0776]



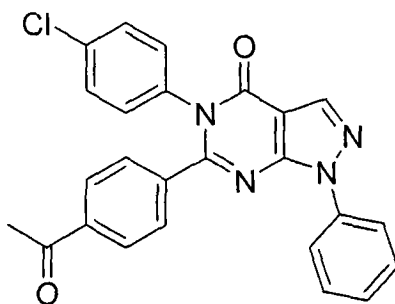
[0777] 向 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (11mg, 0.022mmol) 的 MeOH (0.5mL) 悬浮液中加入胍水合物 (2.0mg, 0.04mmol) 和 HCl (4M 的二恶烷溶液, 10 μ L, 0.04mmol)。将该混合物在 80℃ 下加热 2 小时并冷却至室温。将该混合物浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到白色固体状标题化合物 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-吡唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。C₂₆H₁₇ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 465.1, 实测值: 465.1。

[0778]

实施例 88

[0779] 6-(4-乙酰基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0780]



[0781] 方法 1: 向 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸甲酯 (450mg, 0.98mmol) 的二恶烷 (6mL) 溶液中加入 NaOH (2N, 1.5mL, 3mmol) 并在室温下搅拌 14 小时。然后将该混合物浓缩并用 SOCl₂ (4mL) 在室温下处理 1 小时。真空除去过量 SOCl₂ 并用甲苯冲洗 (2×2mL)。将形成的残余物溶于 CH₂Cl₂ (3mL) 并于 -78℃ 缓慢滴加到新制备的 Me₂CuLi (2.0mmol) 的 Et₂O (4mL) 溶液中。将该混合物在相同的温度下保存 1 小时。加入 MeOH (1mL) 以终止反应。然后将该混合物升温至室温并用饱和 NH₄Cl 水溶液 (20mL) 处理。用 EtOAc (3×15mL) 萃取后, 将有机层合并, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。滤出干燥剂后, 真空除去溶剂, 将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0%~50% EtOAc/己烷) 得到标题化合物 6-(4-乙酰基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。C₂₅H₁₇ClN₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 441.1, 实测值: 441.1。

[0782] 方法 2: 向装有 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (20mg, 0.042mmol)、丁基乙烯基醚 (21mg, 0.21mmol)、Pd(OAc)₂ (1.0mg, 0.004mmol)、1,3-二(二苯基膦)丙烷 (3.5mg, 0.008mmol) 和 K₂CO₃ (7mg, 0.05mmol) 的反应试管中加入水 (0.05mL) 的 DMF (0.5mL) 溶液。将该体系用 N₂ 净化, 密封并在 100℃ 下加热 14 小时。冷却至室温后, 将该混合物通过加入 1mL 1N HCl 水解 30 分钟。然后将该混合物用 H₂O (5mL) 处理并用 EtOAc (3×2mL) 萃取。将合并的萃取液浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 6-(4-乙酰基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮和副产物形式的 6-[4-(2-丁氧基-乙烯基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (实施例 360) (比率约为 1:2)。实施例 86: C₂₅H₁₇ClN₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 441.1, 实测值: 441.1。实施例 360: C₂₉H₂₅ClN₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 497.2, 实测值: 497.2。

[0783] 方法 3: 将装有 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑

并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (0.5g, 1.05mmol)、三丁基 -(1- 乙氧基 - 乙烯基) - 锡烷 (0.49g, 1.36mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.061g, 0.053mmol) 和甲苯 (5mL) 的反应器用 N₂ 净化并在 100℃ 下加热 2 小时。冷却至室温后,真空除去溶剂,将残余物用乙腈 (10mL) 和 1N HCl (40mL) 处理 1 小时。然后将该混合物用 EtOAc (3×30mL) 萃取,将合并的有机层用饱和 KF 水溶液 (20mL) 洗涤。将形成的沉淀物通过过滤除去并用 EtOAc (2×10mL) 洗涤。将有机层用盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。滤出干燥剂后,真空除去溶剂,将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0% ~ 50% EtOAc/ 己烷) 得到标题化合物 6-(4- 乙酰基 - 苯基) -5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (450mg, 95%)。C₂₅H₁₇ClN₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 441.1, 实测值: 441.1。

[0784]

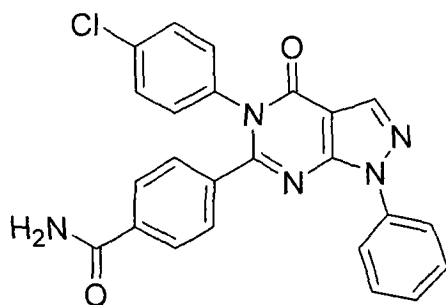
实施例 89

[0785] 4-[5-(4- 氯 - 苯基) -4- 氧代 -1- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -6- 基] - 苯甲

[0786]

酰胺

[0787]



[0788] 向 4-[5-(4- 氯 - 苯基) -4- 氧代 -1- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -6- 基] - 苯甲酸甲酯 (70mg, 0.153mmol) 的二恶烷 (1mL) 溶液中加入 NaOH (2M, 0.25mL, 0.5mmol) 并在室温下搅拌 14 小时。然后将该混合物浓缩并用 SOCl₂ (1mL) 在室温下处理 1 小时。真空除去过量 SOCl₂ 并用甲苯 (2×1mL) 冲洗。将形成的残余物溶于 CH₂Cl₂ (1mL) 并滴加到剧烈搅拌着的冰冷的 NH₄OH 水溶液 (30%, 4mL) 中。加入后,将该混合物用 EtOAc (3×4mL) 萃取。将有机层合并,浓缩。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到白色固体状标题化合物 4-[5-(4- 氯 - 苯基) -4- 氧代 -1- 苯基 -4,5- 二氢 -1H- 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -6- 基] - 苯甲酰胺。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.99 (b, 1H), 5.63 (b, 1H); C₂₄H₁₆ClN₅O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 442.1, 实测值: 442.1。

[0789]

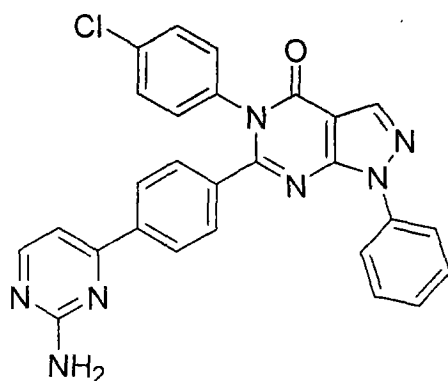
实施例 90

[0790] 6-[4-(2- 氨基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯基] -5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d]

[0791]

嘧啶 -4- 酮

[0792]



[0793] 将 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (24mg, 0.048mmol) 的 MeOH (1mL) 悬浮液用胍盐酸盐 (12mg, 0.13mmol) 和 NaOH (4mg, 0.1mmol) 在 80℃ 下处理 14 小时。冷却至室温后, 将该混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (2mL) 处理并用 EtOAc (3×2mL) 萃取。将有机层浓缩并通过制备型薄层色谱纯化 (硅胶, 2.5% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到白色固体状标题化合物 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.35 (b, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.34 (b, 2H); $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{ClN}_7\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 492.1, 实测值: 492.2。

[0794]

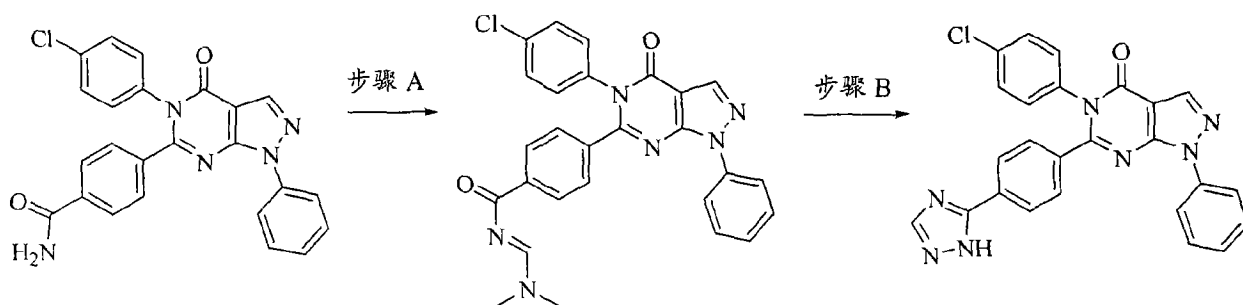
实施例 93

[0795] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并

[0796]

[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0797]



[0798] 步骤 A: 将 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-苯甲酰胺 (20mg, 0.045mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (0.5mL) 的混合物在 120℃ 下加热 1.5 小时并冷却至室温。真空除去过量的 N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛得到所需产物 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯甲酰胺, 未进行进一步纯化。 $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 497.1, 实测值: 497.1。

[0799] 步骤 B: 将 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯甲酰胺 (7.0mg, 0.014mmol) 和肼水合物 (5mg, 0.1mmol) 和乙酸 (200 μL) 的混合物在 90℃ 下搅拌 1 小时并冷却至室温。真空除去溶剂, 将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (1mL) 处理并用 EtOAc (3×2mL) 萃取。将有机层合并, 浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱纯化 (硅胶, 2% MeOH/ CH_2Cl_2) 得到白色固体状标题化合

物 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(2H-[1,2,4] 三唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (4.8mg, 73%)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.40(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.51(t, 2H), -7.45(d, 2H), 7.34(t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.11(d, 2H); C₂₅H₁₆ClN₇O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 466.1, 实测值: 466.1。

[0800]

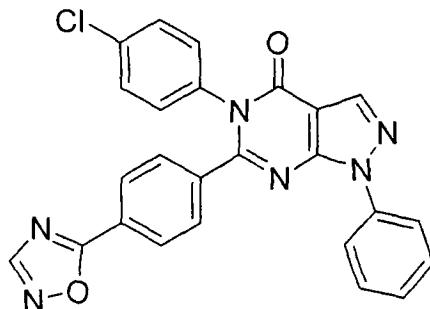
实施例 94

[0801] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-[1,2,4] 噁二唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d]

[0802]

嘧啶-4-酮

[0803]



[0804] 向 4-[5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-6-基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯甲酰胺 (10mg, 0.02mmol) 的乙酸 (200 μL) 溶液中加入 NH₂OH·HCl (5mg, 0.072mmol) 和 NaOH (1M, 50 μL, 0.05mmol) 的混合物。将该混合物在 90℃ 下搅拌 1 小时并冷却至室温。真空除去溶剂, 将残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (1mL) 处理并用 EtOAc (3×2mL) 萃取。将有机层合并, 浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱纯化 (硅胶, 30% EtOAc/己烷) 得到白色固体状标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-(4-[1,2,4] 噁二唑-5-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (8mg, 85%)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.50(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 8.06(d, 2H), 7.48-7.54(m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.11(d, 2H); C₂₅H₁₆ClN₆O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 467.1, 实测值: 467.1。

[0805]

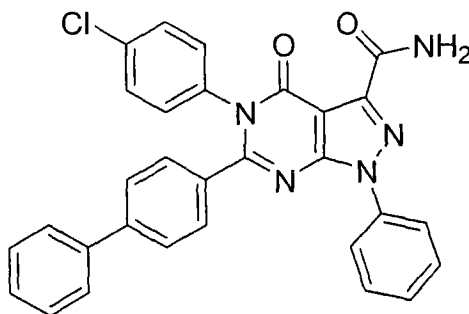
实施例 95

[0806] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶

[0807]

-3-甲酸酰胺

[0808]



[0809] 将 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,

4-d] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (18mg, 0.033mmol) 的 EtOH (1mL) 溶液用 LiOH (1M, 50 μ L) 在室温下处理 14 小时。除去溶剂后, 将残余物与 SOCl₂ (0.5mL) 一起在 80℃ 下加热 3 小时并冷却至室温。真空除去过量 SOCl₂ 后, 将形成的残余物溶于无水 CH₂Cl₂ 并滴加到剧烈搅拌着的冰冷的 NH₄OH 水溶液 (30%, 2mL) 中。加入后, 将该混合物用 EtOAc (3 $\times$ 2mL) 萃取。将有机层合并, 浓缩。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸酰胺。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.11 (b, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.51 ~ 7.57 (m, 6H), 7.38 ~ 7.47 (m, 8H), 7.18 (d, 2H), 6.65 (b, 1H); C₃₀H₂₀ClN₅O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 518.1, 实测值: 518.1。

[0810]

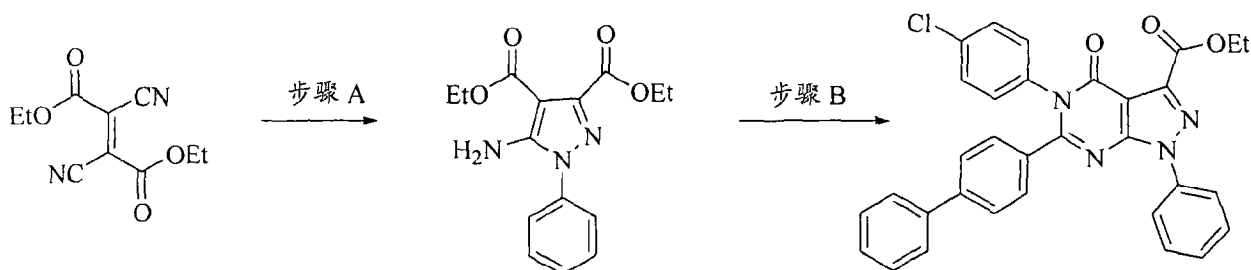
实施例 96

[0811] 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶

[0812]

-3-甲酸乙酯

[0813]



[0814] 步骤 A: 将 2,3-二氰基-丁-2-烯二酸二乙酯 (3.9g, 17.6mmol, 按照 C. J. Ireland 和 J. S. Pizey, J. C. S. Chem. Comm. 1972, 1, 4 所报道的方法制得)、苯基肼 (2.28g, 21.1mmol) 和 NH₄OAc (135.5mg, 1.76mmol) 的 EtOH (30mL) 混合物在 80℃ 下加热 30 分钟。冷却至室温后, 将该混合物倒入水 (200mL) 中并用 EtOAc (3 $\times$ 50mL) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤并干燥 (MgSO₄)。滤出干燥剂后, 真空除去溶剂, 将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0% ~ 50% EtOAc/己烷) 得到黄色油状的所需产物 3-氨基-4-苯基-环戊-2,5-二烯-1,2-二甲酸二乙酯 (2.1g, 38%)。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.50~7.55 (m, 4H), 7.44 (t, 1H), 5.40 (b, 2H), 4.41 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 1.40 (t, 3H), 1.35 (t, 3H); C₁₅H₁₇N₃O₄ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 304.1, 实测值: 304.1。

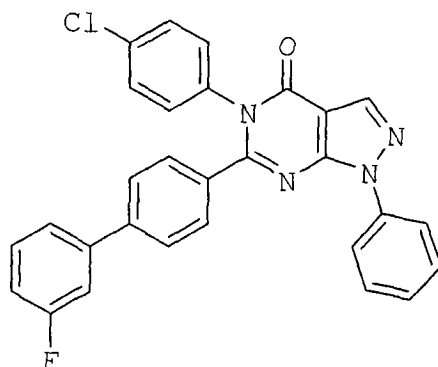
[0815] 步骤 B: 6-联苯-4-基-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸乙酯从 5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯和 N-(4-氯-苯基)-联苯-4-甲亚胺酰氯按照与实施例 2 所述的相类似的方法制得, 然后通过 LC/MS 纯化。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8.14 (d, 2H), 7.36 ~ 7.57 (m, 12H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.53 (q, 2H), 1.46 (t, 3H); C₃₂H₂₃ClN₄O₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 547.2, 实测值: 547.2。

[0816]

实施例 97

[0817] 5-(4-氯-苯基)-6-(3'-氟-联苯-4-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0818]



[0819] 将装有 5-(4-氯-苯基)-6-(4-碘-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (74.9mg, 0.143mmol)、3-氟苯基硼酸 (39.9mg, 0.285mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (16.5mg, 0.014mmol) 的微波反应试管用氮气净化。通过注射器加入甲苯 (3.5mL) 和 Na_2CO_3 水溶液 (2.0M, 0.75mL)。将反应混合物在微波中于 170°C 下加热 20 分钟, 然后在水和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱纯化得到标题化合物 (37.7mg, 54% 收率), 为白色固体状产物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.43-7.33 (m, 7H), 7.25 (dt, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.07 (td, 1H); $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 493.1, 实测值 493.1。

[0820]

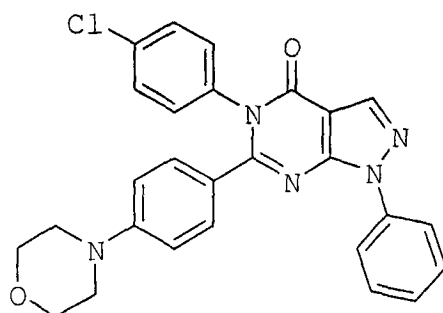
实施例 98

[0821] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-吗啉-4-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[0822]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0823]



[0824] 将装有 5-(4-氯-苯基)-6-(4-碘-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (100.0mg, 0.191mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.5mg, 0.019mmol)、BINAP (23.7mg, 0.038mmol) 和 Cs_2CO_3 (124.2mg, 0.381mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入无水甲苯 (1.0mL) 和吗啉 (33.2 μL , 0.381mmol)。将反应混合物在 100°C 下加热过夜并在水和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱纯化得到标题化合物 (64.3mg, 70% 收率), 为黄色固体产物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 3.86 (t, 4H), 3.21 (t, 4H); $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 484.1, 实测值 484.1。

[0825]

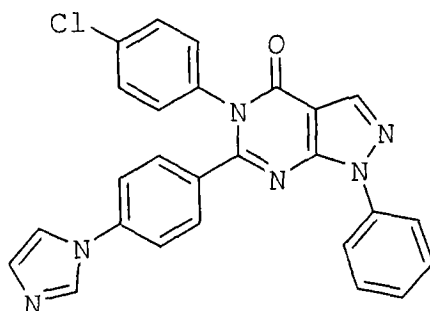
实施例 99

[0826] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-咪唑-1-基-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[0827]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0828]



[0829] 将装有 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (100.0mg, 0.209mmol)、咪唑 (85.5mg, 1.26mmol)、CuI (4.0mg, 0.021mmol)、(1R, 2R)-二氨基甲基环己烷 (6.0mg, 0.042mmol) 和 K_3PO_4 (88.9mg, 0.429mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入无水 1,4-二恶烷 (4.0mL)。将反应混合物在 100℃ 下加热 5 天并在饱和 NH_4Cl 水溶液和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱纯化得到标题化合物 (78.7mg, 81% 收率), 为白色固体状产物; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.91 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.13 (d, 2H); $C_{26}H_{17}ClN_6O$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$): 465.1, 实测值 465.1。

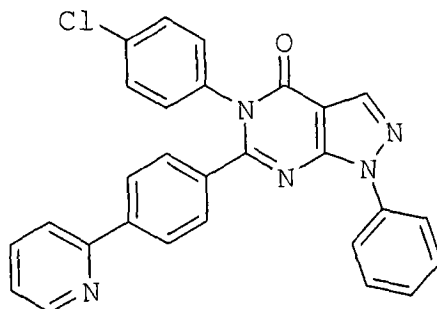
[0830] 如果用反式-1,2-二氨基环己烷代替 (1R,2R)-二氨基甲基环己烷作为配体,则还得到副产物 6-[4-(2-氨基-环己基氨基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮,为实施例 144 ; $C_{29}H_{27}ClN_6O$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$):511.2,实测值 511.1。

[0831] 实施例 100

[0832] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并

[0833] [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[0834]



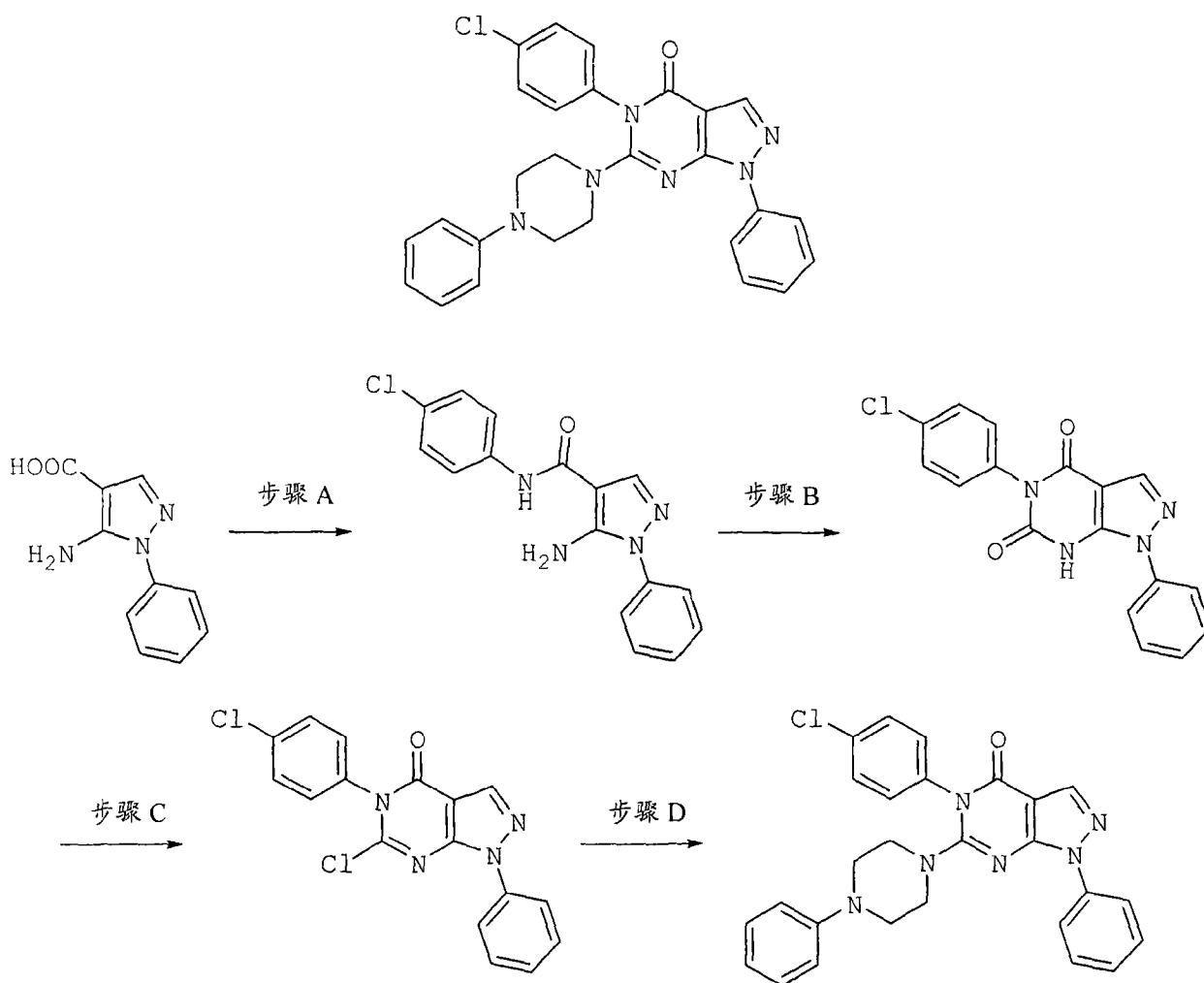
[0835] 将装有 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (40.0mg, 0.084mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.7mg, 0.0084mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入 2-三丁基甲锡烷基-吡啶 (61.6mg, 0.168mmol) 的无水甲苯 (1.0mL) 溶液。将反应混合物在 100℃ 下加热过夜并在水和乙酸乙酯之间进行分配。将有机相用盐水洗涤, 浓缩, 通过制备型 LCMS 和硅胶色谱纯化得到标题化合物 (18.4mg, 46% 收率), 为白色固体状产物; $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 476.1, 实测值 476.1。

[0836] 实施例 101

[0837] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-苯基-哌嗪-1-基)-1,5-二氢-吡唑并

[0838] [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[0839]



[0840] 步骤A:将5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸(500mg,2.46mmol)的亚硫酸氯(2.0mL)悬浮液在室温下搅拌约15分钟,然后其变成澄清溶液。除去溶剂后,向粗酰氯中加入无水DCM(5.0mL)并于0℃下滴加转移到4-氯苯胺(376.7mg,2.95mmol)和TEA(1.03mL,7.38mmol)的无水DCM(5.0mL)溶液中。将反应混合物在1小时内升温至室温,产生许多沉淀物。过滤后,将沉淀物用水和少量DCM洗涤,晾干得到粗产物5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸(4-氯-苯基)-酰胺(506.2mg,66%收率),为白色固体状产物; $C_{16}H_{13}ClN_4O$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):313.1,实测值313.0。

[0841] 步骤B和C:向步骤A的粗产物中加入无水吡啶(5.0mL)并加入三光气(321.8mg,1.08mmol)。将该混合物在100℃下加热1小时,然后除去溶剂。向残余物中加入 $POCl_3$ (3.0mL)并在110℃下加热3小时。真空除去 $POCl_3$ 后,向残余物中加入冷的饱和 $NaHCO_3$ 水溶液并用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,然后蒸发得到粗产物6-氯-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(408.8mg,71%收率),为灰色固体状产物; $C_{17}H_{10}Cl_2N_4O$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):357.0,实测值357.0。

[0842] 步骤D:向步骤C的粗产物6-氯-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(20.0mg,0.056mmol)的DCM(1.0mL)溶液中加入1-苯基哌嗪(17.1 μ L,0.112mmol)和TEA(15.6 μ L,0.112mmol)。将该混合物在室温下搅拌过夜。除去溶剂后,将残余物通过制备型LCMS纯化得到标题化合物; 1H NMR($CDCl_3$,400MHz) δ 8.18(s,1H),8.11(d,2H),7.52(m,4H),7.38-7.29(m,5H),7.00(m,3H),3.44(t,4H),3.07(t,4H);

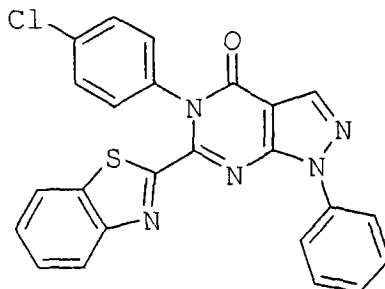
$C_{27}H_{23}ClN_6O$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$): 483. 2, 实测值 483. 2。

[0843]

实施例 102

[0844] 6- 苯并噻唑 -2- 基 -5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[0845]



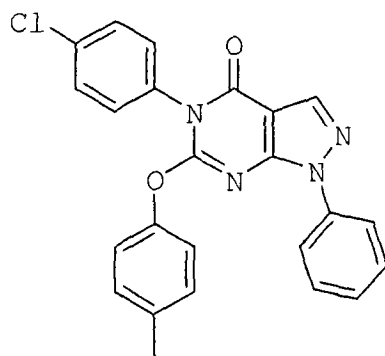
[0846] 将装有 6- 氯 -5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (20. 0mg, 0. 056mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (6. 5mg, 0. 0056mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入 2- 三丁基甲锡烷基 - 苯并噻唑 (47. 6mg, 0. 112mmol) 的无水甲苯 (1. 0mL) 溶液。将反应混合物在 100℃ 下加热 2 天。除去溶剂后, 将残余物通过制备型 LCMS 纯化得到标题化合物; 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ 8. 36 (s, 1H), 8. 21 (d, 2H), 7. 90 (t, 1H), 7. 69 (t, 1H), 7. 59 (t, 2H), 7. 46-7. 40 (m, 5H), 7. 24 (d, 2H); $C_{24}H_{14}ClN_5OS$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$): 456. 1, 实测值 456. 1。

[0847]

实施例 103

[0848] 5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -6- 对甲苯基氧基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[0849]



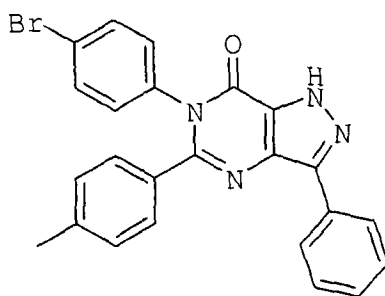
[0850] 向 6- 氯 -5-(4- 氯 - 苯基) -1- 苯基 -1,5- 二氢 - 吡唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (20. 0mg, 0. 056mmol) 的乙腈 (0. 5mL) 溶液中加入对甲酚 (11. 7 μ L, 0. 112mmol) 和 K_2CO_3 (15. 5mg, 0. 112mmol)。将该混合物在 100℃ 下加热过夜。然后滤出 K_2CO_3 。将滤液浓缩并通过制备型 LCMS 纯化得到标题化合物; 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ 8. 20 (s, 1H), 7. 91 (dd, 2H), 7. 54 (d, 2H), 7. 32 (m, 4H), 7. 22 (m, 3H), 7. 03 (d, 2H), 2. 39 (s, 3H); $C_{24}H_{17}ClN_4O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 429. 1, 实测值 429. 2。

[0851]

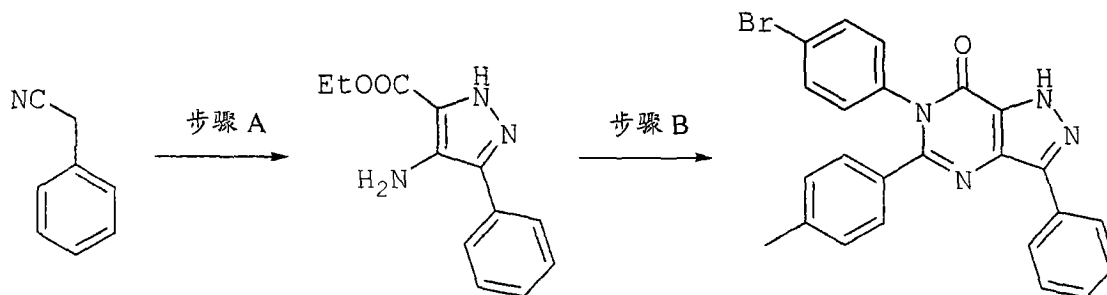
实施例 104

[0852] 6-(4- 溴 - 苯基) -3- 苯基 -5- 对甲苯基 -1,6- 二氢 - 吡唑并 [4,3-d] 嘧啶 -7- 酮

[0853]



[0854]



[0855] 步骤A:4-氨基-5-苯基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯从苄基氰化物和重氨基乙酸乙酯利用 Rochais, C.; Lisowski, V.; Dellemagne, P.; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 6353 所述的条件制得。 $C_{12}H_{13}N_3O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 232.1, 实测值 232.2。

[0856] 步骤B:6-(4-溴-苯基)-3-苯基-5-对甲苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮按照实施例2所述的方法制得,用步骤A的4-氨基-5-苯基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯代替5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯。 1H NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.41 (dd, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 2.32 (s, 3H); $C_{24}H_{17}BrN_4O$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 457.1, 实测值 457.1。

[0857]

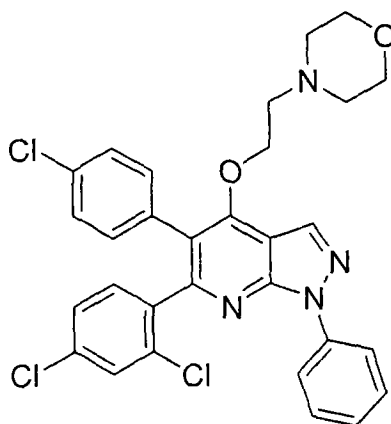
实施例 121

[0858] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1-苯基-1H-吡唑并

[0859]

[3,4-b] 吡啶

[0860]



[0861] 向 2-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-4-基氧基]-乙醇 (13mg, 0.025mmol, 按照实施例5所述的方法以84%的收率制得,但是用乙二醇作为溶剂) 的无水 CH_2Cl_2 (0.5mL) 溶液中加入 CH_3SO_2Cl (5 μ L) 和 Et_3N (20 μ L)。加入后,将该混合物在室温下搅拌2小时并加入吗啉 (20 μ L)。将形成的混合物在 60 $^{\circ}C$ 下

搅拌 10 小时后,将其冷却至室温并用水 (4mL) 处理,用 EtOAc (3×3mL) 萃取。将有机层合并,浓缩。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶。 $C_{30}H_{25}Cl_3N_4O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$):579.1 实测值:579.1。

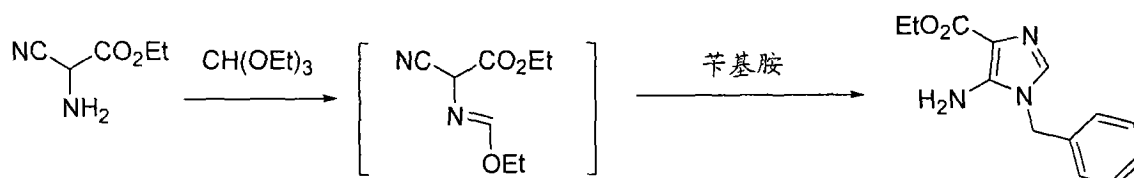
[0862]

实施例 164

[0863] 9-苄基-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0864] 步骤 1:5-氨基-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯的制备:

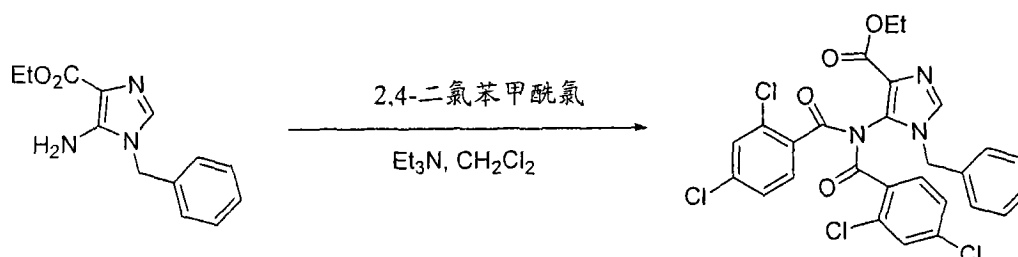
[0865]



[0866] 将氨基-氰基-乙酸乙酯 (1.2g, 9.38mmol) 和原甲酸三乙酯 (1.56mL, 9.38mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液加热回流 45 分钟。冷却至室温后,加入苄基胺 (1.1mL, 9.85mmol)。在室温下搅拌,固体沉淀析出。过滤得到白色固体状产物 (两步收率 51%)。 1H NMR($CDCl_3$) μ 7.37 (m, 3H), 7.15 (d, 3H), 4.99 (s, 2H), 4.68 (b, 2H), 4.34 (q, 2H), 1.39 (t, 3H); m/z 246.1 ($M+H^+$)。

[0867] 步骤 2:1-苄基-5-[二-(2,4-二氯-苯甲酰基)-氨基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯:

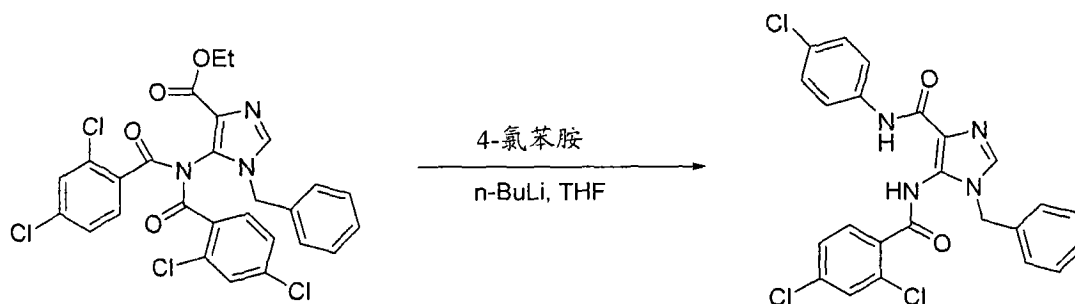
[0868]



[0869] 将 5-氨基-1-苄基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (1.15g, 4.69mmol) 和三乙基胺 (1.96mL, 14.1mmol) 的 20mL 二氯甲烷悬浮液冷却至 0℃。然后滴加 2,4-二氯苯甲酰氯溶液 (1.65mL, 11.7mmol 的 5mL 二氯甲烷溶液)。加入后,将反应混合物在室温下加热 1 小时,然后用水终止反应。分离出有机相并将水相用二氯甲烷萃取。将有机相合并,然后用硫酸镁干燥。浓缩,然后用快速色谱纯化得到浅黄色固体状所需产物 (1.5g, 收率 55%)。 1H NMR($CDCl_3$) δ 7.57 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 7.21 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 4.41 (q, 2H), 1.41 (t, 3H); m/z 590.0 ($M+H^+$)。

[0870] 步骤 3:1-苄基-5-(2,4-二氯-苯甲酰基氨基)-1H-咪唑-4-甲酸 (4-氯-苯基)-酰胺:

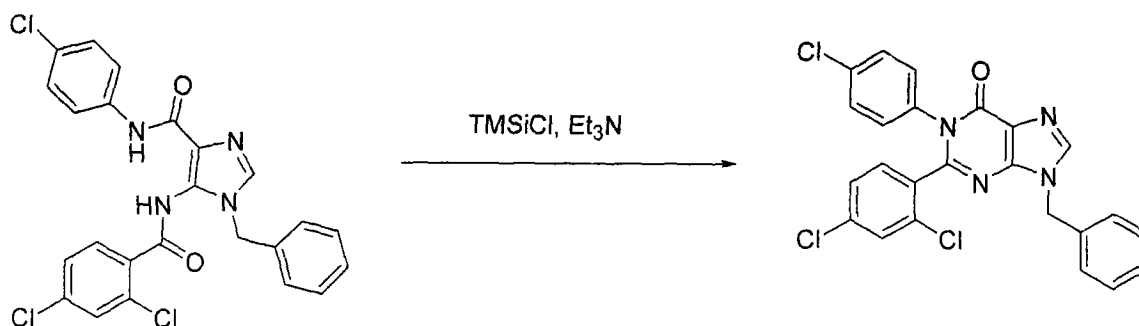
[0871]



[0872] 将装有 4-氯苯胺 (390mg, 3.05mmol) 和四氢呋喃 (6mL) 的干燥烧瓶冷却至 0℃。滴加正丁基锂溶液 (1.6M 的己烷溶液)。将反应混合物在室温下加热 10 分钟, 然后再次冷却至 0℃。将形成的溶液导入 1-苄基-5-[二-(2,4-二氯-苯甲酰基)-氨基]-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (300mg, 0.51mmol) 的四氢呋喃溶液中。加入后, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用水终止反应后加入 1M HCl。分离出有机相并将水相用乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 然后用硫酸镁干燥。浓缩, 然后通过快速色谱纯化得到所需产物 (81mg, 32% 收率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.27 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 5.35 (s, 2H); m/z 499.0 (M+H⁺)。

[0873] 步骤 4: 9-苄基-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮:

[0874]



[0875] 将 1-苄基-5-(2,4-二氯-苯甲酰基氨基)-1H-咪唑-4-甲酸 (4-氯-苯基)-酰胺 (60mg, 0.12mmol)、三乙基胺 (670 μL, 4.8mmol) 和三甲基甲硅烷基氯 (303 μL, 2.4mmol) 的反应混合物在 100℃ 下加热 2 天。冷却至室温后, 将形成的混合物用 1N HCl 和二氯甲烷终止反应。将有机相用二氯甲烷萃取。将有机相合并, 用盐水洗涤, 然后用硫酸镁干燥。浓缩, 然后用色谱纯化得到所需产物 (41mg, 71% 收率)。

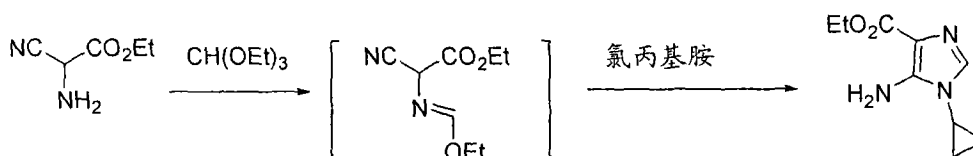
[0876]

实施例 166

[0877] 1-(4-溴-苯基)-9-环丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0878] 步骤 1: 5-氨基-1-环丙基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯:

[0879]

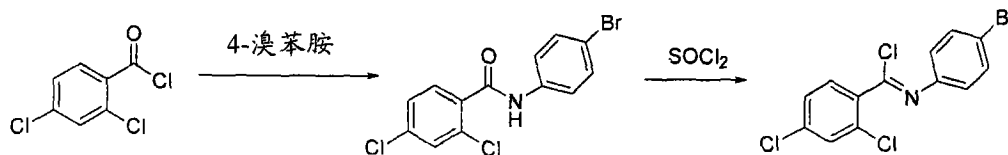


[0880] 将氨基-氰基-乙酸乙酯 (333mg, 2.6mmol) 和原甲酸三乙酯 (454 μL, 2.73mmol) 的乙腈溶液加热回流 45 分钟。冷却至室温后加入环丙基胺 (180 μL, 2.6mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将该溶液浓缩并用色谱纯化。得到白色固体状所需产物 (290mg, 57% 收率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.08 (s, 1H), 5.01 (b, 2H), 4.27 (q, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.04 (m,

2H), 0.91 (m, 2H); m/z 196.1 ($M+H^+$)。

[0881] 步骤 2 :N-(4-溴-苯基)-2,4-二氯-亚苄基氯:

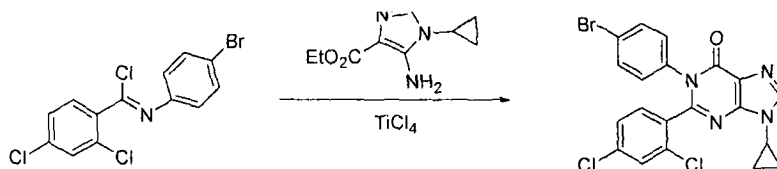
[0882]



[0883] 向 4-溴苯胺 (40mg, 0.12mmol) 和 2,4-二氯苯甲酰氯 (69 μ L, 0.12mmol) 的二氯甲烷溶液中加入三乙基胺 (20 μ L, 0.144mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 除去溶剂。向残余物中加入 0.5mL 亚硫酰氯。将反应混合物在 80°C 下加热 1 小时, 浓缩。将产物用于下一步骤的反应。

[0884] 步骤 3 :1-(4-溴-苯基)-9-环丙基-2-(2,4-二氯-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮:

[0885]



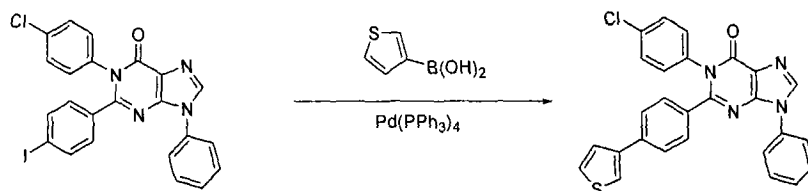
[0886] 按照制备化合物 77 的类似方法进行, 用 HPLC 纯化后得到所需产物。C₂₀H₁₃BrCl₂N₄O 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$): 474.9, 实测值 474.9。

[0887]

实施例 168

[0888] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-噻吩-3-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0889]



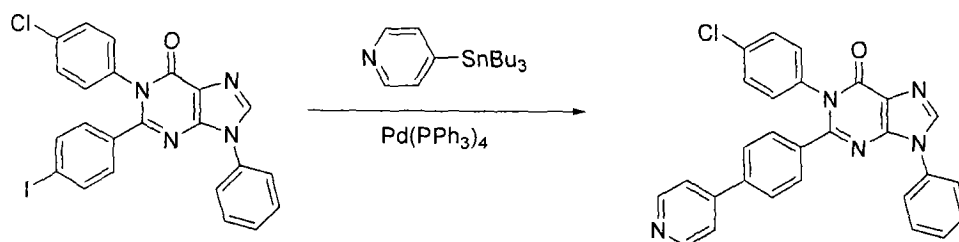
[0890] 向 1-(4-氯-苯基)-2-(4-碘-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (20mg, 0.038mmol)、3-噻吩硼酸 (9.7mg, 0.076mmol) 和四(三苯基膦)钯 (4.4mg, 0.0038mmol) 的 1mL 甲苯溶液中加入 2.0M Na₂CO₃ 溶液 (200 μ L)。将反应混合物在 170°C 下在微波炉上加热 20 分钟。冷却后, 将形成的溶液浓缩并用 HPLC 纯化。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.14 (d, 2H); C₂₇H₁₇ClN₄OS 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$): 481.0, 实测值 481.0。

[0891]

实施例 171

[0892] 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-吡啶-4-基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0893]



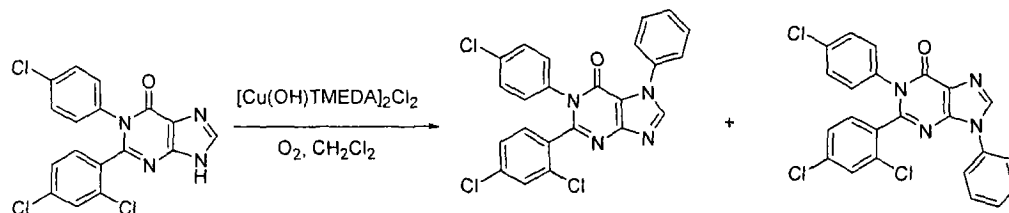
[0894] 将装有 1-(4-氯-苯基)-2-(4-碘-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (20mg, 0.038mmol)、4-三丁基甲锡烷基吡啶 (14mg, 0.038mmol) 和四(三苯基膦)钯 (4.4mg, 0.0038mmol) 的干燥烧瓶在 100℃ 下加热过夜。过滤并浓缩, 然后纯化得到所需产物。¹H NMR (甲醇-d⁴) δ (ppm) 8.69(d, 2H), 8.49(s, 1H), 8.04(d, 2H), 7.81(m, 4H), 7.60(m, 4H), 7.51(m, 1H), 7.35(m, 4H); C₂₈H₁₈ClN₅O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 476.2, 实测值 476.2。

[0895]

实施例 174

[0896] 1,2-二-(4-氯-苯基)-7-苯基-1,7-二氢-嘌呤-6-酮

[0897]



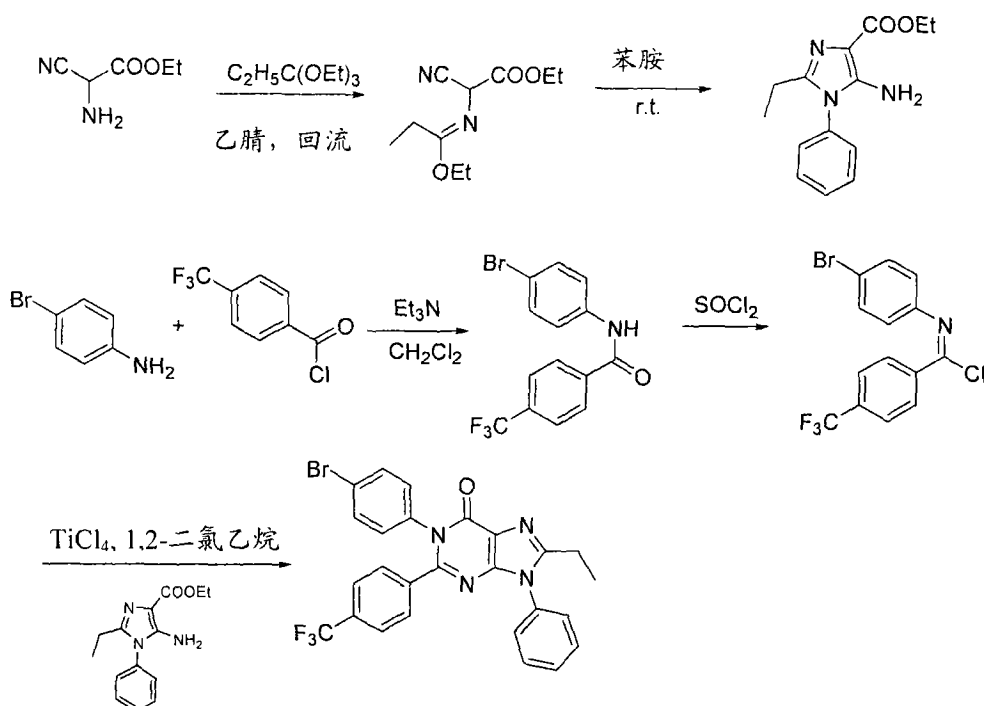
[0898] 将苯基硼酸 (18.7mg, 0.15mmol)、嘌呤酮 (30mg, 0.077mmol) 和 [Cu(OH)TMEDA]₂Cl₂ (17.8mg, 0.039mmol) 的干燥二氯甲烷混合物在室温下搅拌过夜。硅藻土过滤以除去铜盐, 浓缩滤液以通过柱色谱纯化得到主要产物 N-7 苯基嘌呤酮。C₂₃H₁₄Cl₂N₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 433.1, 实测值 433.1。

[0899]

实施例 255

[0900] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0901]



[0902] 5-氨基-2-乙基-1-苯基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯:将氨基-氰基-乙酸乙酯(400mg, 3.12mmol)和原丙酸三乙酯(629 μ L, 3.12mmol)的乙腈溶液加热回流45分钟。冷却至室温后加入苯胺(285 μ L, 3.12mmol)。在室温下搅拌过夜后,将该溶液浓缩并用快速色谱纯化。得到浅黄色固体状所需产物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.56(m, 3H), 7.29(m, 2H), 4.77(b, 2H), 4.37(q, 2H), 2.49(q, 2H), 1.40(t, 3H), 1.11(t, 3H); m/z 260.1 ($M+1$)。

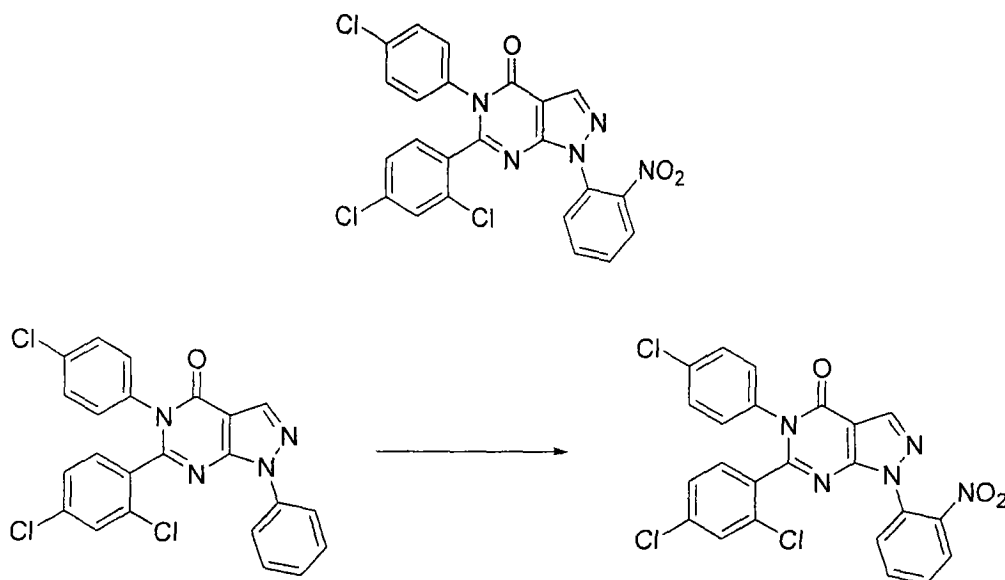
[0903] 1-(4-溴-苯基)-8-乙基-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮:利用制备实施例77的化合物的类似方法制得所需产物: ^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm) 7.58(m, 3H), 7.43(m, 6H), 7.31(d, 2H), 7.02(d, 2H), 2.84(q, 2H), 1.32(t, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$):539.1, 实测值 539.1。

[0904] 实施例 270

[0905] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(2-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d] 嘧

[0906] 啉-4-酮

[0907]

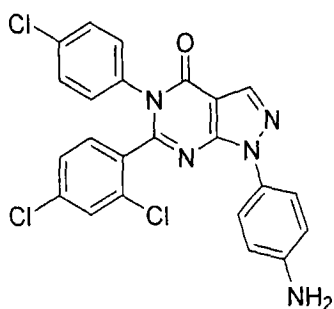


[0908] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (50.0mg, 0.107mmol) 溶于 3mL 乙酸酐。将浓硝酸 (300 μ L, 4.74mmol) 于室温下滴加到反应混合物中。在加入酸时出现温和的升温。将反应混合物短时间加热以调节至沸腾, 然后冷却至室温。将反应混合物倒在冰/碳酸氢钠混合物上并用二氯甲烷萃取。通过柱色谱分离出邻位和对位异构体: ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H). $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 512.0, 实测值 512.0。

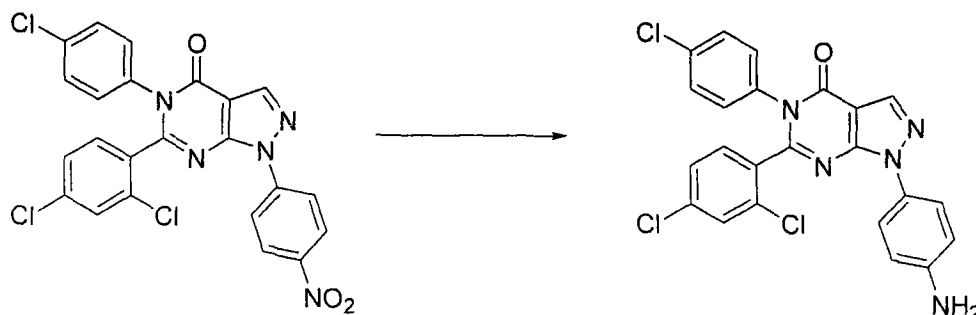
[0909] 实施例 271

[0910] 1-(4-氨基-苯基)-5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1,5-二氢-吡唑并
[0911] [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0912]



[0913]



[0914] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (100mg, 0.195mmol) 溶于 20mL 二恶烷。将氧化铂 (11.0mg, 0.0484mmol)

的 2mL 水浆液于氮气氛下加入到反应混合物中。将该混合物置于球囊氢气压下, 反应在 1 小时内完成。将固体滤出并将该溶液浓缩。通过反相 HPLC 纯化得到标题化合物。 ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.97–7.95 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.00 (s, 2H). $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 482.0, 实测值 482.0。

[0915]

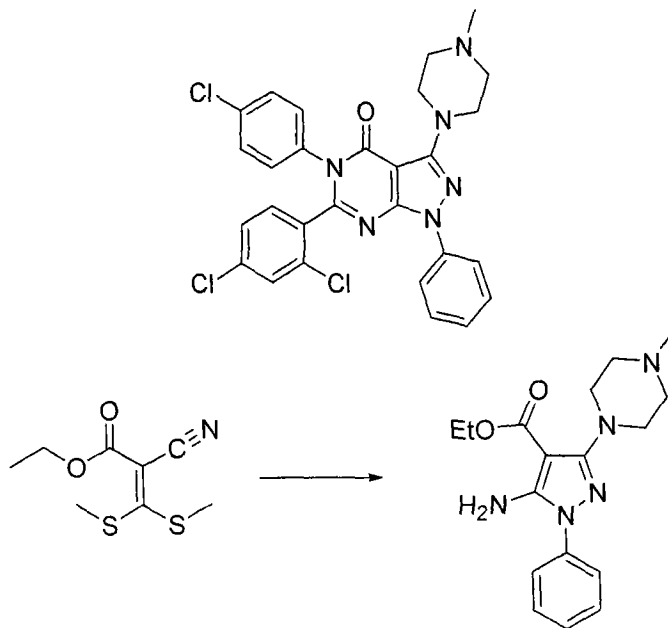
实施例 276

[0916] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑

[0917]

并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0918]



[0919] 5-氨基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备如下。将可购买的 2-氰基-3,3-二甲硫基-丙烯酸乙酯 (2.18g, 10.0mmol) 溶于 100mL 干燥乙醇并加入 1-甲基-哌嗪 (1.0g, 10mmol), 然后将反应液加热回流 1.5 小时。通过注射器加入苯基肼 (1.19g, 10mmol) 并将反应混合物加热回流过夜。蒸发溶剂, 将形成的固体通过快速色谱纯化得到 360mg 所需产物和 800mg 5-氨基-3-甲硫基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.39 (t, 3H). $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 330.18, 实测值 330.18。

[0920] 实施例 276 的标题化合物从该物质按照实施例 1 所述的方法制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.94 (d, 2H), 7.33 (t, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.67 (m, 4H), 2.37 (broad s, 3H). $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 565.1, 实测值 565.1。

[0921]

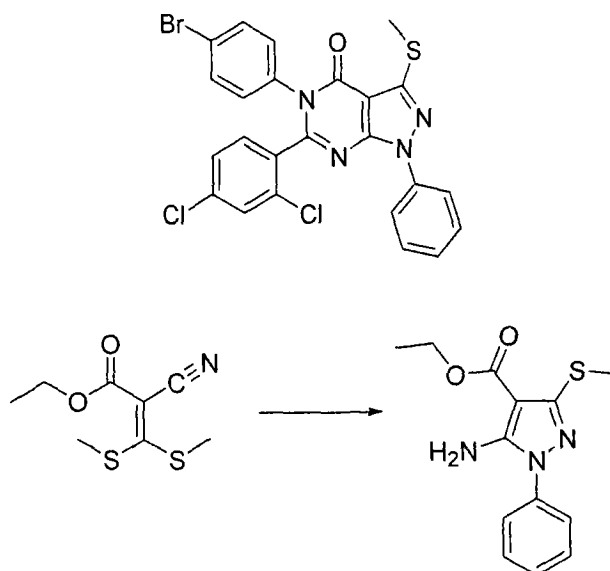
实施例 277

[0922] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[0923]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0924]



[0925] 5-氨基-3-甲硫基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯的制备:将可购买的2-氰基-3,3-二甲硫基-丙烯酸乙酯(2.18g,10mmol)溶于100mL干燥乙醇。通过注射器加入苯基肼(1.19g,10.0mmol)并将反应混合物加热回流3小时。然后除去溶剂并将形成的固体用 CH_2Cl_2 重结晶得到2.5g终产物。 ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz) δ 7.54(m,4H),7.40(m,1H),4.35(q,2H),2.55(s,3H),1.41(t,3H)。 $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的HPLC-MS计算值($\text{M}+\text{H}^+$)278.1,实测值278.1。

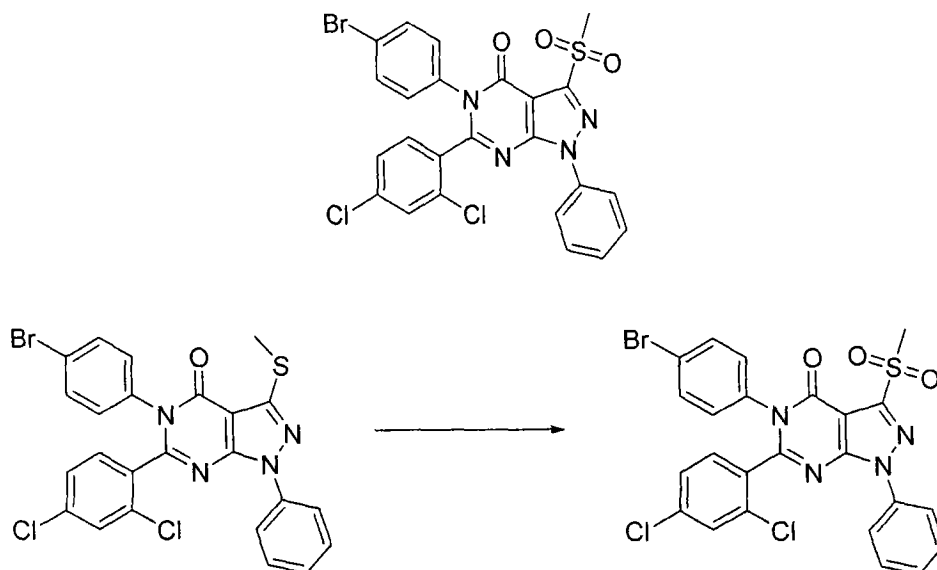
[0926] 实施例277的标题化合物从5-氨基-3-甲硫基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯按照实施例1所述的方法制得。 ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz) δ 8.08(d,2H),7.47(m,4H),7.33(m,2H),7.18(m,3H),6.95(m,1H),2.73(s,3H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{OS}$ 的HPLC-MS计算值($\text{M}+\text{H}^+$)557.0,实测值557.0。

[0927] 实施例278

[0928] 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[0929] [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0930]



[0931] 将 5-(4-溴-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (200mg, 0.358mmol) 溶于 10mL 二氯甲烷。加入 mCPBA (254mg, 1.07mmol) 并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液进行后处理并通过快速色谱纯化。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.05 (d, 2H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.54 (s, 3H)。C₂₄H₁₅BrCl₂N₄O₃S 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 591.0, 实测值 591.0。

[0932]

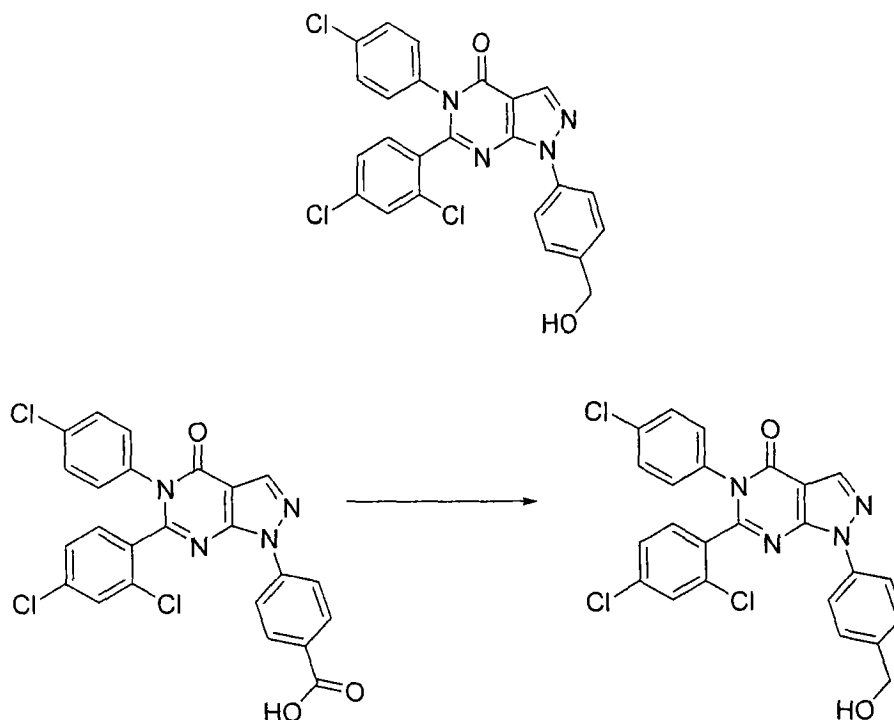
实施例 280

[0933] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-羟基甲基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并

[0934]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0935]



[0936] 将 4-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-1-基]-苯甲酸 (115mg, 0.225mmol) 溶于 6mL THF。向该溶液中加入 TEA (68.0mg, 0.674mmol) 和氯甲酸异丁酯 (46.0mg, 0.337mmol) 并将该混合物搅拌 1.5 小时。将形成的混合物加入到硼氢化钠 (33.3mg, 0.898mmol) 的 3mL 水溶液中, 然后搅拌 3 小时, 浓缩, 用水 / 乙酸乙酯萃取并通过柱色谱纯化。¹H NMR (二恶烷, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.71 (t, 1H)。C₂₄H₁₅Cl₃N₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 497.0, 实测值 497.0。

[0937]

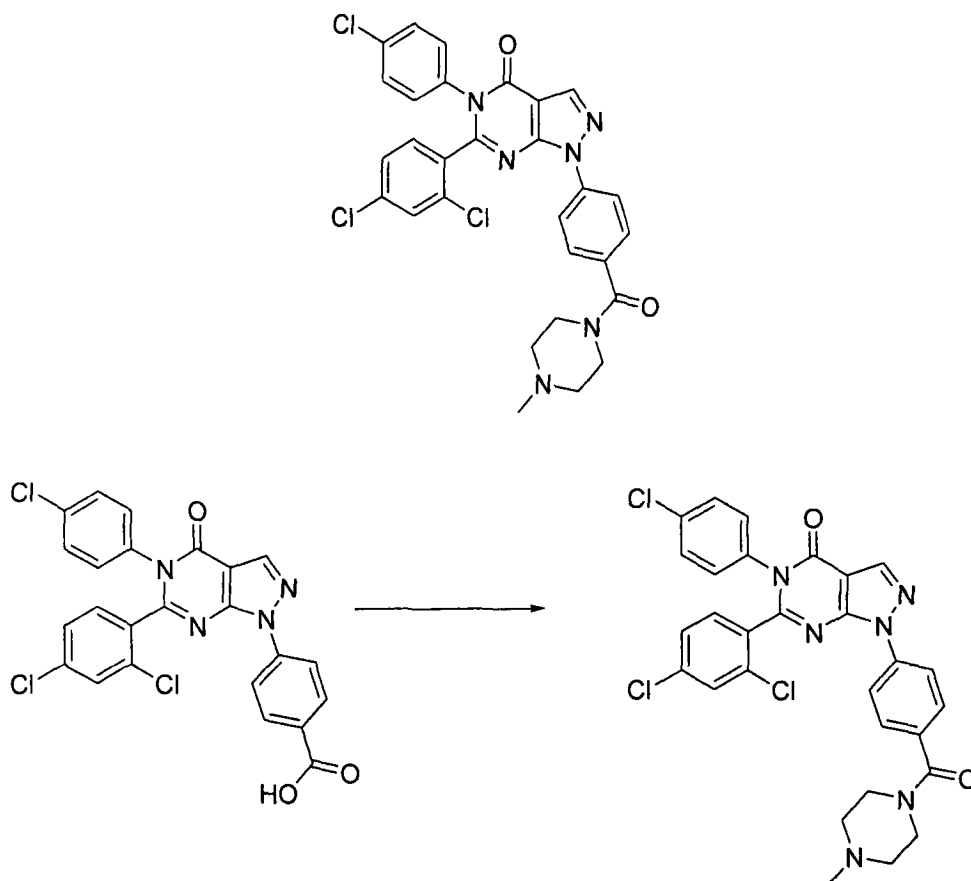
实施例 281

[0938] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-苯基]-1,5-二氢-

[0939]

吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[0940]



[0941] 将 4-[5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-氧代-4,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-苯甲酸 (54.1mg, 0.106mmol) 溶于 1mL 亚硫酸氯并搅拌回流 1 小时。然后在干燥氮气流下除去亚硫酸氯并将形成的固体溶于 2mL 干燥二氯甲烷。然后将 N-甲基哌嗪 (500mg, 5.00mmol) 加入到溶液中并将反应混合物搅拌 2 小时。将挥发物蒸发后, 将形成的残余物溶于 1M NaOH 并用乙酸乙酯萃取。将粗产物通过柱色谱纯化。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.83 (m, 6H)。C₂₉H₂₃Cl₃N₆O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 593.1, 实测值 593.1。

[0942]

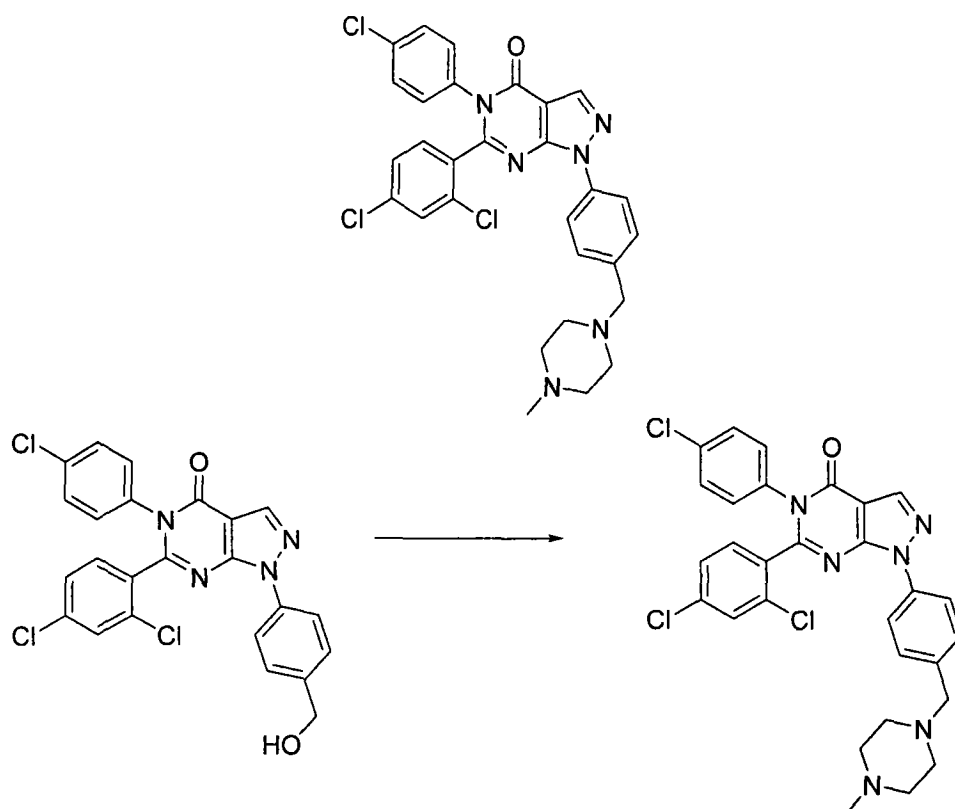
实施例 284

[0943] 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-1,5-二

[0944]

氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[0945]



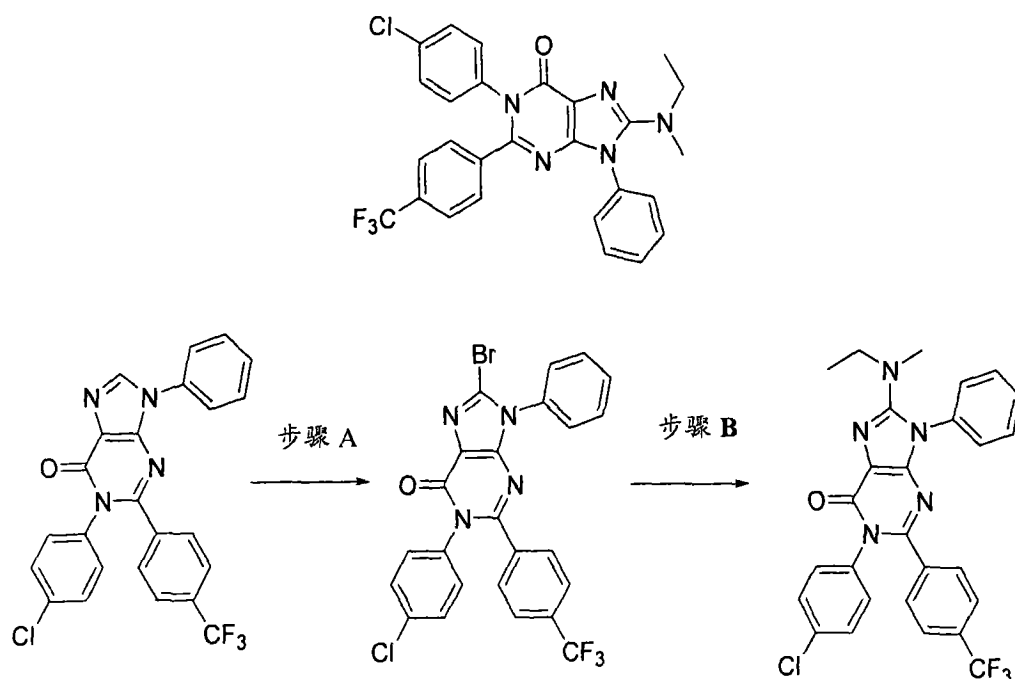
[0946] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-羟基甲基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (90.0mg, 0.181mmol) 溶于 10mL CH_2Cl_2 。将三氯异氰尿酸 (42.0mg, 0.181mmol) 和 TEMPO (1mg) 依次加入到反应混合物中。将反应混合物搅拌 30 分钟并将有机层用碳酸氢钠和水洗涤, 由此形成纯醛。将一部分醛 (40.0mg, 0.0807mmol) 溶于 2mL 干燥甲醇。将 200 μL 乙酸和 100 μL N-甲基哌嗪加入到反应混合物中并将该混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入氰基硼氢化钠 (15mg, 0.238mmol) 并将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后用氢氧化铵终止反应。将粗产物通过柱色谱纯化。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 2.71 (s, 3H)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 579.1, 实测值 579.1。

[0947] 实施例 287

[0948] 1-(4-氯-苯基)-8-(乙基-甲基-氨基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-

[0949] 嘌呤-6-酮

[0950]



[0951] 步骤 A: 将 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (50.0mg, 0.107mmol) 和乙酸钠 (300mg) 溶于 10mL 乙酸。加入 250 μ L 溴并将反应混合物搅拌 3 小时。将挥发物蒸发后, 将残余物在 DCM 和水之间进行分配。收集有机层并蒸发至干。将粗产物通过柱色谱纯化得到 78mg (84%) 8-溴-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮。 ^1H NMR (DMSO, 400MHz) δ 7.63 (m, 5H), 7.57 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.39 (d, 2H)。C₂₄H₁₃BrClF₃N₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 545.0, 实测值 545.0。

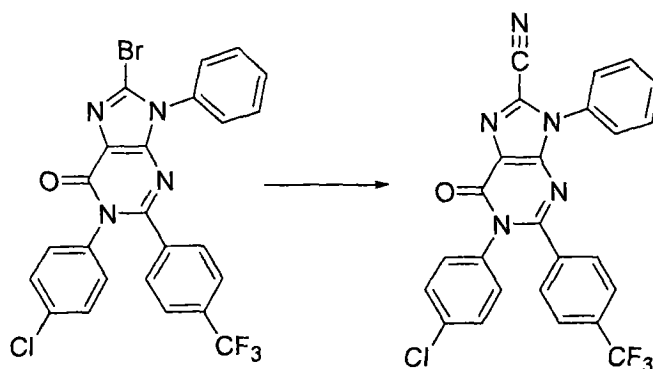
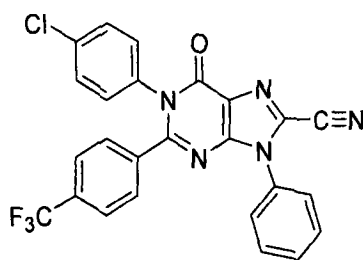
[0952] 步骤 B: 将 8-溴-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (19.0mg, 0.0348mmol)、碳酸钾 (400mg, 2.89mmol) 和乙基-甲基-胺 (172mg, 2.91mmol) 在微波试管中与 1mL 干燥乙腈相混合。然后将该试管封盖并在微波反应器中于 200°C 下加热 40 分钟。然后将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释并过滤。将滤液蒸发并将粗产物通过柱色谱纯化得到 9mg (49%) 标题化合物。 ^1H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.54 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (d, 4H), 7.08 (d, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)。C₂₇H₂₁ClF₃N₅O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 524.1, 实测值 524.1。

[0953]

实施例 289

[0954] 1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-甲腈

[0955]



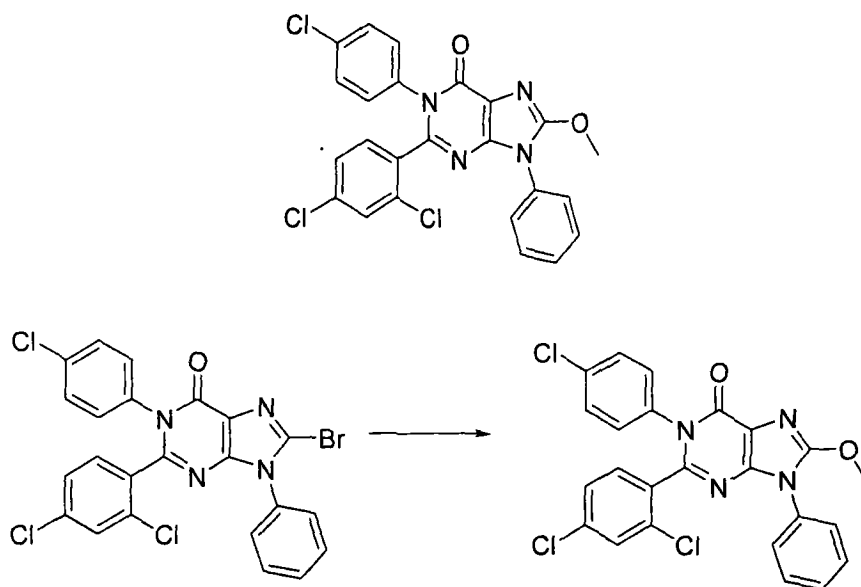
[0956] 将 8-溴-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-(4-三氟甲基-苯基)-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (10.0mg, 0.0183mmol)、氰化钾 (110mg, 1.68mmol) 和 18-冠-6 (12.0mg, 0.0454mmol) 与 1mL 干燥乙腈一起加入到微波试管中。将该试管封盖并在微波反应器中于 200℃ 下加热 45 分钟。然后将反应混合物过滤并将滤液蒸发至干。将粗产物通过柱色谱纯化得到 6.2mg (69%) 标题化合物。¹HNMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.64 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.12 (d, 2H)。C₂₅H₁₃ClF₃N₅O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 492.1, 实测值 492.1。

[0957]

实施例 297

[0958] 1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-8-甲氧基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[0959]



[0960] 向微波试管中加入氢化钠 (24.0mg, 1.0mmol) 和干燥甲醇。将反应混合物搅拌 3 分钟后, 加入 8-溴-1-(4-氯-苯基)-2-(2,4-二氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

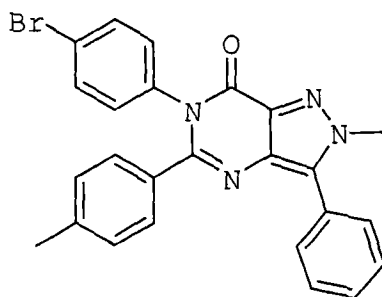
(8.0mg, 0.015mmol)。然后将该试管封盖并将该混合物在油浴中于 80℃ 下加热 3 小时。将反应混合物通过蒸发溶剂而进行后处理。将粗产物通过快速色谱纯化。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.63 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.25 (s, 3H)。C₂₄H₁₅Cl₃N₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 497.0, 实测值 497.0。

[0961]

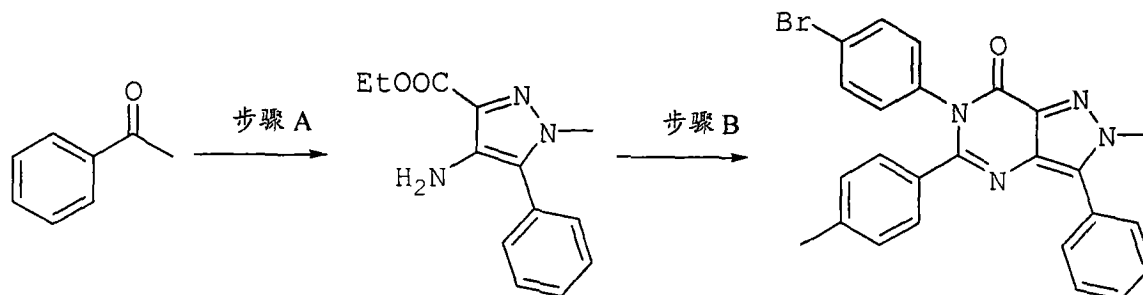
实施例 303

[0962] 6-(4-溴-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

[0963]



[0964]



[0965] 步骤 A: 4-氨基-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯从苯乙酮利用 Yuan, J.; Gulianello, M.; De Lombaert, S.; Brodbeck, R.; Kieltyka, A.; Hodgetts, K. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 2133 所述的条件制得; C₁₃H₁₅N₃O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 246.1, 实测值 246.1。

[0966] 步骤 B: 6-(4-溴-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮按照实施例 2 所述的方法用步骤 A 得到的 4-氨基-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯代替 5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯制得; ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ 7.66 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (d, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); C₂₅H₁₉BrN₄O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 471.1, 实测值 471.1。

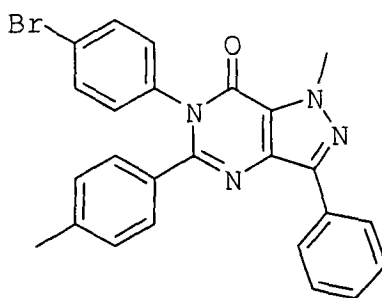
[0967] 另外, 6-(4-溴-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮还可按照将要在实施例 304 中描述的方法以次要副产物的形式制得。

[0968]

实施例 304

[0969] 6-(4-溴-苯基)-1-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

[0970]



[0971] 向 6-(4-溴-苯基)-3-苯基-5-对甲苯基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (11.0mg, 0.024mmol) 的乙腈 (0.3mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (6.6mg, 0.048mmol) 和 MeI (5.99 μ L, 0.096mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过过滤除去 K_2CO_3 。将滤液浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.36 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.04 (m, 4H), 4.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); $C_{25}H_{19}BrN_4O$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 471.1, 实测值 471.1。

[0972] 实施例 303 中的 6-(4-溴-苯基)-2-甲基-3-苯基-5-对甲苯基-2,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮还可在该反应中以次要副产物的形式制得。

[0973]

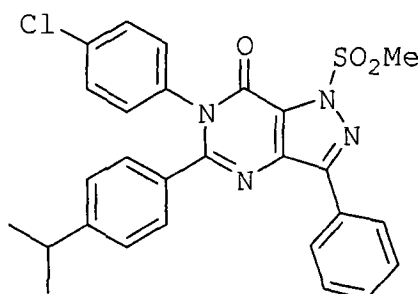
实施例 305

[0974] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-1-甲磺酰基-3-苯基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]

[0975]

嘧啶-7-酮

[0976]



[0977] 向 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-1,6-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (20.0mg, 0.045mmol) 的 DCM (0.5mL) 溶液中加入 MsCl (7.05 μ L, 0.091mmol) 和 TEA (12.64 μ L, 0.091mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后除去溶剂。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.47 (dd, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.14 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); $C_{27}H_{23}ClN_4O_3S$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 519.1, 实测值 519.1。

[0978]

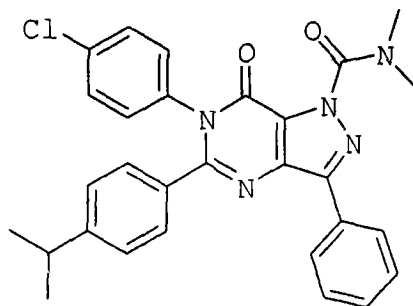
实施例 306

[0979] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶

[0980]

-1-甲酸二甲基酰胺

[0981]



[0982] 向 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮 (20.0mg, 0.045mmol) 的无水吡啶 (0.3mL) 溶液中加入二甲基氨基甲酰氯 (41.6 μ L, 0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后除去溶剂。将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.43 (dd, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 512.2, 实测值 512.2。

[0983]

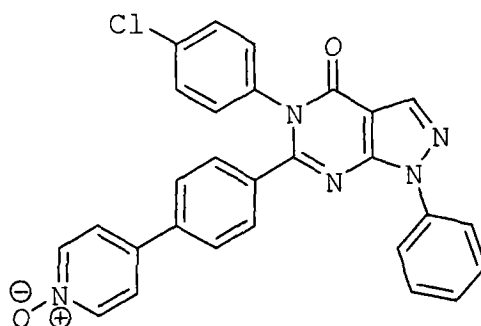
实施例 311

[0984] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]

[0985]

嘧啶-4-酮

[0986]



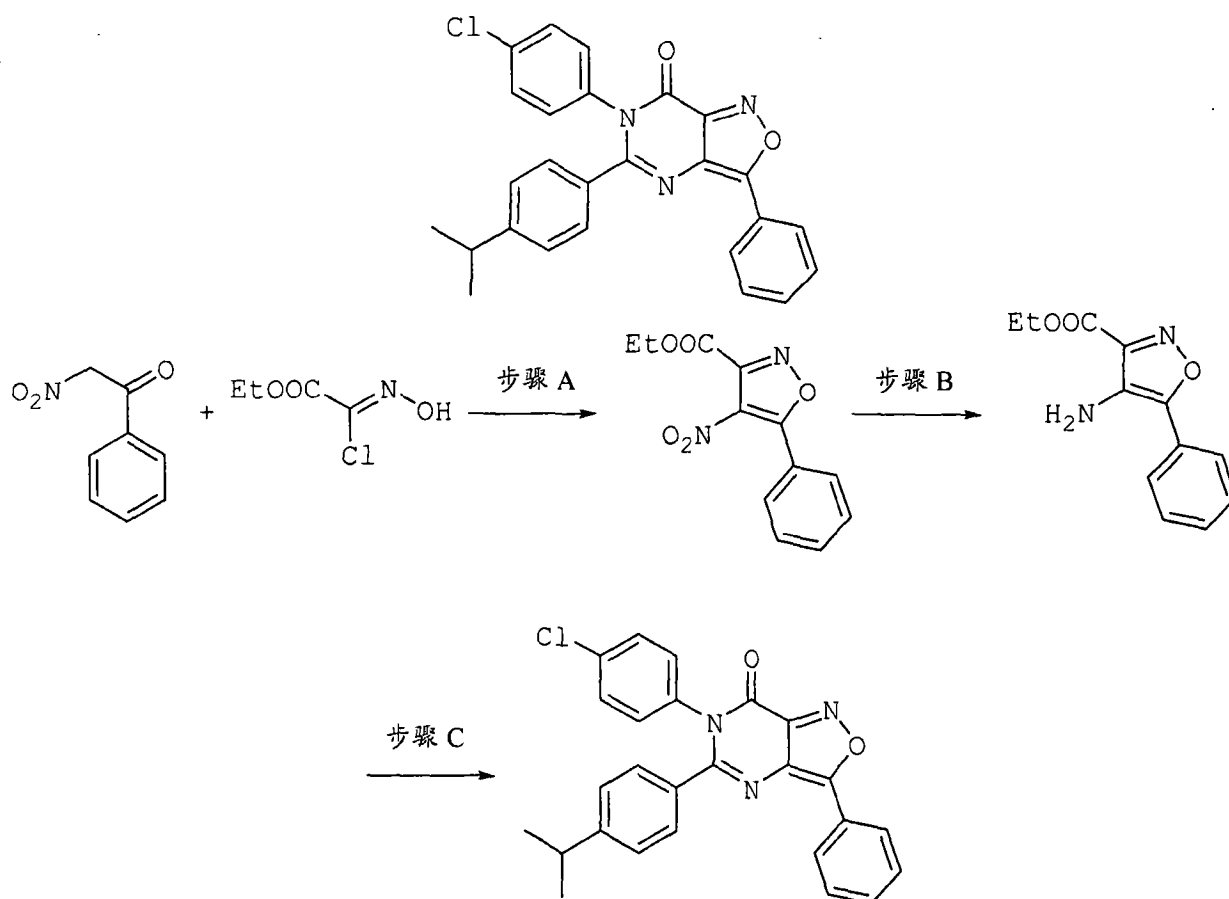
[0987] 向 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-4-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (15.0mg, 0.032mmol) 的 DCM (0.3mL) 溶液中加入 mCPBA (12.0mg, 77%, 0.054mmol) 和 NaHCO_3 (9.0mg, 0.107mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后除去溶剂。向残余物中加入水 (1.5mL) 并用乙酸乙酯 (3 $\times$ 1mL) 萃取。将合并的乙酸乙酯层浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.53 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.53 (m, 6H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.13 (d, 2H); $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 492.1, 实测值 492.1。

[0988]

实施例 314

[0989] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-6H-异噻唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮

[0990]



[0991] 步骤 A: 4-硝基-5-苯基-异噁唑-3-甲酸乙酯从苯甲酰基硝基甲烷和氯肟基乙酸乙酯利用 Dal Piaz, V.; Pinzauti, S.; Lacrimini, P. *Synthesis* 1975, 664 所述的条件制得; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.93 (d, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.53 (q, 2H), 1.44 (t, 3H); $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 263.1, 实测值 263.1。

[0992] 步骤 B: 向 4-硝基-5-苯基-异噁唑-3-甲酸乙酯 (73.0mg, 0.278mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液中加入阮内镍并将该混合物在氢气 (球囊) 下搅拌过夜。然后将反应混合物通过硅藻土过滤, 真空蒸发得到粗产物 4-氨基-5-苯基-异噁唑-3-甲酸乙酯 (61.7mg, 95% 收率); $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 233.1, 实测值 233.1。

[0993] 步骤 C: 将 N-(4-氯-苯基)-4-异丙基-苯甲酰胺 (20.0mg, 0.073mmol) 的亚硫酸氯 (0.5mL) 悬浮液在 80°C 下加热 1.5 小时, 然后真空除去亚硫酸氯。然后向反应残余物中加入无水乙腈 (1.5mL), 随后加入步骤 B 得到的 4-氨基-5-苯基-异噁唑-3-甲酸乙酯 (18.7mg, 0.081mmol) 和无水 K_2CO_3 (25.2mg, 0.182mmol)。将反应混合物在氮气氛围下于 180°C 下在微波中加热 2 小时, 然后冷却至室温。通过过滤除去 K_2CO_3 。将滤液浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.37 (dd, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 442.1, 实测值 442.2。

[0994]

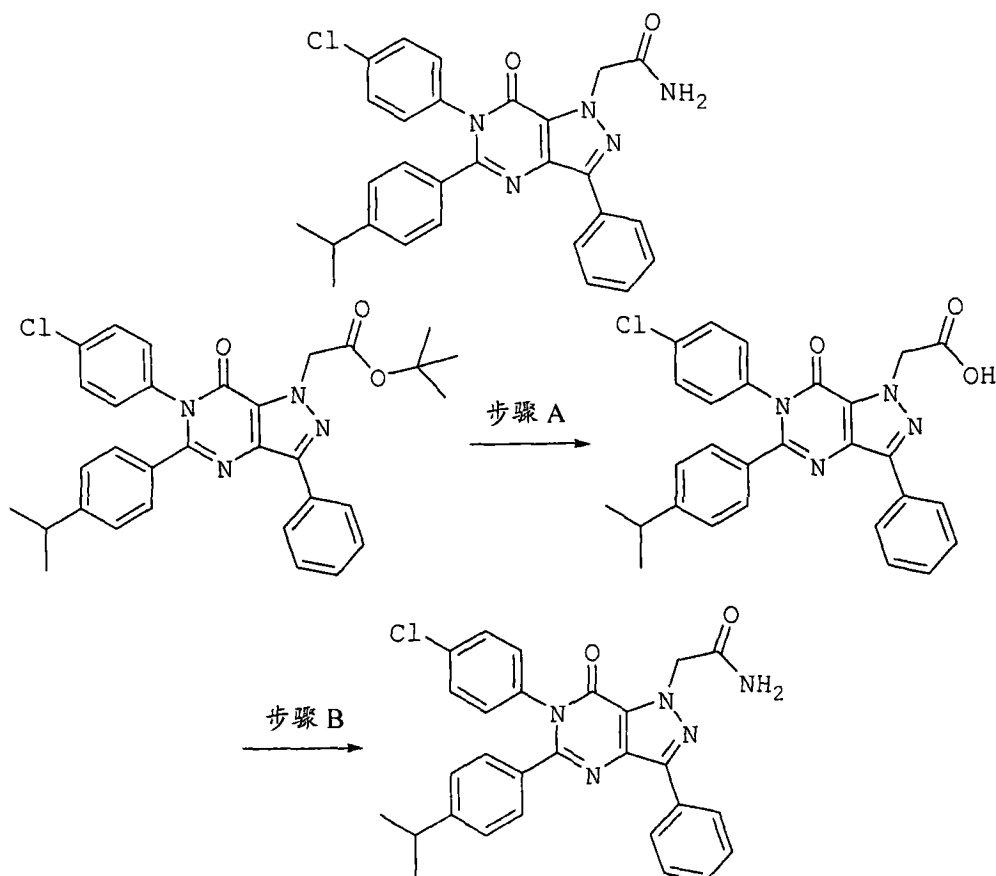
实施例 318

[0995] 2-[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并 [4,3-d]

[0996]

嘧啶-1-基]-乙酰胺

[0997]



[0998] 步骤A:向[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酸叔丁酯(20.0mg,0.036mmol)中加入DCM(0.5mL)和TFA(0.5mL)。将形成的溶液在室温下搅拌4小时。减压除去溶剂得到粗产物[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酸,其不经进一步纯化即可直接用于下一步的反应。

[0999] 步骤B:将前述步骤制得的粗产物[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酸、HATU(41.1mg,0.108mmol)和ⁱPr₂NEt(37.6μL,0.216mmol)的DMF(0.5mL)溶液在室温下搅拌1小时,然后于0℃下滴加转移到7N氨的甲醇溶液(1.0mL)中。将形成的反应混合物在室温下搅拌1小时,然后减压除去溶剂。将残余物通过制备型LC/MS纯化得到标题化合物; $C_{28}H_{24}ClN_5O_2$ 的HPLC-MS计算值(M+H⁺)498.2,实测值498.2。

[1000]

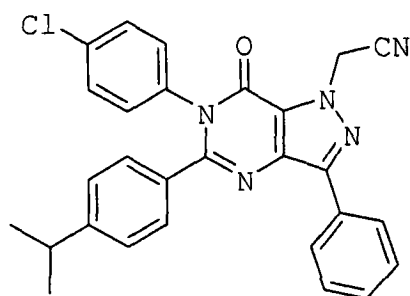
实施例 320

[1001] [6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧

[1002]

啶-1-基]-乙腈

[1003]



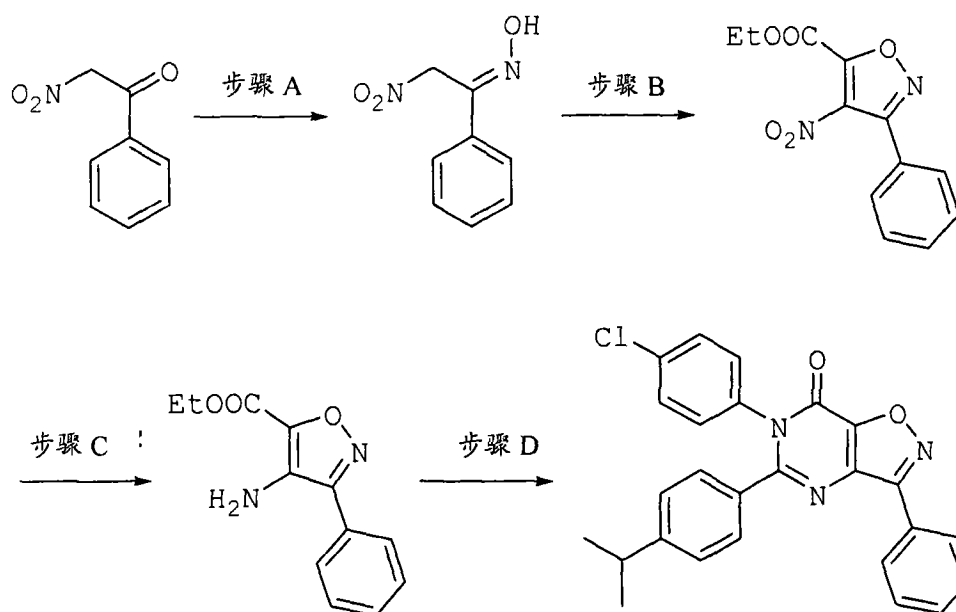
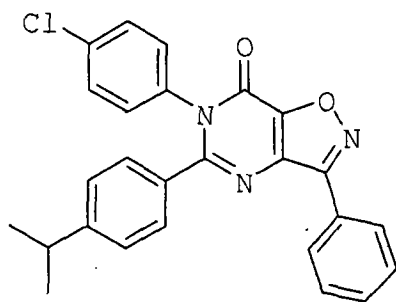
[1004] 将2-[6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-7-氧代-3-苯基-6,7-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-1-基]-乙酰胺(10.0mg,0.020mmol)和 POCl_3 (0.5mL)的混合物在 100°C 下加热30分钟。加热完成后,减压除去过量的 POCl_3 。将残余物通过制备型LC/MS纯化得到标题化合物; $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{O}$ 的HPLC-MS计算值($\text{M}+\text{H}^+$)480.1,实测值480.1。

[1005]

实施例 327

[1006] 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-6H-异噁唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮

[1007]



[1008] 步骤A: 将苯甲酰基硝基甲烷(300.0mg,1.82mmol)和 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (126.2mg,1.82mmol)的EtOH(1.5mL)和乙酸(0.5mL)溶液在 100°C 下加热7小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入 H_2O (20mL)并用乙酸乙酯萃取($3\times 10\text{mL}$)。将合并的乙酸乙酯层用 MgSO_4 干燥并真空蒸发得到粗产物2-硝基-1-苯基-乙酮肟,其不经进一步纯化即可直接用于下

一步骤。

[1009] 步骤 B: 向前述步骤得到的 2-硝基-1-苯基-乙酮肟的无水乙醚 (2.0mL) 溶液中加入乙基草酰氯 (195.2 μ L, 1.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入 TEA (202.6 μ L, 1.45mmol)。然后将反应混合物在室温下继续搅拌 2 天, 然后除去溶剂。将残余物通过反相 HPLC 纯化得到 4-硝基-3-苯基-异噁唑-5-甲酸乙酯, 为油状产物 (299.0mg, 63% 收率); $C_{12}H_{10}N_2O_5$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 263.1, 实测值 263.1。

[1010] 步骤 C: 向 4-硝基-3-苯基-异噁唑-5-甲酸乙酯 (62.3mg, 0.238mmol) 的 EtOH (2.0mL) 溶液中加入阮内镍并将该混合物在氢气 (球囊) 下搅拌过夜。然后将反应混合物通过硅藻土过滤并真空蒸发得到粗产物 4-氨基-3-苯基-异噁唑-5-甲酸乙酯 (53.3mg, 97% 收率); $C_{12}H_{12}N_2O_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 233.1, 实测值 233.1。

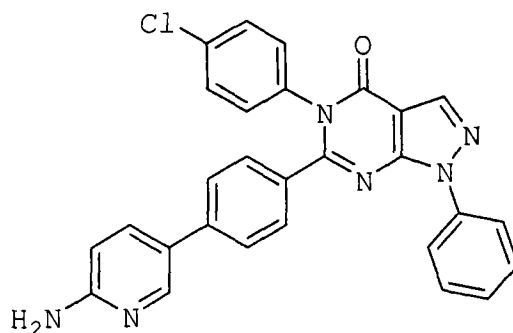
[1011] 步骤 D: 6-(4-氯-苯基)-5-(4-异丙基-苯基)-3-苯基-6H-异噁唑并 [4,5-d] 嘧啶-7-酮按照实施例 2 所述的方法用步骤 C 得到的 4-氨基-3-苯基-异噁唑-5-甲酸乙酯代替 5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯、用 N-(4-氯-苯基)-4-异丙基-苯甲酰胺代替 N-(4-溴-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺制得; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.42 (dd, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.12 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); $C_{26}H_{20}ClN_3O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 442.1, 实测值 442.1。

[1012] 实施例 330

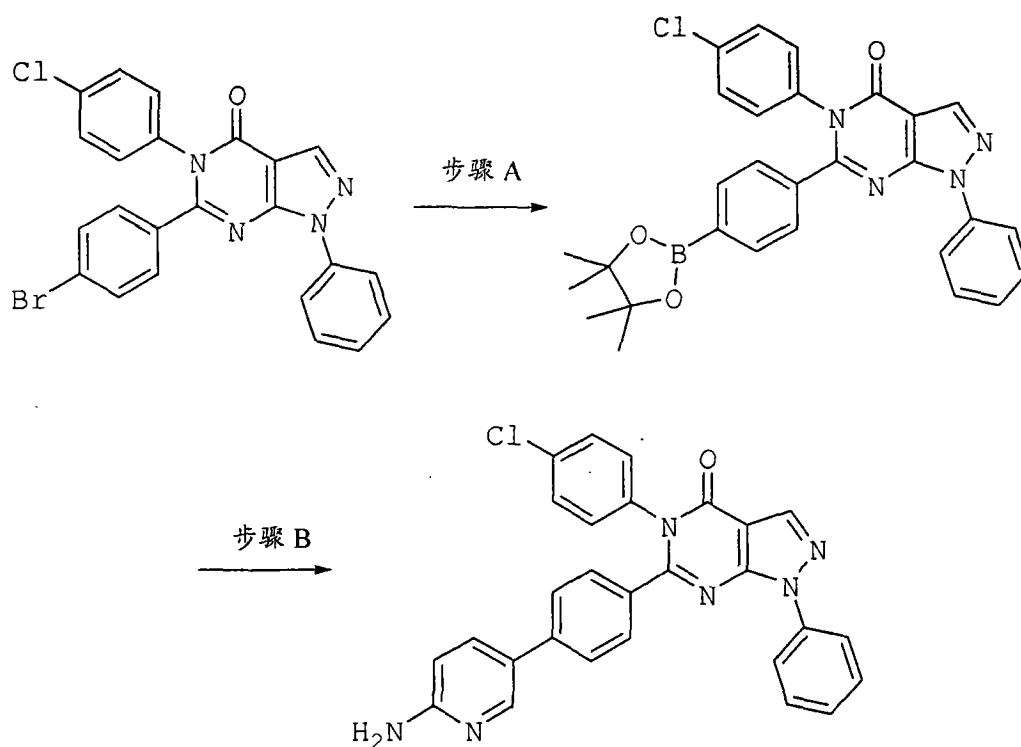
[1013] 6-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d]

[1014] 嘧啶-4-酮

[1015]



[1016]



[1017] 步骤 A:将装有 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (2.85g, 5.97mmol)、二(频哪醇)二硼 (1.74g, 6.85mmol)、K₂CO₃ (1.76g, 17.9mmol) 和 Pd(dppf)₂Cl₂ (0.15g, 0.184mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入无水 DMF (24.0mL)。将反应混合物在 100℃ 下加热 2 小时, 向其中加入 H₂O (300mL) 并用乙酸乙酯萃取 (3×100mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩并通过硅胶色谱纯化得到 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (2.50g, 80% 收率), 为白色固体状产物; C₂₆H₁₇ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 525.2, 实测值 525.2。

[1018] 步骤 B:将装有 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (500.0mg, 0.953mmol)、2-氨基-5-溴吡啶 (247.3mg, 1.43mmol)、Cs₂CO₃ (620.8mg, 1.91mmol) 和 Pd(dppf)₂Cl₂ (38.9mg, 0.048mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入无水 DMF (9.5mL)。将反应混合物在 100℃ 下加热过夜, 冷却至室温, 然后向其中加入 H₂O (100mL) 和乙酸乙酯 (50mL)。将不溶性固体滤出, 滤液的两层分离。将水层用乙酸乙酯萃取 (2×50mL)。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 然后通过反相 HPLC 纯化得到 6-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (244.2mg, 52% 收率), 为浅黄色固体状产物; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.59 (d, 1H), 4.72 (br, 2H); C₂₈H₁₉ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 491.1, 实测值 491.1。

[1019]

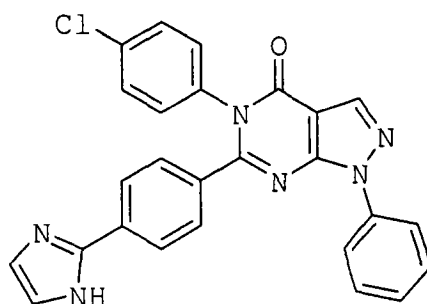
实施例 332

[1020] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1H-咪唑-2-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧

[1021]

啉-4-酮

[1022]



[1023] 将咪唑 (15.6mg, 0.229mmol) 和 MgO (9.2mg, 0.228mmol) 悬浮在干燥 1,4-二恶烷 (1.0mL) 中并在室温下搅拌 10 分钟以得到均匀悬浮液。将 CuI (14.5mg, 0.076mmol)、Pd(OAc)₂ (0.4mg, 0.002mmol) 和 PPh₃ (2.0mg, 0.008mmol) 加入到反应混合物中。然后将反应试管密封并用氮气净化。将 5-(4-氯-苯基)-6-(4-碘-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (20.0mg, 0.038mmol) 溶于干燥 1,4-二恶烷 (0.5mL), 将其通过注射器滴加到该溶液中, 然后将该混合物在 150℃ 下加热过夜。然后将该混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并通过硅藻土过滤。真空蒸发溶剂, 将残余物通过制备型 TLC 和制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; C₂₆H₁₇ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺) 465.1, 实测值 465.1。C-芳基化反应的详细条件在 Sezen, B.; Sames, D. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 5274 中有所描述。

[1024]

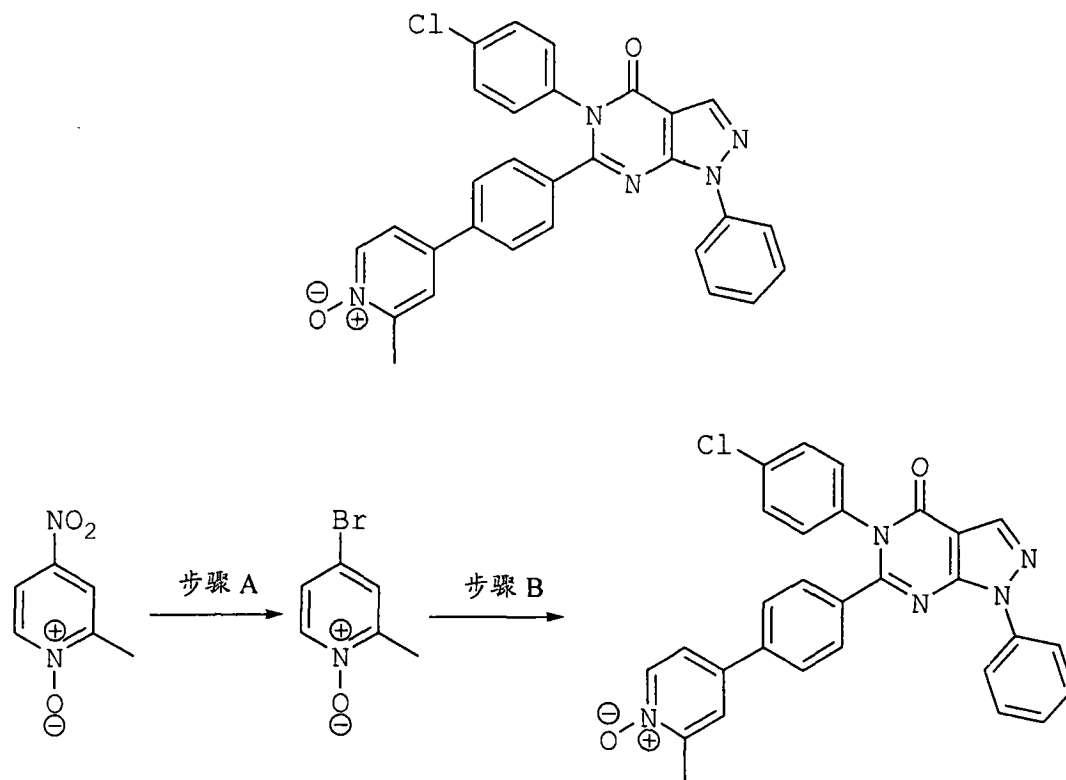
实施例 334

[1025] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡啶

[1026]

并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1027]



[1028] 步骤 A: 4-溴-2-甲基-吡啶 1-氧化物从 2-甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物利用专利 US5705499 (实施例 67) 所述的条件制得; C_6H_6BrNO 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 188.0, 实测值 188.0。

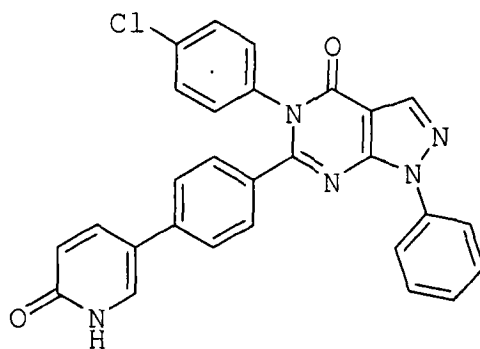
[1029] 步骤 B: 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-甲基-1-氧基-吡啶-4-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮按照实施例 330 (步骤 B) 所述的方法用步骤 A 得到的 4-溴-2-甲基-吡啶 1-氧化物代替 2-氨基-5-溴吡啶制得; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.60 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (m, 7H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.73 (s, 3H); $C_{29}H_{20}ClN_5O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 506.1, 实测值 506.1。

[1030] 实施例 337

[1031] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑

[1032] 并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1033]



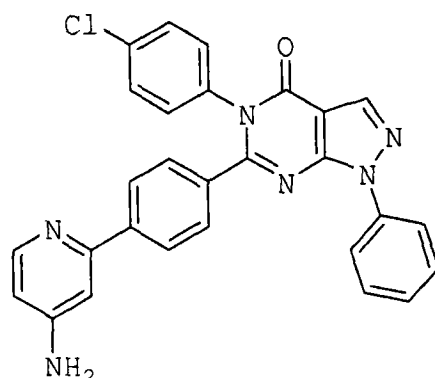
[1034] 向 6-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (28.1mg, 0.057mmol) 的乙腈 (0.5mL) 溶液中于 0℃ 下加入 $NaNO_2$ (5.4mg, 0.078mmol) 的 H_2O (0.5mL) 溶液, 然后加入一滴浓 H_2SO_4 。然后将反应混合物在 100℃ 下加热 30 分钟, 冷却至 0℃, 通过饱和 $NaHCO_3$ 中和至 $pH = 4 \sim 5$, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩并通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物; 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 1H); $C_{28}H_{18}ClN_5O_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($M+H^+$) 492.1, 实测值 492.1。

[1035] 实施例 338

[1036] 6-[4-(4-氨基-吡啶-2-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d]

[1037] 嘧啶-4-酮

[1038]



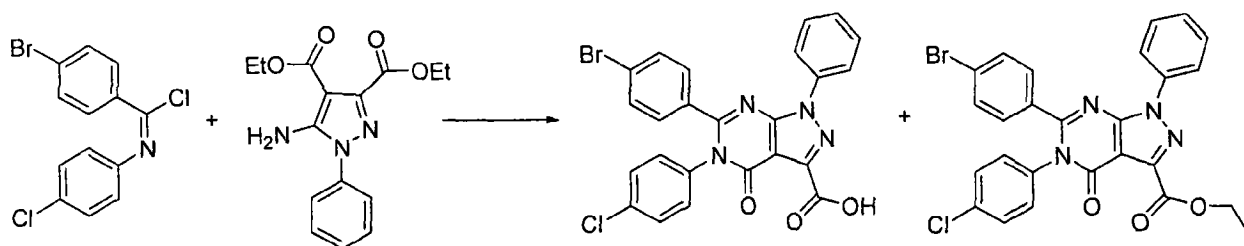
[1039] 将装有 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (20.0mg, 0.038mmol)、4-氨基-2-氯吡啶 (9.8mg, 0.076mmol)、 Cs_2CO_3 (24.8mg, 0.076mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.7mg, 0.002mmol) 和 1,3-二-(2,6-二异丙基-苯基)-3H-咪唑-1-翁鎓氯化物 (1.6mg, 0.004mmol) 的反应试管用氮气净化。通过注射器加入无水 1,4-二恶烷 (0.5mL)。将反应混合物在 120℃ 下加热 3 天, 冷却至室温, 向其中加入 H_2O (5mL) 并用乙酸乙酯萃取 (3×3mL)。将合并的有机相浓缩并通过反相 HPLC 纯化得到标题化合物; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 491.1, 实测值 491.1。

[1040]

实施例 340

[1041] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸

[1043]



[1044] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸从 5-氨基-1-苯基-1H-吡唑-3,4-二甲酸二乙酯和 4-溴-N-(4-氯-苯基)-亚氨苄基氯按照与实施例 2 所述的相类似的方法制得, 所不同的是将反应混合物在 170℃ 下在微波中加热 45 分钟而不是 20 分钟。将粗产物通过制备型 LC/MS 纯化得到主要产物 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸和副产物 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸乙酯 (实施例 341)。实施例 340: $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 520.0, 实测值: 520.0。实施例 341: ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.52 (q, 2H), 1.45 (t, 3H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$) 549.0, 实测值: 549.0。

[1045]

实施例 342

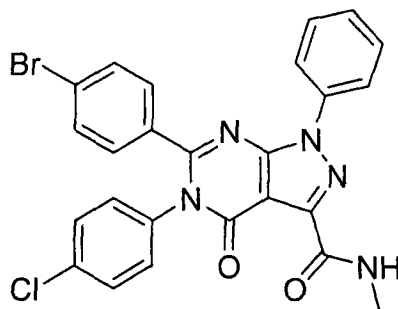
[1046] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,

4-d] 嘧啶

[1047]

-3- 甲酸甲基酰胺

[1048]



[1049] 将 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸 (20mg, 0.038mmol) 用 SOCl_2 在 50°C 下处理 1 小时并冷却至室温。真空除去 SOCl_2 并将残余物溶于无水二氯甲烷 (0.5mL), 将 MeNH_2 (2N 的 MeOH 溶液, 0.2mL) 加入到该溶液中并将该混合物在室温下搅拌 3 小时。真空除去溶剂, 将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸甲基酰胺。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 9.95 (b, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.41 (m, 5H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 3.05 (d, 3H)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{BrClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 534.0, 实测值: 534.0。

[1050]

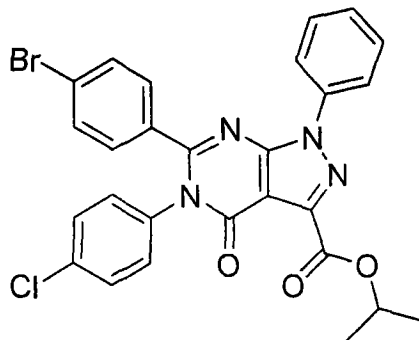
实施例 347

[1051] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶

[1052]

-3- 甲酸异丙酯

[1053]



[1054] 将 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸 (20mg, 0.038mmol) 用 SOCl_2 (0.5mL) 于 80°C 下处理 1 小时并冷却至室温。真空除去 SOCl_2 并将残余物溶于无水二氯甲烷 (0.5mL), 加入异丙醇 (0.05mL) 和 Et_3N (0.05mL)。将该混合物在室温下搅拌 3 小时。真空除去溶剂并将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-3-甲酸异丙酯。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.38 (m, 1H), 1.44 (d, 6H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{BrClN}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 563.0, 实测值: 563.1。

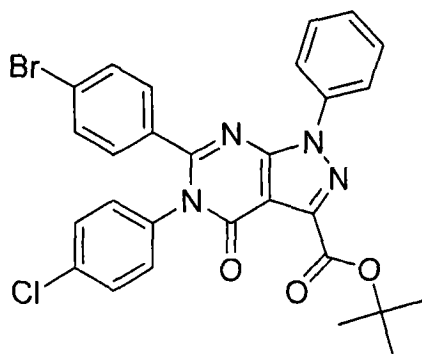
[1055]

实施例 348

[1056] 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

[1057] -3-甲酸叔丁酯

[1058]



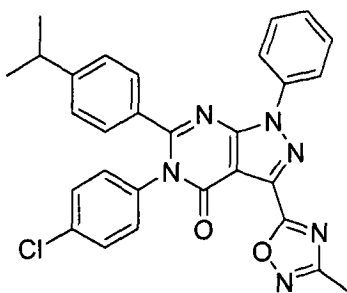
[1059] 将 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸 (6mg, 0.012mmol) 的无水苯 (0.5mL) 悬浮液加热至 80℃, 然后加入 N,N-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛 (0.02mL)。加入后, 将该混合物在 80℃ 下搅拌 30 分钟。冷却至室温后, 真空除去溶剂, 将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 6-(4-溴-苯基)-5-(4-氯-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸叔丁酯。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.12(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.09(d, 2H), 1.67(s, 9H)。C₂₈H₂₂BrClN₄O₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 577.1, 实测值: 577.1。

[1060] 实施例 351

[1061] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[1062] 二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮

[1063]



[1064] 将 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸 (15mg, 0.031mmol) 用 SOCl₂ (0.5mL) 在 80℃ 下处理 1 小时并冷却至室温。真空除去 SOCl₂ 并将残余物溶于无水二氯甲烷 (0.5mL)。加入 N-羟基-乙脒 (9mg, 0.12mmol) 和 Et₃N (0.02mL)。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后倒入水 (5mL) 中。将该混合物用 EtOAc 萃取 (3×3mL)。将合并的萃取液浓缩并真空干燥 5 小时后, 将残余物溶于无水二恶烷 (0.5mL), 然后加入 NaOAc (15mg)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 24 小时以完成转化。冷却至室温后, 将该混合物用水处理并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取液浓缩, 将残余物通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.21(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.42(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.29(d, 2H),

7. 12(m, 4H), 2. 87(m, 1H), 2. 55(s, 3H), 1. 20(d, 6H)。C₂₉H₂₃ClN₆O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺) : 523. 2, 实测值 : 523. 2。

[1065]

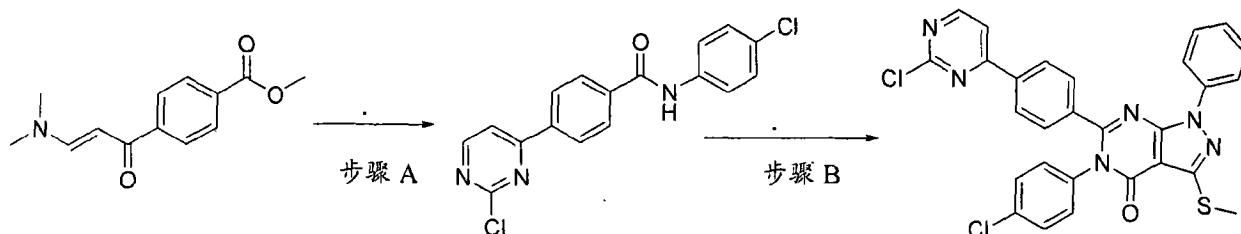
实施例 352

[1066] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲硫基-1-苯基-1, 5-二氢-吡唑

[1067]

并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1068]



[1069] 步骤 A: 向 4-(3-二甲基氨基-丙烯酰基)-苯甲酸甲酯 (1g, 4.29mmol; 按照 S. Murahashi 等人 Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1987, 60, 3285 所报道的方法制得) 的 MeOH (8.5mL) 悬浮液中加入胍盐酸盐 (1.23g, 12.86mmol) 和 NaOH (412mg, 10.3mmol)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 24 小时, 然后冷却至室温。将该混合物浓缩并用 H₂SO₄/H₂O (1 : 1, 20mL) 处理, 然后在 120℃ 下加热 14 小时。冷却至室温后, 将该混合物通过倒入冰冷的 NH₄OH (50mL) 中而碱化, 并且通过加入浓氯化氢溶液而酸化至 pH = 1。将沉淀物通过过滤收集, 用乙腈洗涤, 在真空烘箱中干燥 24 小时得到 680mg 粗产物 4-(2-羟基-嘧啶-4-基)-苯甲酸。

[1070] 将粗产物 4-(2-羟基-嘧啶-4-基)-苯甲酸用 POCl₃ (4mL) 在 100℃ 下处理 14 小时并冷却至室温。真空除去 POCl₃ 并将残余物用甲苯 (3mL) 冲洗一次。将残余物溶于无水二氯甲烷 (4mL) 并放入冰浴中。加入 4-氯苯胺 (790mg, 6.28mmol), 然后加入 Et₃N (1.2g, 12mmol)。在 0℃ 下搅拌 1 小时后, 将该混合物倒入水 (100mL) 中并用 EtOAc 萃取 (3×50mL)。将合并的萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0~80% EtOAc/己烷) 得到所需的黄色固体状的 N-(4-氯-苯基)-4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯甲酰胺 (650mg, 44%)。C₁₇H₁₁Cl₂N₃O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺) : 344. 0, 实测值 : 344. 0。

[1071] 步骤 B: 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮从 N-(4-氯-苯基)-4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯甲酰胺和 5-氨基-3-甲硫基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯按照与实施例 2 所述的相类似的方法制得。¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 8. 68(d, 1H), 8. 15(d, 2H), 8. 01(d, 2H), 7. 63(d, 1H), 7. 49(m, 4H), 7. 32(m, 3H), 7. 11(d, 2H), 2. 73(s, 3H)。C₂₈H₁₈Cl₂N₆OS 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺) : 557. 1, 实测值 : 557. 1。

[1072]

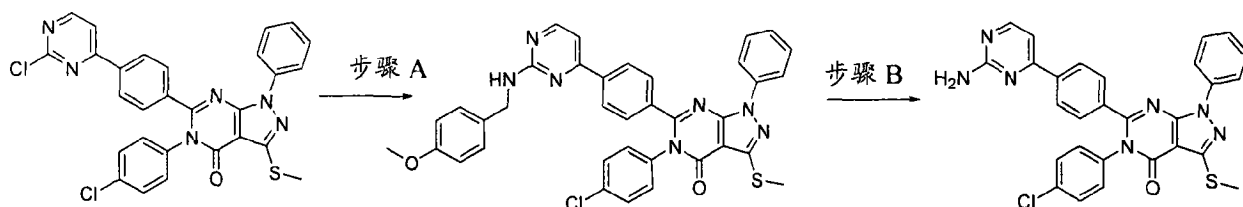
实施例 353

[1073] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1, 5-二氢-吡

[1074]

唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1075]



[1076] 步骤A:向5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮(10mg,0.018mmol)的丙醇(0.5mL)悬浮液中加入4-甲氧基苄基胺(15 μ L)。将该混合物在100℃下加热14小时,然后冷却至室温。真空除去溶剂,残余物不经进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1077] 步骤B:将前述步骤的残余物溶于TFA(0.5mL)并在60℃下加热5小时。冷却至室温后,将该混合物浓缩并通过制备型LC/MS纯化得到标题化合物6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲硫基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.23(d,1H), 8.12(d,2H), 8.01(d,2H), 7.52(m,4H), 7.33(m,3H), 7.23(d,1H), 7.11(d,2H), 2.73(s,3H)。C₂₈H₂₀ClN₇OS的HPLC-MS计算值(M+⁺): 538.1,实测值:538.1。

[1078]

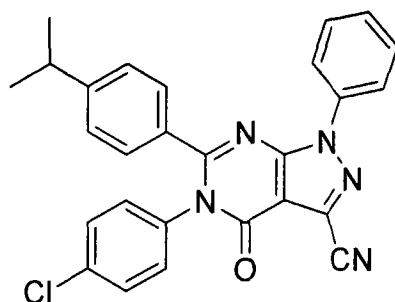
实施例 355

[1079] 5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]

[1080]

嘧啶-3-甲腈

[1081]



[1082] 将5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酰胺(10mg,0.021mmol;从5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲酸按照实施例342所述的方法制得)用POCl₃在80℃下处理30分钟。然后将该混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液(1mL)处理并用EtOAc萃取。然后将合并的萃取液浓缩并通过制备型薄层色谱纯化(硅胶,30% EtOAc/己烷)得到白色固体状标题化合物5-(4-氯-苯基)-6-(4-异丙基-苯基)-4-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲腈。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.13(d,2H), 7.54(t,2H), 7.44(t,1H), 7.33(d,2H), 7.25(d,2H), 7.10(m,4H), 2.87(m,1H), 1.20(d,6H)。C₂₇H₂₀ClN₅O的HPLC-MS计算值(M+⁺):466.1,实测值:466.1。

[1083]

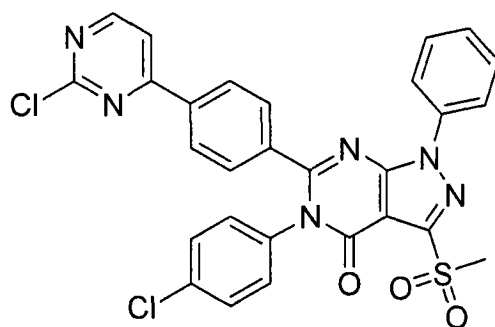
实施例 356

[1084] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡

[1085]

唑并 [3,4-d] 嘧啶 -4- 酮

[1086]



[1087] 向 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲磺基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (230mg, 0.41mmol) 的 CH_2Cl_2 (6mL) 溶液中于 0°C 下加入 m-CPBA (240mg, 1.39mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后升温至室温。在室温下搅拌 5 小时后, 将该混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 处理并用 CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。将合并的萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将一小部分通过制备型 LC/MS 纯化得到标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。 ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.69 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (t, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 3.53 (s, 3H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 589.1, 实测值: 589.1。将其余的残余物直接用于实施例 357。

[1088]

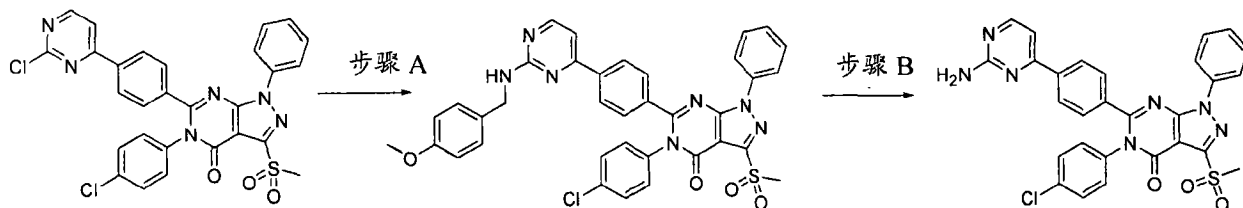
实施例 357

[1089] 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-

[1090]

吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1091]



[1092] 步骤 A: 向粗产物 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(2-氯-嘧啶-4-基)-苯基]-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (得自实施例 356) 的 EtOH (6mL) 悬浮液中加入 4-甲氧基苄基胺 (0.4mL)。将该混合物在 100°C 下加热 24 小时, 然后冷却至室温。将沉淀物通过过滤收集并用 EtOH ($2 \times 3\text{mL}$) 洗涤。将该固体晾干 14 小时得到所需的白色固体状的 5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-6-[4-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (230mg, 80%)。 $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_4\text{S}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 690.2, 实测值: 690.2。

[1093] 步骤 B: 将 5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-6-[4-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-4-基]-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (230mg, 0.33mmol) 的 TFA (4mL) 溶液在 50°C 下搅拌 8 小时, 然后冷却至室温。真空除去过量的 TFA 并将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液 (5mL) 处理。用 CH_2Cl_2 萃取后, 将合并的萃取液用盐水洗涤, 干燥

(MgSO₄) 并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0 ~ 2% MeOH/CH₂Cl₂) 得到标题化合物 6-[4-(2-氨基-嘧啶-4-基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-3-甲磺酰基-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.36 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 5.34 (b, 2H), 3.55 (s, 3H)。C₂₈H₂₀ClN₇O₃S 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 570.1, 实测值: 570.1。

[1094]

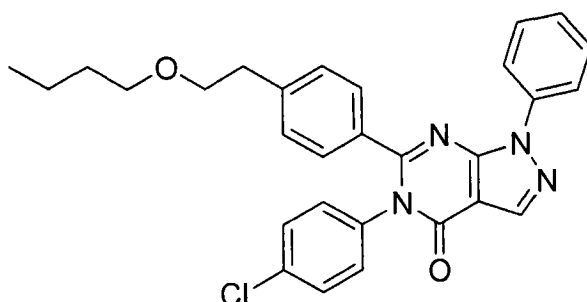
实施例 361

[1095] 6-[4-(2-丁氧基-乙基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧

[1096]

啶-4-酮

[1097]



[1098] 向 6-[4-(2-丁氧基-乙基)-苯基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (5mg, 0.01mmol) 的 EtOH (1mL) 溶液中加入 Pd/C (2mg)。将该体系通过交替地应用真空和 H₂ 而脱气 3 次。然后将该混合物在室温及 H₂ 下搅拌 24 小时。通过过滤除去催化剂后, 将滤液浓缩并通过快速色谱纯化 (硅胶, 0 ~ 30% EtOAc/ 己烷) 得到白色固体状标题化合物 (3.5mg, 69%)。C₂₉H₂₅ClN₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 497.2, 实测值: 497.2。

[1099]

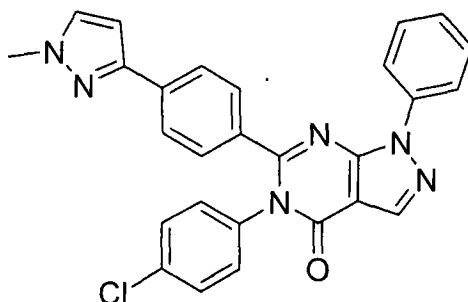
实施例 362

[1100] 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并

[1101]

[3,4-d] 嘧啶-4-酮

[1102]



[1103] 向 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(1H-吡唑-3-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮 (4mg, 0.008mmol) 的 MeCN (0.5mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (5mg), 然后加入 MeI (0.05mL)。将该混合物在 60℃ 下加热 16 小时, 然后冷却至室温。然后将反应混合物用水 (3mL) 处理并用 EtOAc 萃取。将合并的萃取液浓缩并通过制备型薄层色谱纯化 (硅胶, 30% EtOAc/ 己烷) 得到白色固体状标题化合物 5-(4-氯-苯基)-6-[4-(1-甲

基-1H-吡唑-3-基)-苯基]-1-苯基-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮 (3.8mg, 92%)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.33(s, 1H), 8.17(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.38(m, 4H), 7.11(d, 2H), 6.54(d, 1H), 3.97(s, 3H)。C₂₇H₁₉ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 479.1, 实测值: 479.1。

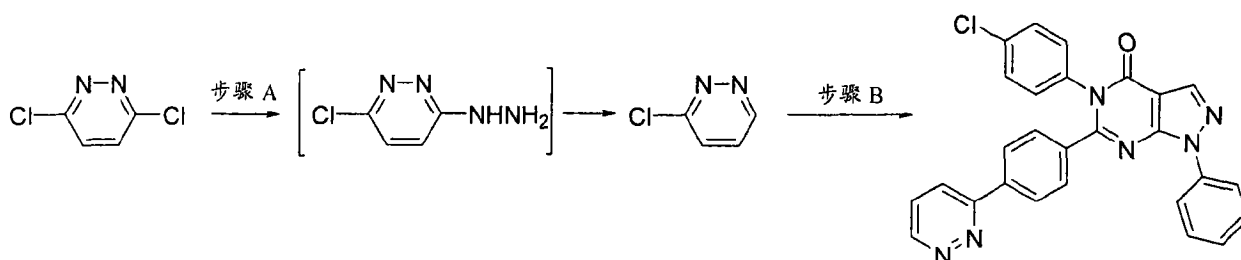
[1104]

实施例 363

[1105] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡嗪-3-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并

[1106] [3,4-d]嘧啶-4-酮

[1107]



[1108] 步骤 A: 向 3,6-二氯-哒嗪 (500mg, 3.36mmol) 的 EtOH(6mL) 溶液中加入水合肼 (840mg, 16.8mmol)。将该混合物在 80℃ 下加热 14 小时, 然后冷却至室温。真空除去溶剂, 将残余物用水 (2mL) 研制, 滤出并干燥得到白色固体状的 6-氯-3-哒嗪基-肼 (280mg, 58%)。C₄H₅ClN₄ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 145.0, 实测值: 145.0。

[1109] 步骤 B: 向剧烈搅拌着的黄色氧化汞 (840mg, 3.88mmol) 的水 (10mL) 悬浮液中一份一份地缓慢加入 6-氯-3-哒嗪基-肼 (280mg, 1.94mmol)。然后将形成的混合物在室温下搅拌 5 小时并用 EtOAc 萃取 (3×15mL)。将合并的萃取液用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩得到棕色固体状所需产物 3-氯哒嗪 (130mg, 34%)。C₄H₃ClN₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 115.0, 实测值: 115.0。

[1110] 步骤 C: 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡嗪-3-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮从 3-氯哒嗪和 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并 [3,4-d] 嘧啶-4-酮通过利用实施例 338 所述的相同方法制得。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0~70% EtOAc/己烷)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 9.19(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.02(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.51(m, 5H), 7.33(m, 3H), 7.15(d, 2H)。C₂₇H₁₇ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 477.1, 实测值: 477.1。

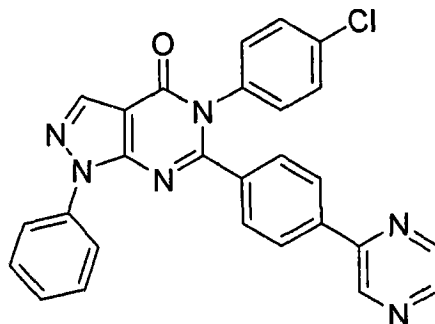
[1111]

实施例 371

[1112] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡嗪-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并

[1113] [3,4-d]嘧啶-4-酮

[1114]



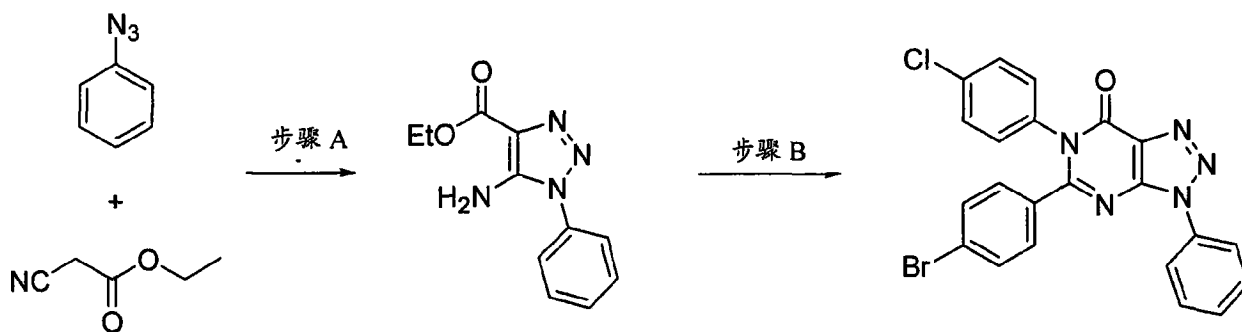
[1115] 5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-(4-吡啶-2-基-苯基)-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮从5-(4-氯-苯基)-1-苯基-6-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,5-二氢-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-酮和2-氯-吡啶通过利用实施例338所述的方法制得,所不同的是将反应混合物在100℃下搅拌14小时:¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 9.02 (d, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 2H)。C₂₇H₁₇ClN₆O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 477.1, 实测值: 477.1。

[1116]

实施例 377

[1117] 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-3,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮

[1118]



[1119] 步骤 A: 向新制备的 NaOEt (1.18 mmol) 的 EtOH (0.75 mL) 溶液中于 0℃ 下加入氰基乙酸乙酯 (100 mg, 0.88 mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后, 加入叠氮基苯 (100 mg, 0.84 mmol, 按照 M. Kurumi 等人 Heterocycles. 2000, 53, 2809 所述的方法制得)。加入后, 将该混合物缓慢升温至室温并搅拌 14 小时。然后将该混合物用水 (3 mL) 处理并用 EtOAc 萃取 (3 × 3 mL)。将合并的萃取液浓缩并通过快速色谱纯化 (硅胶, 0% ~ 70% EtOAc/ 己烷) 得到白色固体状的 5-氨基-1-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯 (100 mg, 51%)。C₁₁H₁₂N₄O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 233.1, 实测值: 233.1。

[1120] 步骤 B: 将 5-氨基-1-苯基-1H-[1,2,3]三唑-4-甲酸乙酯 (30 mg, 0.13 mmol)、4-溴-N-(4-氯-苯基)-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-酮 (51 mg, 0.16 mmol) 和 TiCl₄ (20 μL) 的无水二氯乙烷 (1 mL) 混合物在微波反应器中于 170℃ 下加热 1 小时, 然后在 115℃ 下在油浴中加热 48 小时。冷却至室温后, 将该混合物按照实施例 2 进行后处理并通过快速色谱纯化 (硅胶, 0 ~ 30% EtOAc/ 己烷) 得到白色固体状标题化合物 5-(4-溴-苯基)-6-(4-氯-苯基)-3-苯基-3,6-二氢-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮 (45 mg, 73%)。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm) 8.15 (d, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (d, 2H),

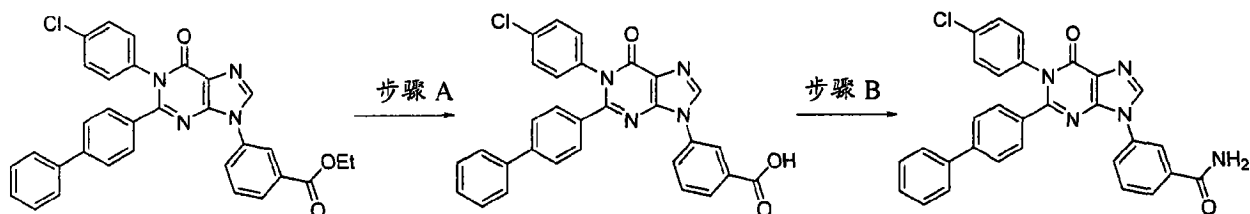
7. 10 (d, 2H), 2. 87 (m, 1H)。C₂₂H₁₃BrClN₅O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1⁺): 478. 0, 实测值: 478. 0。

[1121]

实施例 383

[1122] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酰胺

[1123]



[1124] 步骤 A: 将 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸乙酯 (200mg, 0. 37mmol) 的 THF/MeOH/H₂O 3 : 2 : 1 (5mL) 溶液冷却至 0℃ 并用 3N LiOH 水溶液 (183 μL, 0. 55mmol) 处理。将反应混合物冷却至室温并搅拌 4 小时。将反应液用 H₂O 稀释, 用 Et₂O 萃取并用 1N HCl 水溶液酸化。将形成的白色沉淀物通过抽滤收集得到白色固体状的 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸 (155mg, 82%)。C₃₀H₁₉ClN₄O₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 519. 1, 实测值 519. 1。

[1125] 步骤 B: 将 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸 (40mg, 0. 077mmol) 的 SOCl₂ (1mL) 溶液在 70℃ 下加热 1 小时。将反应混合物冷却至室温并倒入 50% NH₄OH 水溶液 (15mL) 中。将形成的混合物用 H₂O 稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机液干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 5% MeOH/CH₂Cl₂) 得到白色固体状标题化合物 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酰胺。¹H NMR (CDCl₃) (ppm) 8. 67 (s, 1H), 8. 29 (t, 1H), 8. 15 (br s, 1H), 8. 02 (d, 1H), 7. 98 (d, 1H), 7. 71 (t, 1H), 7. 64 (d, 2H), 7. 58 (d, 3H), 7. 46 (br s, 2H), 7. 44 (m, 6H), 7. 37 (m, 1H); C₃₀H₂₀ClN₅O₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H⁺): 518. 1, 实测值 518. 1。

[1126]

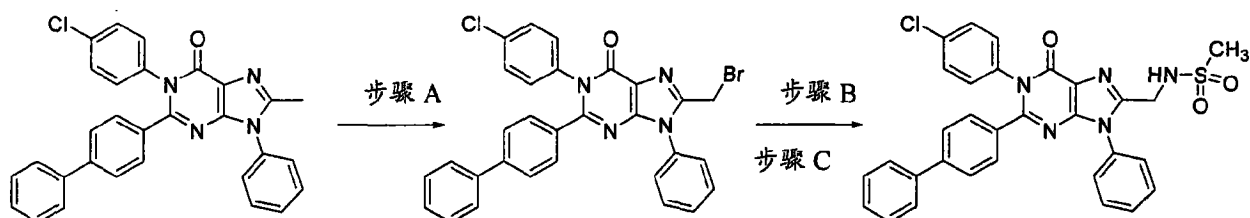
实施例 384

[1127] N-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基甲基]-

[1128]

甲磺酰胺

[1129]



[1130] 步骤 A: 将 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (51mg, 0. 104mmol) 的 CCl₄ (2mL) 溶液依次用 NBS (24mg, 0. 135mmol) 和 AIBN (22mg, 0. 135mmol) 处理。将反应液在 80℃ 下加热 3 小时, 冷却至室温并真空浓缩。将粗油通

过快速色谱纯化(硅胶,0-30%己烷/EtOAc)得到白色固体状的2-联苯-4-基-8-溴甲基-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮(46mg,78%)。 $C_{30}H_{20}BrClN_4O$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):567.1,实测值567.1。

[1131] 步骤B:将N-(4-甲氧基-苄基)-甲磺酰胺(7.8mg,0.035mmol)的无水DMF(0.3mL)溶液用60%分散的NaH(1.4mg,0.059mmol)处理。将反应混合物搅拌至停止氢气的放出,然后通过注射器将其加入到2-联苯-4-基-8-溴甲基-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮(20mg,0.35mmol)的无水DMF(0.1mL)溶液中。将形成的反应混合物在50℃下加热2小时,冷却至室温并用1N HCl水溶液终止反应。将形成的白色沉淀物通过抽滤收集得到白色固体状的N-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基甲基]-N-(4-甲氧基-苄基)-甲磺酰胺(18mg,72%)。 $C_{39}H_{32}BrClN_5O_4S$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):702.2,实测值702.2。

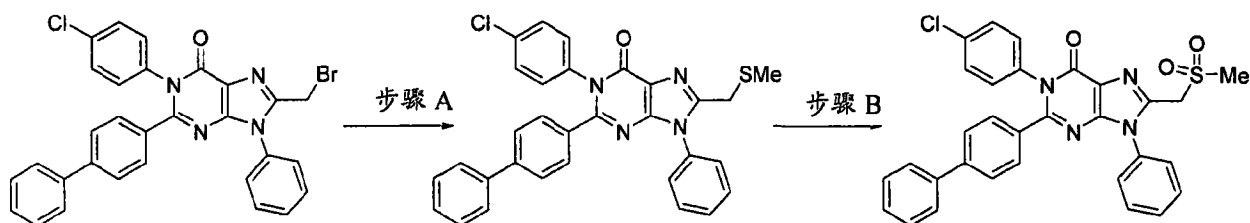
[1132] 步骤C:将N-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基甲基]-N-(4-甲氧基-苄基)-甲磺酰胺(18mg,0.026mmol)的TFA(1mL)溶液在90℃下在密封试管中加热12小时。将反应混合物真空浓缩,将形成的粗油通过快速色谱纯化(硅胶,5% MeOH/ CH_2Cl_2)得到白色固体状标题化合物N-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-9-苯基-6,9-二氢-1H-嘌呤-8-基甲基]-甲磺酰胺。 1H NMR($CDCl_3$ δ (ppm) 7.64-7.54(m, 3H), 7.51-7.45(m, 4H), 7.44-7.38(m, 4H), 7.37-7.30(m, 4H), 7.28(s, 1H), 7.13(d, 2H), 5.92(br s, 1H), 4.48(s, 2H), 2.99(s, 3H); $C_{31}H_{24}ClN_5O_3S$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):582.1,实测值582.1。

[1133]

实施例 386

[1134] 2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲磺酰基甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[1135]



[1136] 步骤A:将2-联苯-4-基-8-溴甲基-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮(17mg,0.030mmol)的无水DMF(0.2mL)溶液用硫代甲醇钠(3mg,0.042mmol)处理。将反应混合物搅拌10分钟并用1N HCl水溶液酸化。将形成的沉淀物通过过滤收集得到白色固体状的2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲硫基甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮(14mg,86%)。 $C_{31}H_{23}ClN_4OS$ 的HPLC-MS计算值($M+H^+$):535.1,实测值535.1。

[1137] 步骤B:将2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲硫基甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮(14mg,0.026mmol)的 CH_2Cl_2 (0.5mL)溶液用MCPBA(9mg,0.052mmol)处理。将反应混合物在40℃下温和加热2小时,冷却至室温并真空浓缩。将粗品无定形固体通过快速色谱纯化(硅胶,0-20% EtOAc/ CH_2Cl_2)得到白色固体状标题化合物2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-8-甲磺酰基甲基-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮。 1H NMR($CDCl_3$ δ (ppm) 7.65-7.53(m, 5H), 7.49(d, 2H), 7.41-7.39(m, 4H), 7.37-7.31(m, 3H),

7.29-7.24(m, 2H, 被 CHCl_3 部分遮盖), 7.16(d, 2H), 4.43(br s, 2H), 3.35(br s, 3H); $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 567.1, 实测值 567.1。

[1138]

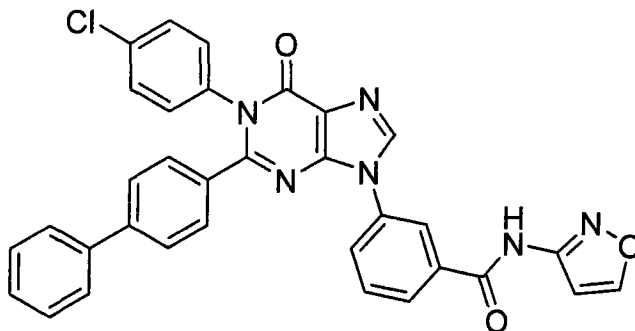
实施例 391

[1139] 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-异噁唑-3-基-苯

[1140]

甲酰胺

[1141]



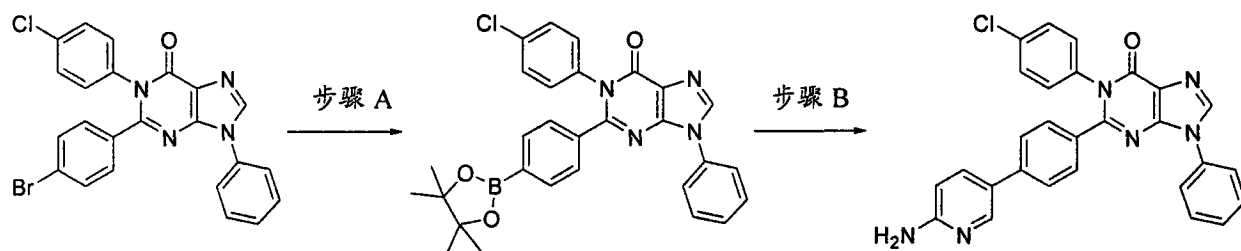
[1142] 将 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-苯甲酸 (50mg, 0.096mmol) 的 SOCl_2 (1mL) 溶液在 70°C 下加热 1 小时。将反应混合物浓缩, 溶于 CH_2Cl_2 (2mL) 并用 3-氨基异噁唑 (2.97mg, 0.035mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 浓缩并通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-30% Hex/EtOAc) 得到白色固体状标题化合物 3-[2-联苯-4-基-1-(4-氯-苯基)-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基]-N-异噁唑-3-基-苯甲酰胺。 ^1H NMR (CDCl_3 δ (ppm) 9.94(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.72(t, 1H), 7.49(d, 2H), 7.45(d, 2H), 7.39(t, 2H), 7.35-7.29(m, 5H), 7.25(br s, 1H), 7.14(d, 2H); $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 585.1, 实测值 585.1。

[1143]

实施例 447

[1144] 2-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮

[1145]



[1146] 步骤 A: 将 2-(4-溴-苯基)-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (190mg, 0.40mmol) 的无水 DMF (3.5mL) 溶液依次用二(频哪醇)二硼 (108mg, 0.46mmol)、KOAc (117mg, 1.19mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (16mg, 0.02mmol) 处理。将形成的悬浮液用 N_2 脱气并在 100°C 下加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 H_2O 稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机液干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-20% EtOAc/ CH_2Cl_2) 得到浅黄褐色固体状的 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (180mg, 86%)。 $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 525.2, 实测值 525.2。

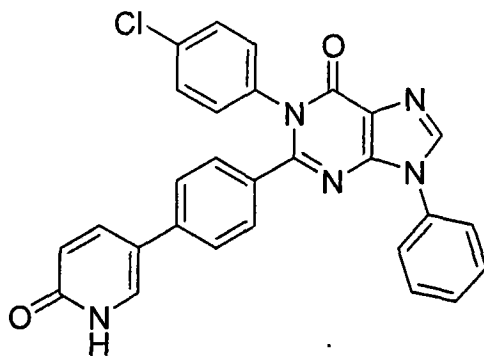
[1147] 步骤 B: 将 1-(4-氯-苯基)-9-苯基-2-[4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (180mg, 0.34mmol) 和 2-氨基-5-溴吡啶 (89mg, 0.51mmol) 的无水 DMF (3mL) 溶液依次用 Cs_2CO_3 (224mg, 0.69mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (14mg, 0.017mmol) 处理。将反应混合物用 N_2 脱气并在 100°C 下加热 24 小时。将反应液冷却至室温, 用 H_2O 稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机液干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 30% EtOAc/ CH_2Cl_2) 得到白色固体状标题化合物 2-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮。 ^1H NMR (CDCl_3 δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.61 (表观的 t, 2H), 7.52 (表观的 t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 6.95 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 491.1, 实测值 491.1。

[1148] 实施例 448

[1149] 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤

[1150] -6-酮

[1151]

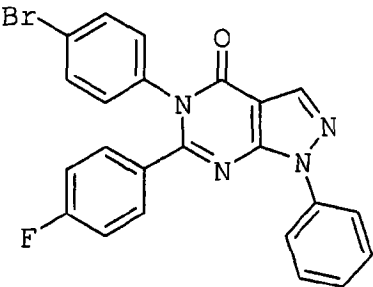


[1152] 将 2-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯基]-1-(4-氯-苯基)-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮 (10mg, 0.02mmol) 的乙腈 (0.4mL) 和 H_2O (0.4mL) 溶液用 NaNO_2 和 $5\mu\text{L}$ 浓 H_2SO_4 处理。将反应混合物在 100°C 下加热 1 小时。将反应液冷却至室温并用 Na_2CO_3 水溶液中和。将反应液用 H_2O 稀释并用 EtOAc 萃取。将合并的有机液干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将形成的粗产物通过制备型 LCMS 纯化得到白色固体状标题化合物 1-(4-氯-苯基)-2-[4-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-9-苯基-1,9-二氢-嘌呤-6-酮。 ^1H NMR (CDCl_3 δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (表观的 t, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H); $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 492.1, 实测值 492.1。

[1153] 通过重复以上实施例所述的方法, 利用适当的原料得到下面的式 I 化合物, 如表 1 所示。

[1154] 表 1

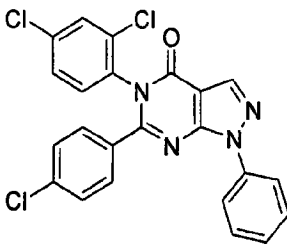
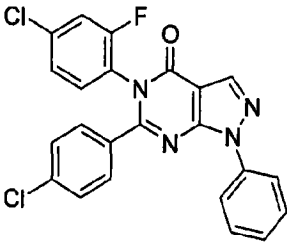
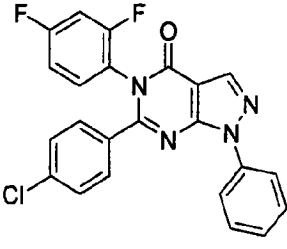
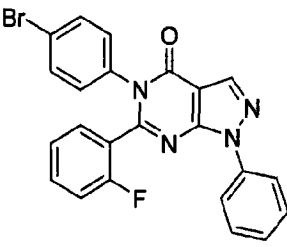
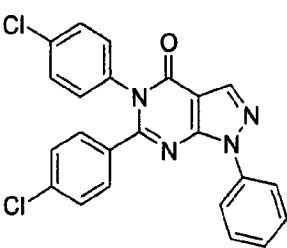
[1155]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
10		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 4-氟苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (t, 2H); C ₂₃ H ₁₄ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 461.0, 实测值 461.1.

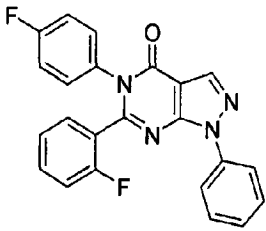
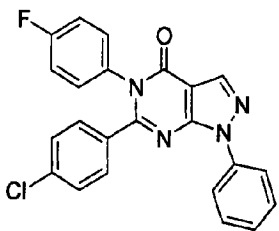
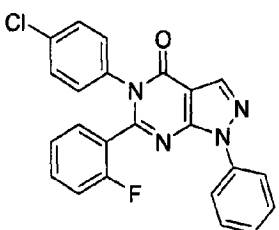
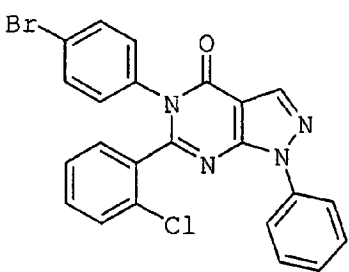
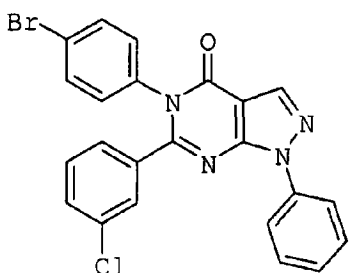
[1156]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
11		LCMS: 458.0($\text{M}+\text{H}^+$).
12		LCMS: 429.0($\text{M}+\text{H}^+$).
13		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.05(d, $J = 7.51$ Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.2-7.17 (m, 1H), 7.05 (t, $J = 7.57$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H). LC/MS 实测值: 451.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).
14		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.01(d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 4H), 7.3 (d, $J = 7.41$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 3H), 6.9 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H). LC/MS 实测值: 511.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).
15		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.27 (s, 1H), 8.0 (d, $J = 7.62$ Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.31-7.2 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.02-6.92 (m, 3H). LC/MS 实测值: 451.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

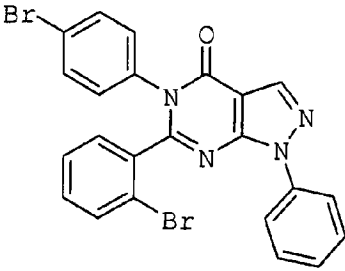
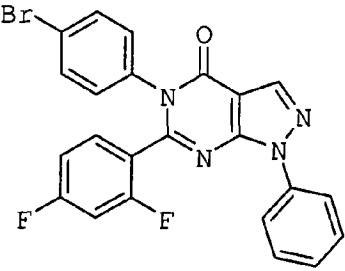
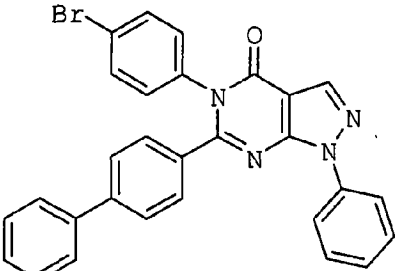
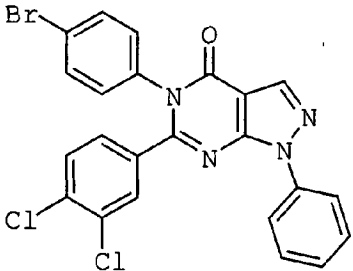
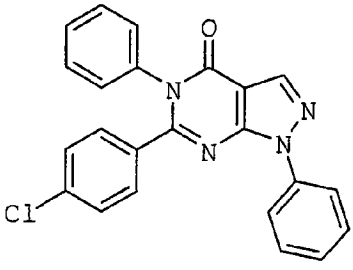
[1157]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
16		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.5 (m, 2H), 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.3-6.26 (m, 3H), 7.19 (d, J = 8.45 Hz, 1H)。 LC/MS 实测值: 467.1 (M+H ⁺)。
17		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 5H), 7.15-7.06 (m, 3H)。 LC/MS 实测值: 451.1 (M+1/z)。
18		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 5H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H)。 LC/MS 实测值: 435.0 (M+1/z)。
19		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.05 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.4 (d, J = 8.55 Hz, 2H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.1 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.15 Hz, 2H), 6.88 (t, J = 9 Hz, 1H)。 LC/MS 实测值: 461.0 (M+1/z)。
20		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 5H), 7.1-7.05 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H)。 LC/MS 实测值: 433.1 (M+1/z)。

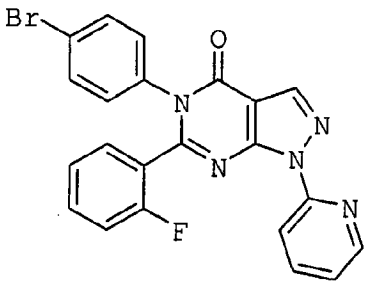
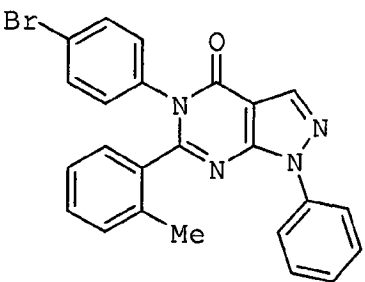
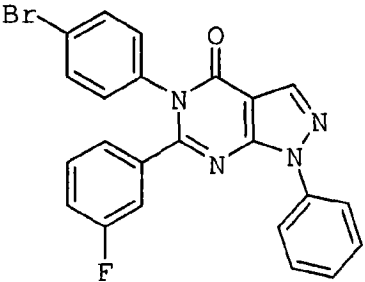
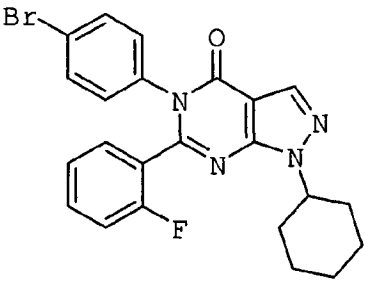
[1158]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
21		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.16-7.1 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 1H)。LC/MS 实测值: 401.1 (M+1/z)。
22		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 5H), 7.14-7.04 (m, 4H)。LC/MS 实测值: 417.1 (M+1/z)。
23		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 3H), 7.23-7.2 (m, 2H), 7.1-7.05 (m, 3H), 6.88-6.83 (m, 1H)。LC/MS 实测值: 417.1 (M+1/z)。
24		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 2-氯苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 477.0, 实测值 477.0。
25		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 3-氯苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 477.0, 实测值 477.0。

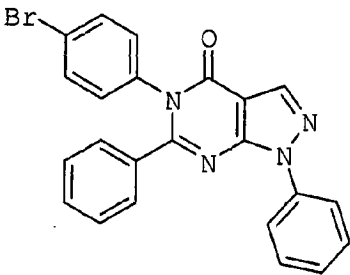
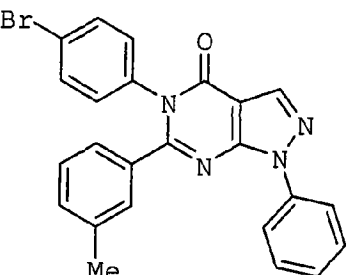
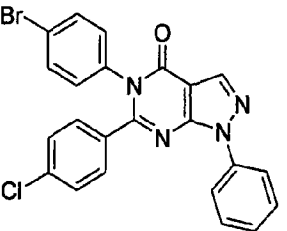
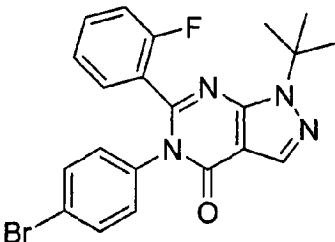
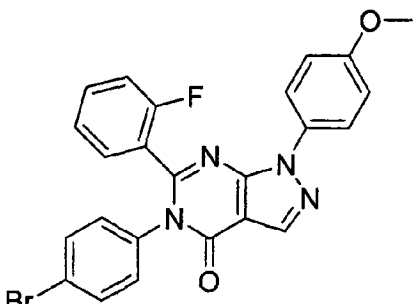
[1159]

化合物序号	结构	物理数据 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
26		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 2-溴苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 521.0, 实测值 520.9.
27		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 2,4-二氟苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 479.0, 实测值 479.1.
28		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 4-联苯羰基氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 519.1, 实测值 519.1.
29		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 3,4-二氯苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 511.0, 实测值 511.0.
30		该标题化合物按照实施例2所述的方法用可购买的 4-氯苯甲酰基苯胺代替从苯胺和 4-氯苯甲酰氯的制备来制得。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.28 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.14 (dd, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 399.1, 实测值 399.1.

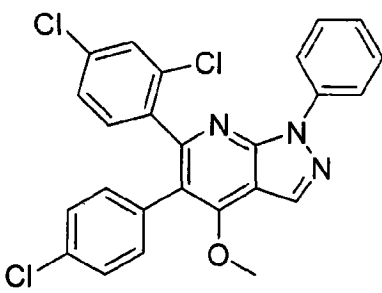
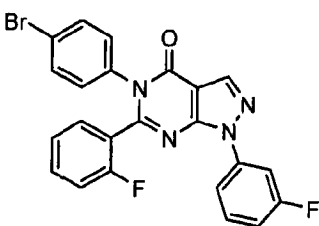
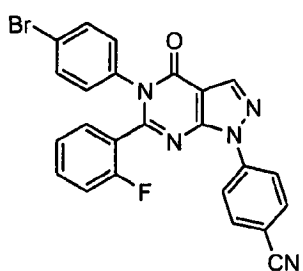
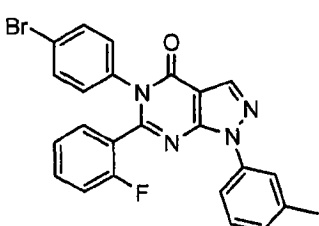
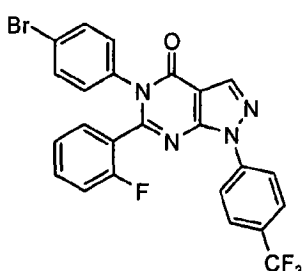
[1160]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
31		5-氨基-1-吡啶-2-基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸乙酯按照参考例子 1 所述的方法制得。该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 2-氟苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯、用 5-氨基-1-吡啶-2-基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸乙酯代替 5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯制得。 $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{BrFN}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 462.0, 实测值 462.0。
32		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用邻甲苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 457.1, 实测值 457.0。
33		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 3-氟苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (m, 4H); $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{BrFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 461.0, 实测值 461.0。
34		5-氨基-1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸乙酯按照参考例子 1 所述的方法制得。该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 2-氟苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯并且用 5-氨基-1-环己基-1 <i>H</i> -吡唑-4-甲酸乙酯代替 5-氨基-1-苯基-4-吡唑-甲酸乙酯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{BrFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 467.1, 实测值 467.0。

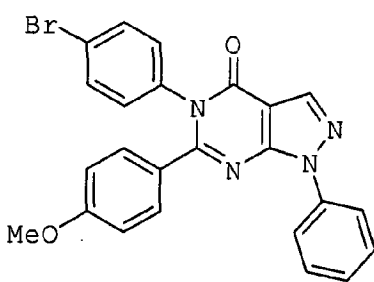
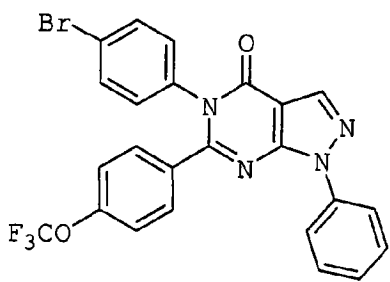
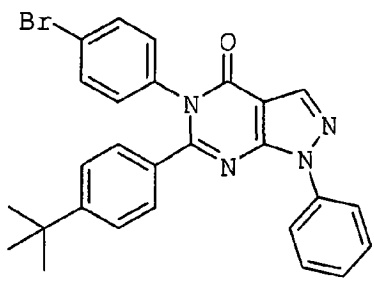
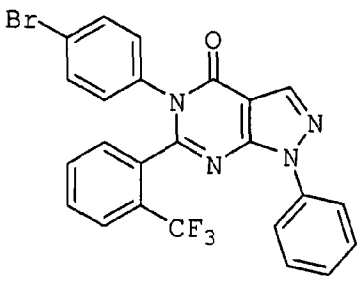
[1161]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
35		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₃ H ₁₅ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 443.0, 实测值 443.1。
36		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用间甲苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 457.1, 实测值 457.0。
37		该标题化合物按照实施例 1 所述的方法制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.29 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.5-7.45 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.26-7.2 (m, 5H), 6.99 (d, J = 8.66 Hz, 2H)。LC/MS 实测值: 477.1 (M+1/z)。
38		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.11(s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.11(t, 1H), 7.01 (bd, 2H), 6.90(t, 1H), 1.80 (s, 9H); 的 HPLC-MS 计算值 C ₂₁ H ₁₈ BrFN ₄ O (M+H ⁺): 440.1, 实测值 440.2。
39		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.32(s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.28-7.35(m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.03 (bd, 2H), 7.00(d, 2H), 6.90 (t, 1H); C ₂₄ H ₁₆ BrFN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 491.0, 实测值 491.2。

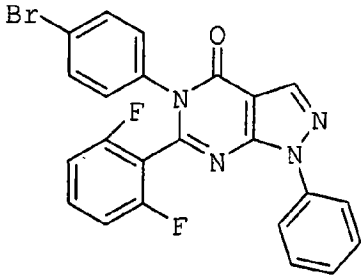
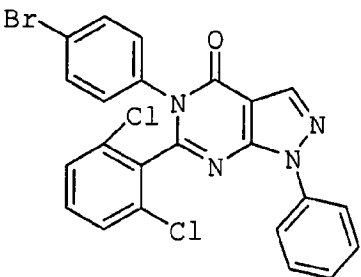
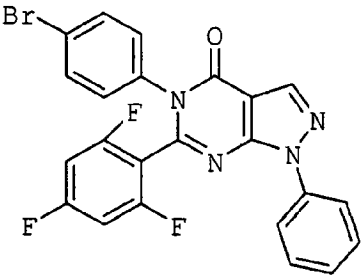
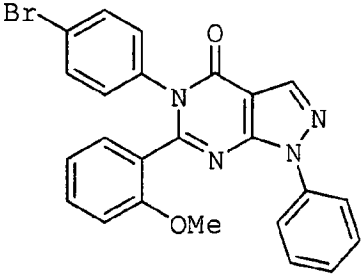
[1162]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
40		5-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-4-甲氧基-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶以78%的收率按照实施例4所述的方法制得, 所不同的是用 MeOH 作为溶剂。 ¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm)8.44(s, 1H), 8.30 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.24-7.33(m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.04-7.15(m, 4H), 4.36 (s, 3H); C ₂₅ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 480.0, 实测值 480.2。
41		LCMS: 479.0(M+H) ⁺ 。
42		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.25 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 8.20 (1H,s), 7.60 (2 H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.27 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.22 (2 H, m), 6.99 (1 H, t, J = 8.8 Hz), 6.86 (2 H, d, J = 6.8 Hz), 6.78 (1 H, t, J = 8.8 Hz) ppm; LCMS: 486.0(M+H) ⁺ 。
43		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.46 (1 H, s), 8.02 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1 H, brs), 7.55 (2 H, d, J = 8.8 Hz), 7.45-7.49 (3 H, m), 7.37 (1 H, d, J = 6.8 Hz), 7.30 (1 H, dt, J = 2.0, 6.8), 7.18 (2 H, d, J = 8.8), 7.03 (1H, dt, J = 2.0, 6.8), 2.56 (3 H, s) ppm; LCMS: 475.0(M+H) ⁺ 。
44		¹ H NMR (CDCl ₃): δ 8.22 (1 H, s), 8.20 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (1 H, d, J = 8.4 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.26 (2 H, m), 7.10 (1 H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz), 6.89 (2 H, d, J = 6.8 Hz), 6.80 (1H, dt, J = 0.8, 6.8 Hz) ppm。

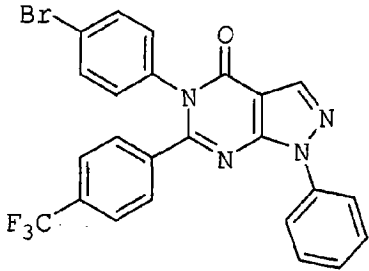
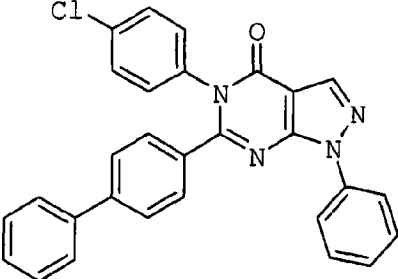
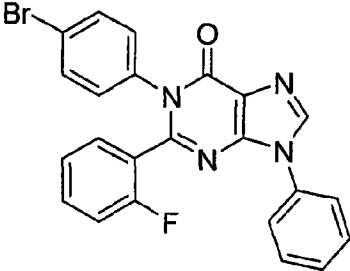
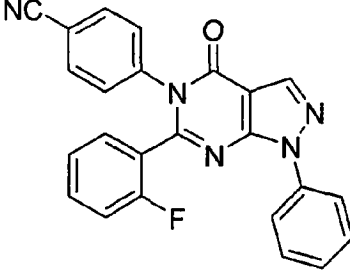
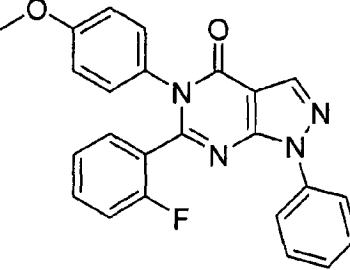
[1163]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
45		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用对甲氧苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 3.79 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 473.0, 实测值 473.0。
46		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 4-三氟甲氧基-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 527.0, 实测值 527.0。
47		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 4-叔丁基-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₇ H ₂₃ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 499.1, 实测值 499.1。
48		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 2-三氟甲基-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。C ₂₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 511.0, 实测值 511.0。

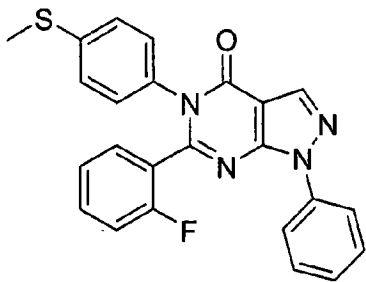
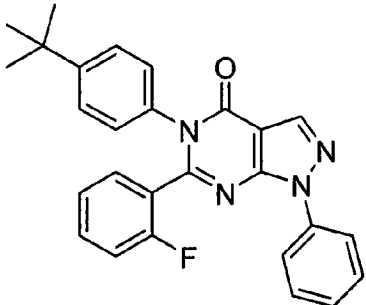
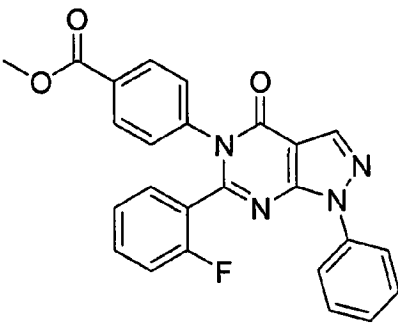
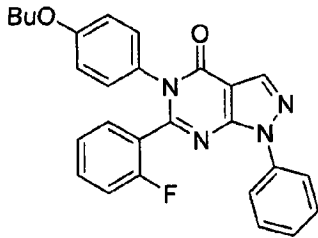
[1164]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
49		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 2,6-二氟-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.81 (t, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 479.0, 实测值 479.0。
50		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 2,6-二氯-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 511.0, 实测值 511.0。
51		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 2,4,6-三氟-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 $\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 497.0, 实测值 497.0。
52		该标题化合物按照实施例2所述的方法用 邻甲氧苯甲酰基 氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.13 (dd, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.32 (m, 5H), 6.95 (td, 1H), 6.71 (br, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.60 (s, 3H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 473.0, 实测值 473.0。

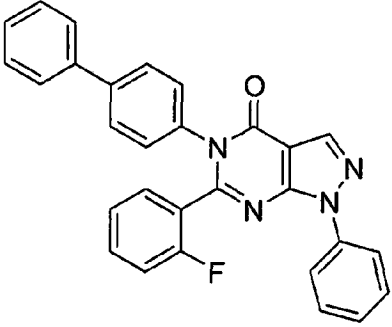
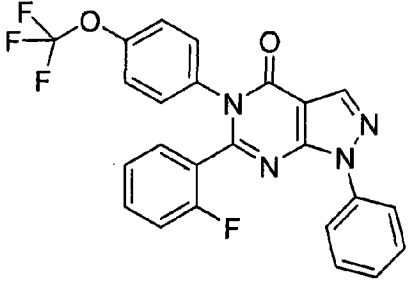
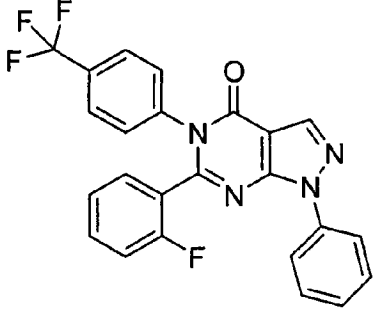
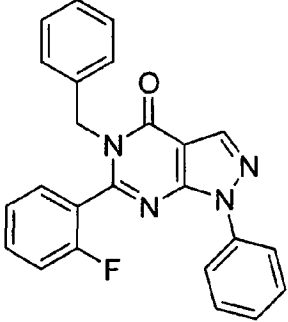
[1165]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
53		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 4-三氟甲基-苯甲酰氯代替对甲苯甲酰氯制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 (dd, 2H), 7.50 (m, 8H), 7.37 (t, 1H), 7.03 (d, 2H); C ₂₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 511.0, 实测值 511.0。
54		该标题化合物按照实施例 2 所述的方法用 4-联苯羰基氯代替对甲苯甲酰氯并且用 4-氯苯胺代替 4-溴苯胺制得。 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.56-7.33 (m, 14H), 7.13 (d, 2H); C ₂₉ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺) 475.1, 实测值 475.1。
55		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.88 (t, 1H); C ₂₃ H ₁₄ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 461.0, 实测值 461.0。
56		C ₂₄ H ₁₄ FN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 408.1, 实测值: 408.2。
57		的 HPLC-MS 计算值 C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₂ (M+1 ⁺): 413.3, 实测值: 413.3

[1166]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
58		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.26-7.33(m, 3H), 7.05-7.15 (m, 5H), 6.90(t, 1H), 4.43 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 429.1, 实测值: 429.2。
59		C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O (M+1 ⁺)的 HPLC-MS 计算值: 439.2, 实测值: 439.2。
60		C ₂₅ H ₁₇ FN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 441.1, 实测值: 441.2。
61		C ₂₇ H ₂₃ FN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 455.2, 实测值: 455.2

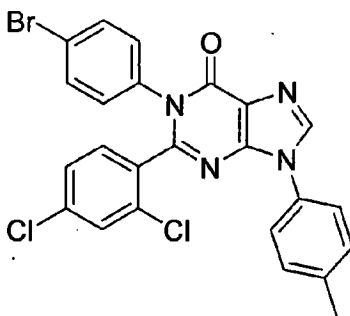
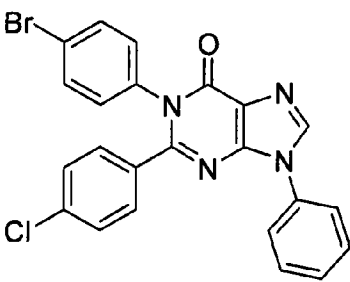
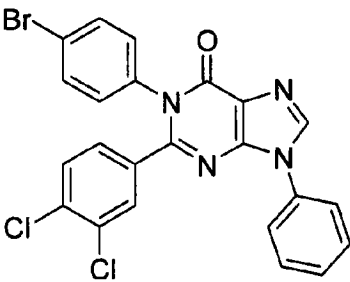
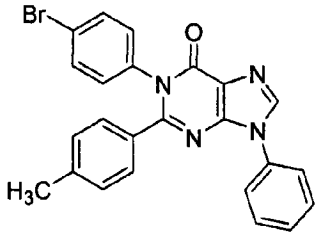
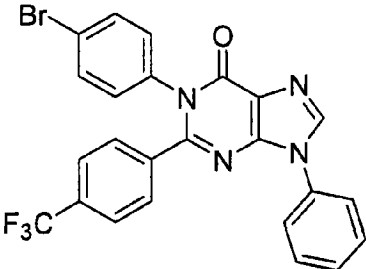
[1167]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
62		$\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 459.2; 实测值: 459.2。
63		$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+1^+$): 467.1, 实测值: 467.2
64		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.36(s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.26-7.37(m, 5H), 7.12 (t, 1H), 6.88(t, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+1^+$): 451.1, 实测值: 451.1。
65		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.34(s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 7.05-7.25(m, 6H), 6.83(d, 2H), 5.70 (bd, 1H), 4.85 (bd, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+1^+$): 397.1, 实测值: 397.2。

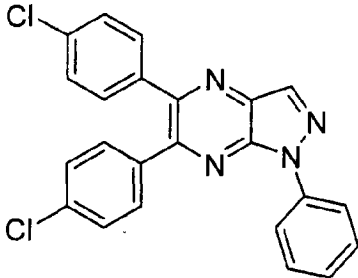
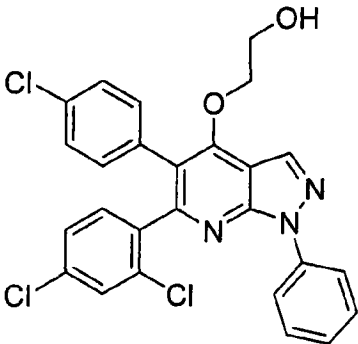
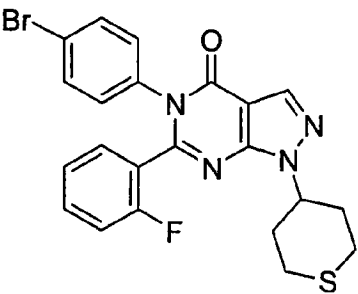
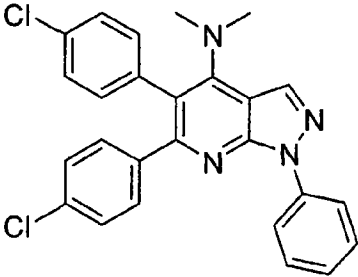
[1168]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
66		C ₂₃ H ₂₁ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 389.2, 实测值: 389.2。
67		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.15 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.12 (t, 1H), 7.00 (bd, 2H), 6.90 (t, 1H), 4.05 (s, 3H); C ₁₈ H ₁₂ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 399.0, 实测值: 399.1。
70		C ₂₅ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 446.1, 实测值: 446.2。
71		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.26-7.353(m, 3H), 7.03-7.10 (m, 5H), 6.88(t, 1H), 2.28 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 397.1, 实测值: 397.2。
72		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.72 (dd, 1H), 5.92 (d, 1H); C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 465.0, 实测值 465.0。

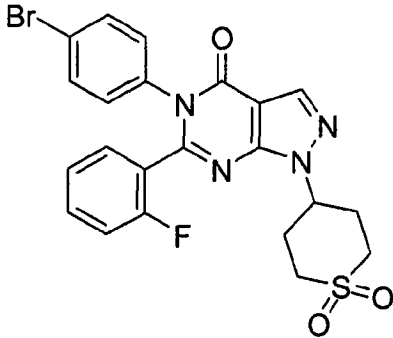
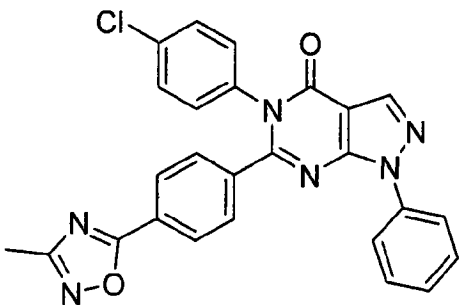
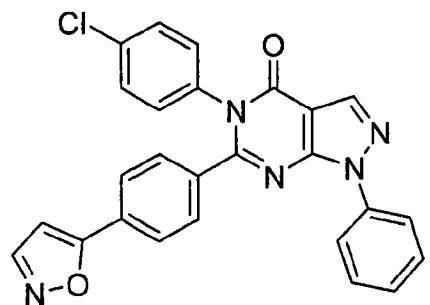
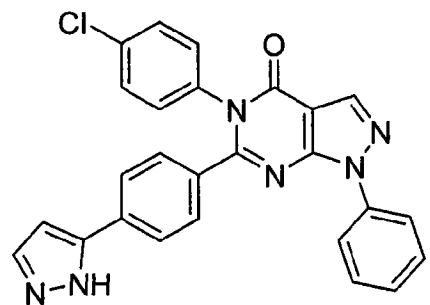
[1169]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
73		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.07(s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.21 (b, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (b, 1H), 2.41 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 525.0, 实测值 525.0.
75		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.56 (t, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 7.03 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 477.0, 实测值 477.0
76		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.59 (t, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (m, 3H); C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 511.0, 实测值 511.0.
77		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.03 (m, 4H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 457.0, 实测值 457.0.
78		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.49 (m, 5H), 7.41 (d, 2H), 7.04 (d, 2H); C ₂₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 511.0, 实测值 511.0.

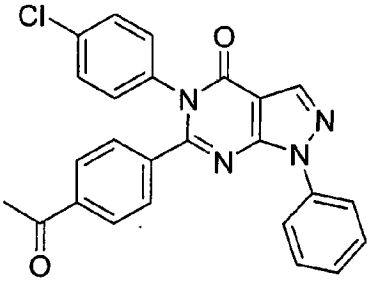
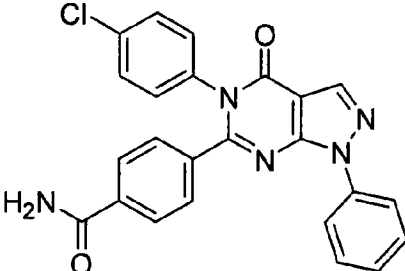
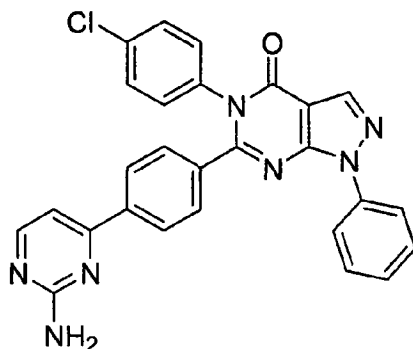
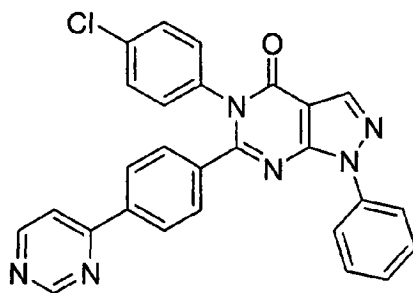
[1170]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
80		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.51(s, 1H), 8.34 (d, 2H), 7.56(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.32~7.43 (m, 7H); C ₂₃ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 417.1, 实测值: 417.1。
81		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.37(s, 1H), 8.29 (d, 2H), 7.49(t, 2H), 7.26-7.34(m, 2H), 7.22(d, 2H), 7.07-7.13 (m, 4H), 4.69(t, 2H), 3.90(t, 2H); C ₂₆ H ₁₈ Cl ₃ N ₃ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 510.1, 实测值: 510.1。
82		C ₂₂ H ₁₈ BrFN ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 485.0, 实测值: 485.0。
83		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35(s, 1H), 8.32 (d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.27(t, 1H), 7.23(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.03(d, 2H), 2.91(s, 6H); C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 459.1, 实测值: 459.1。

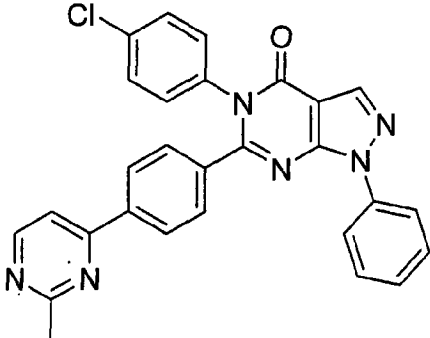
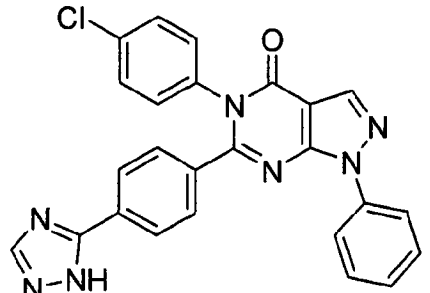
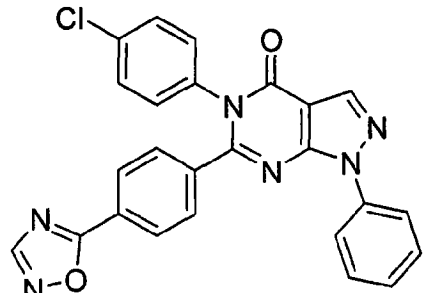
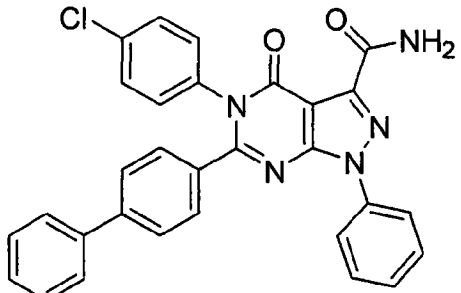
[1171]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
84		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.18(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.34(qd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.12(t, 1H), 7.00(bd, 2H), 6.92(t, 1H), 5.07(m, 1H), 3.58(td, 2H), 3.13(td, 2H), 2.75~2.82(m, 2H), 2.53~2.59(m, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}_3\text{S}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 517.0, 实测值: 517.0.
85		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.48-7.54 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.10(d, 2H), 2.47(s, 3H); $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 481.1, 实测值: 481.1.
86		$\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{ClN}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 466.1, 实测值: 466.1.
87		$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 465.1, 实测值: 465.1.

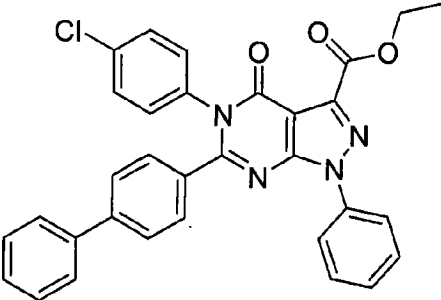
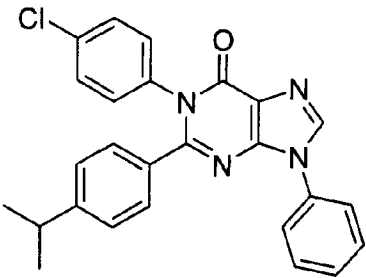
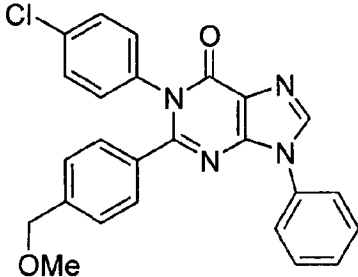
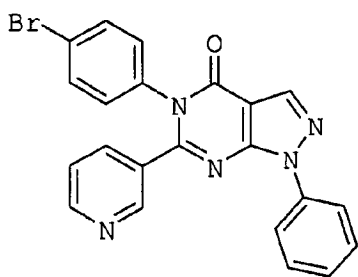
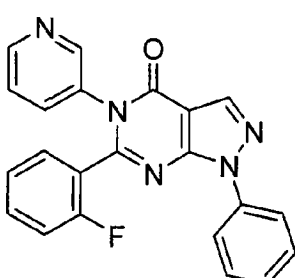
[1172]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
88		C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ (的 HPLC-MS 计算值 M+H ⁺): 441.1, 实测值: 441.1.
89		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.09(d, 2H), 5.99(b, 1H), 5.63(b, 1H); C ₂₄ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 442.1, 实测值: 442.1.
90		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.92(d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.03(d, 1H), 5.34(b, 2H); C ₂₇ H ₁₈ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 492.1, 实测值: 492.2.
91		C ₂₇ H ₁₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 477.1, 实测值: 477.2.

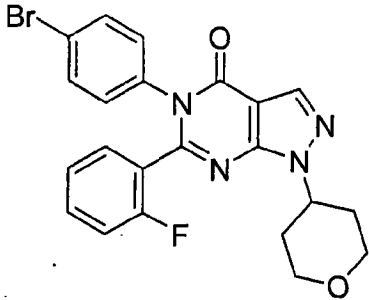
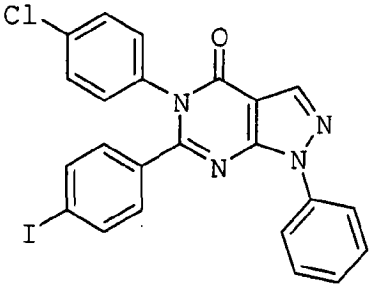
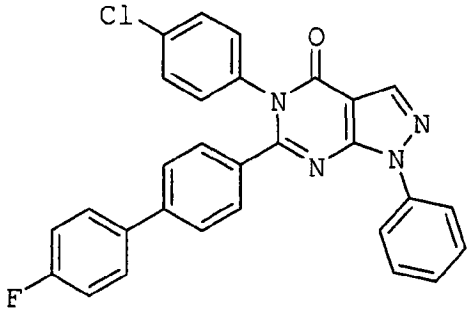
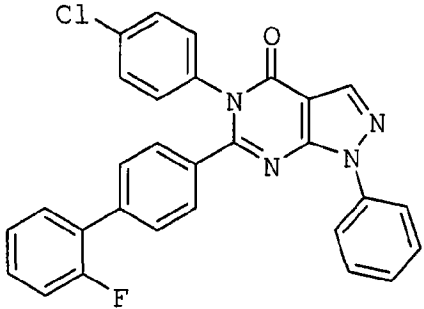
[1173]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
92		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.71(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.00(d, 2H), 7.47~7.52 (m, 5H), 7.34(t, 1H), 7.32(d, 2H), 7.12(d, 2H), 2.81(s, 3H); C ₂₈ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 491.1, 实测值: 491.1.
93		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.40(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.11(d, 2H); C ₂₅ H ₁₆ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 466.1, 实测值: 466.1.
94		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.50(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.06(d, 2H), 7.48~7.54 (m, 4H), 7.37(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.11(d, 2H); C ₂₅ H ₁₆ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 467.1, 实测值: 467.1.
95		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 10.11(b, 1H), 8.19(d, 2H), 7.51~7.57(m, 6H), 7.38~7.47(m, 8H), 7.18(d, 2H), 6.65(b, 1H); C ₃₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 518.1, 实测值: 518.1.

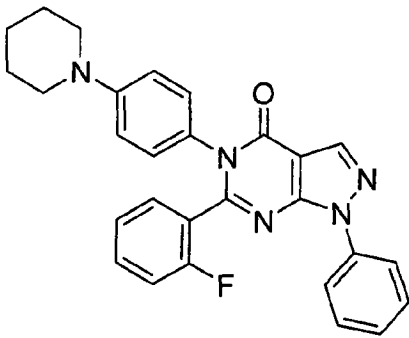
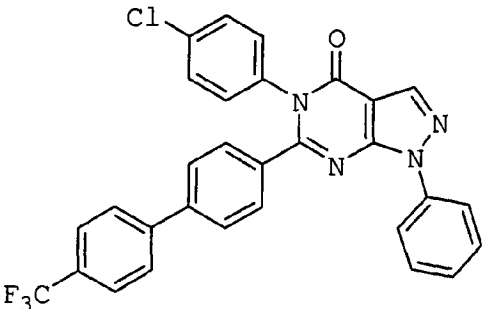
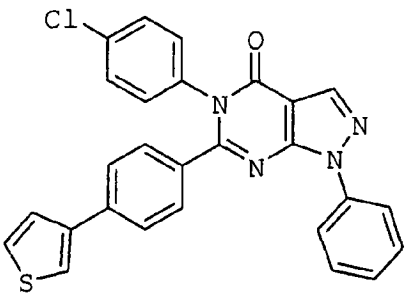
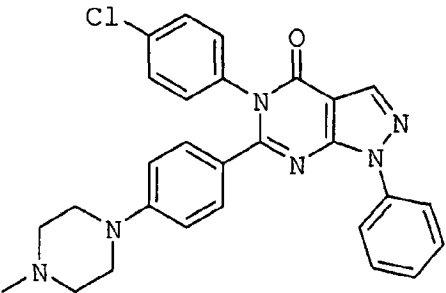
[1174]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
96		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.14(d, 2H), 7.36~7.57(m, 12H), 7.33(d, 2H), 7.14(d, 2H), 4.53(q, 2H), 1.46(t, 3H); C ₃₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 547.2, 实测值: 547.2
105		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.91 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.00 (d, 6H); C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 441.1, 实测值 441.1.
106		C ₂₅ H ₁₉ Cl N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 443.0, 实测值 443.0.
107		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.68 (d, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.57 (dt, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H); C ₂₂ H ₁₄ BrN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺) 444.0, 实测值 444.1.
108		C ₂₂ H ₁₄ FN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 384.1, 实测值: 384.1.

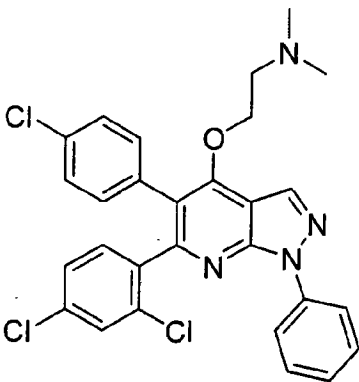
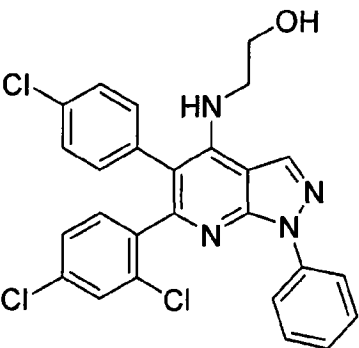
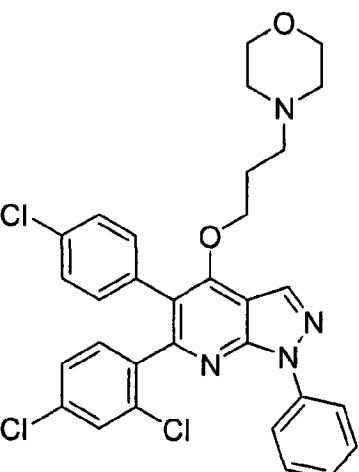
[1175]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
109		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.18(s, 1H), 7.40(d, 2H), 7.27~7.35(m, 2H), 7.12(t, 1H), 7.00(bd, 2H), 6.91(t, 1H), 4.92(m, 1H), 4.13(dd, 2H), 3.58(td, 2H), 2.42(qd, 2H), 1.97(dd, 2H); $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{BrFN}_4\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 469.1, 实测值: 469.1.
110		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.07 (m, 4H); $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClIN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$) 525.0, 实测值 524.9.
111		^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.46-7.33 (m, 7H), 7.12 (m, 4H); $\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$) 493.1, 实测值 493.1.
112		$\text{C}_{29}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$) 493.1, 实测值 493.1.

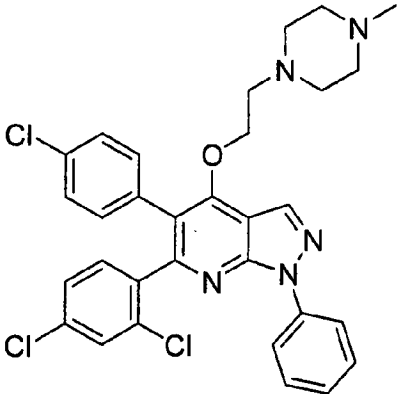
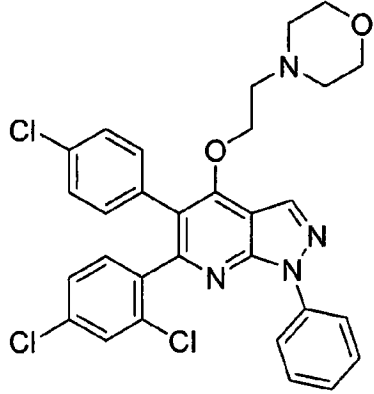
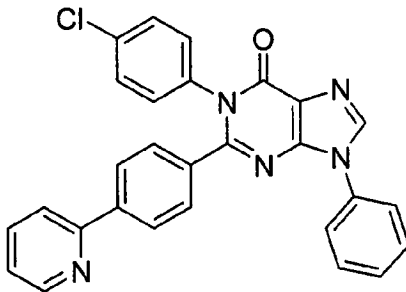
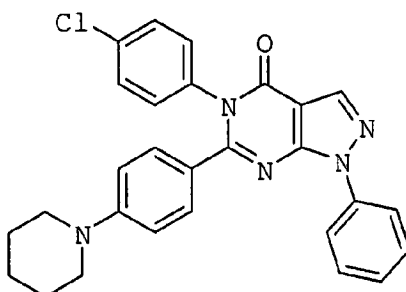
[1176]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
113		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.33(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.24~7.35(m, 3H), 7.06(t, 1H), 6.99(d, 2H), 6.89(t, 1H), 6.77(d, 2H), 3.13(m, 5H), 1.64(m, 5H); C ₂₈ H ₂₄ FN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 466.2, 实测值: 466.2.
114		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.67 (m, 4H), 7.54-7.44 (m, 6H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, 2H); C ₃₀ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 543.1, 实测值 543.1.
115		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.41-7.32 (m, 7H), 7.13 (d, 2H); C ₂₇ H ₁₇ ClN ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 481.1, 实测值 481.1.
116		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.50 (t, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 3.52 (t, 4H), 3.12 (t, 4H), 2.78 (s, 3H); C ₂₈ H ₂₅ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 497.2, 实测值 497.1.

[1177]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
117		C ₂₈ H ₂₅ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 537.1, 实测值: 537.1.
118		¹ H NMR (MeOD) δ(ppm) 8.47(s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.47(t, 2H), 7.28-7.34(m, 4H), 7.22(d, 2H), 7.07-7.13-7.23 (m, 4H), 3.78(s, 4H); C ₂₆ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 509.1, 实测值: 509.1.
119		C ₃₁ H ₂₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 593.1, 实测值: 593.1.

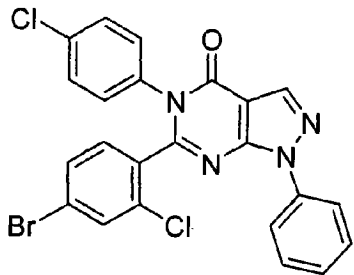
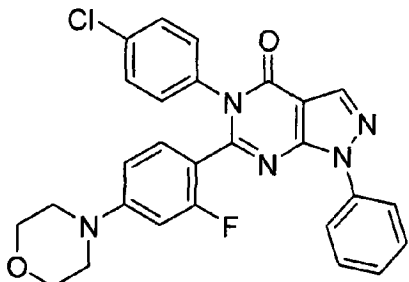
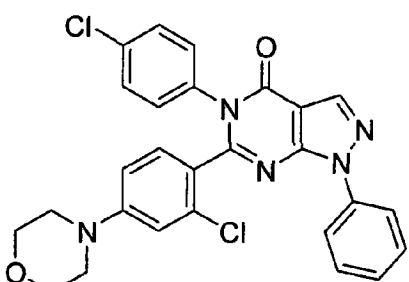
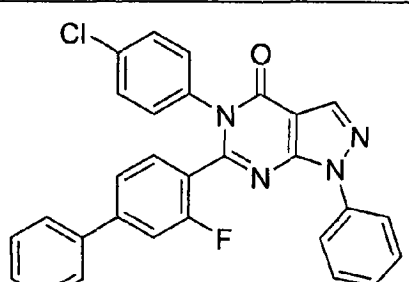
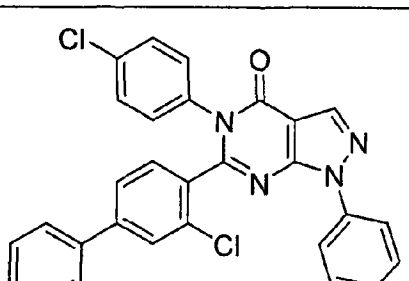
[1178]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
120		$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 592.1, 实测值: 592.1.
121		$\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 579.1 实测值: 579.1.
122		^1H NMR (甲醇- d_4) δ (ppm) 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.83 (m, 3H), 7.67 (d, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 4H); $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 476.1, 实测值 476.1.
123		^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.28 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 6.77 (d, 2H), 3.22 (t, 4H), 1.63 (m, 6H); $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$) 482.2, 实测值 482.1.

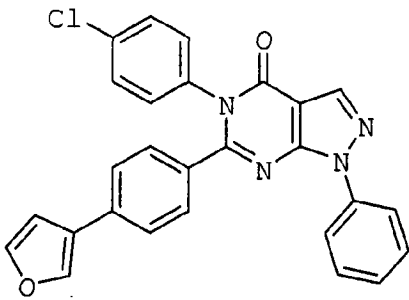
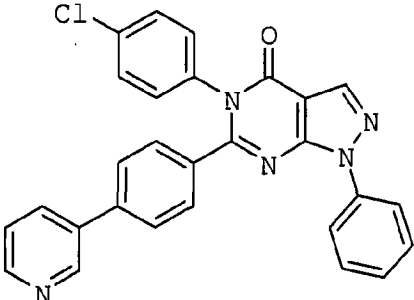
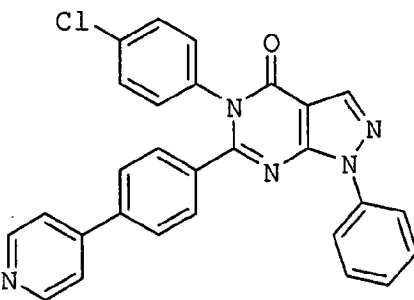
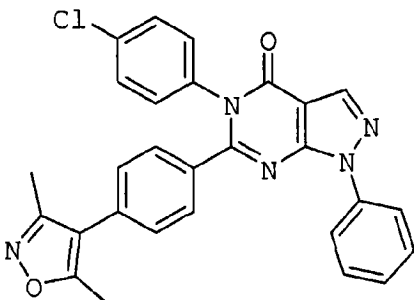
[1179]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
124		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.42-7.33 (m, 5H), 7.20 (d, 2H), 7.08 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 477.0, 实测值 477.0.
125		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.36 (m, 5H), 7.29 (d, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.83 (d, 2H); C ₂₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 491.1, 实测值 491.1.
126		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 3.53 (t, 4H), 3.16 (t, 4H); C ₂₇ H ₂₃ BrN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 527.1, 实测值 527.1.
127		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 3.50 (t, 4H), 3.08 (t, 4H); C ₂₇ H ₂₂ BrFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 545.1, 实测值 545.0.
128		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.22~7.732(m, 4H), 7.08~7.12(m, 3H); C ₂₃ H ₁₃ BrClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 495.0, 实测值: 495.0.

[1180]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
129		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.48(t, 3H), 7.26-7.36(m, 5H), 7.09(d, 1H), 6.95(b, 1H); C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 511.0, 实测值: 511.0.
130		C ₂₇ H ₂₁ ClFN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 502.1, 实测值: 502.1.
131		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.33(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.48(t, 2H), 7.34(t, 1H), 7.26~7.29(m, 3H), 7.06(d, 2H), 6.78(d, 1H), 6.69(dd, 1H), 3.84(t, 4H), 3.17(t, 4H); C ₂₇ H ₂₁ Cl ₂ N ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 518.1, 实测值: 518.1.
132		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.35(s, 1H), 8.12(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.33~7.50(m, 8H), 7.29(d, 2H), 7.12~7.15(m, 3H); C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 492.1, 实测值: 492.1.
133		C ₂₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 509.1, 实测值: 509.1.

[1181]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
134		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.39-7.32 (m, 7H), 7.12 (d, 2H), 6.67 (d, 1H); C ₂₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 465.1, 实测值 465.0.
135		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.86 (d, 1H), 8.65 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 7H), 7.36 (m, 3H), 7.14 (d, 2H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 476.1, 实测值 476.1.
136		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.76 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (dd, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.14 (d, 2H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 476.1, 实测值 476.1.
137		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); C ₂₈ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 494.1, 实测值 494.1.

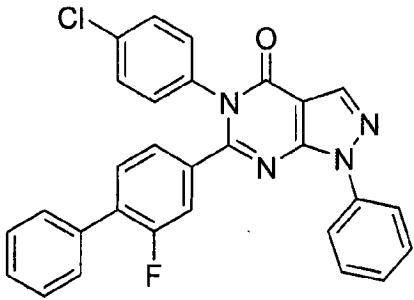
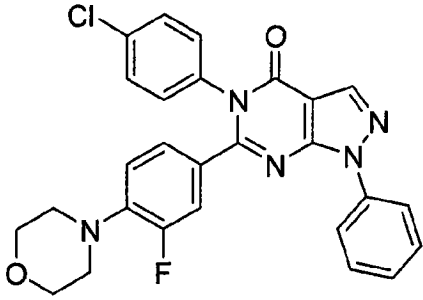
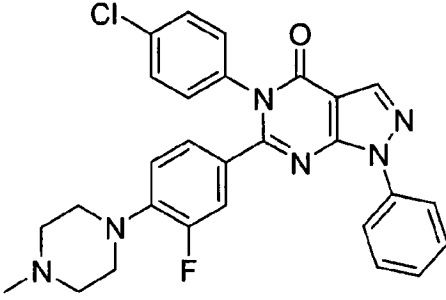
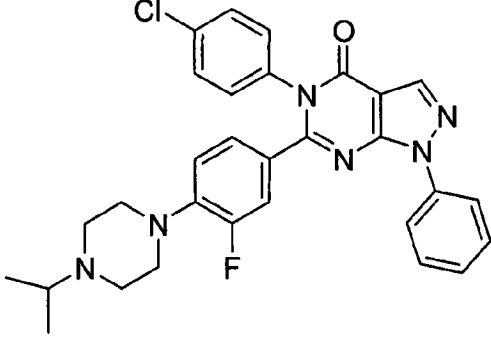
[1182]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
138		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.97 (m, 1H), 4.15 (dd, 2H), 3.61 (td, 2H), 2.45 (ddd, 2H), 1.99 (dd, 2H); C ₂₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 483.2, 实测值 483.1.
139		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.30 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H), 7.04 (td, 1H); C ₂₆ H ₁₆ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 483.1, 实测值 483.1.
140		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.08(d, 2H), 3.91(s, 3H); C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 457.1, 实测值: 457.1.
141		C ₂₁ H ₁₈ BrN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 452.1, 实测值 452.0.

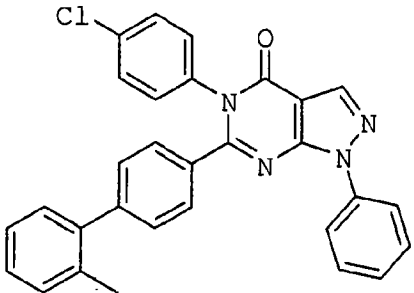
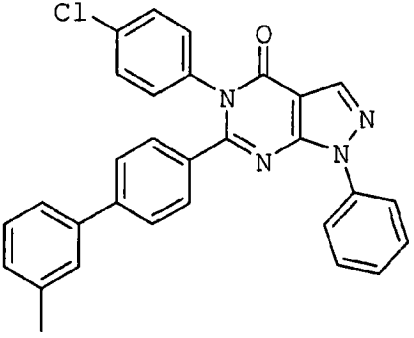
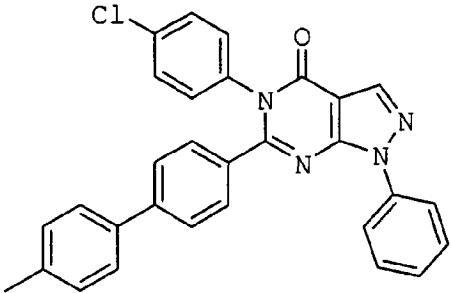
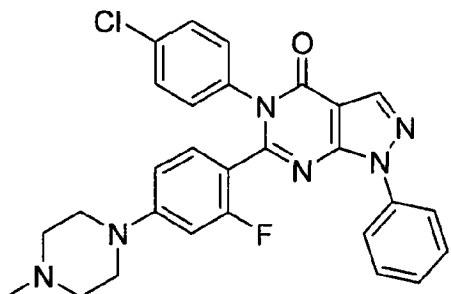
[1183]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
142		C ₂₄ H ₂₅ BrN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 493.1, 实测值 493.1.
143		C ₂₆ H ₁₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 465.1, 实测值 465.1.
144		C ₂₉ H ₂₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 511.2, 实测值 511.1.
145		C ₂₃ H ₁₃ BrClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 495.0, 实测值: 495.0.
146		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.34(s, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.08(d, 2H), 4.37(q, 2H), 1.39(t, 3H); C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 471.1, 实测值: 470.1.

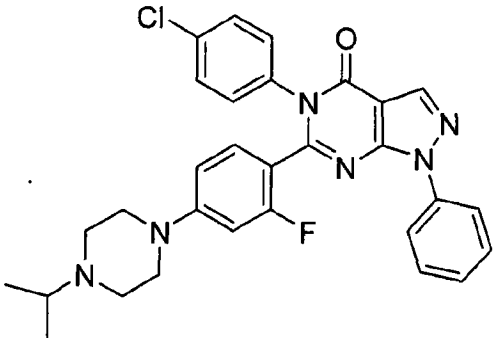
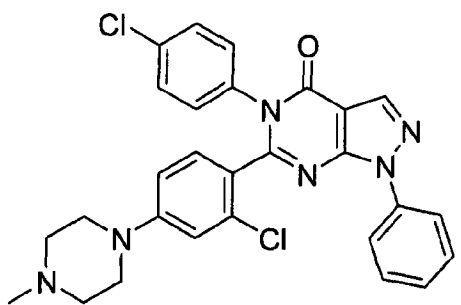
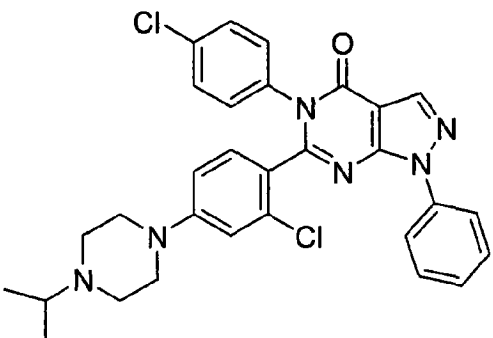
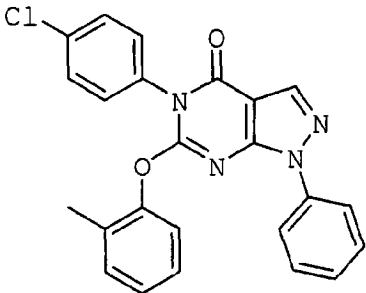
[1184]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
147		C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 493.1, 实测值: 493.1.
148		C ₂₇ H ₂₁ ClFN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 502.1.0, 实测值: 502.1. 501.94
149		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.32(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.39(t, 1H), 7.36(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.07(d, 2H), 6.79(t, 1H), 3.69(d, 2H), 3.53(d, 2H), 3.33(t, 2H), 3.05(t, 2H), 2.89(s, 3H); C ₂₈ H ₂₄ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 515.2, 实测值: 515.2.
150		¹ H NMR (CDCl ₃) δ(ppm) 8.31(s, 1H), 8.11(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.39(t, 1H), 7.36(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.07(d, 2H), 6.79(t, 1H), 3.53-3.62(m, 5H), 3.36(t, 2H), 3.08(t, 2H), 1.40(d, 6H); C ₃₀ H ₂₈ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 543.2, 实测值: 543.2.

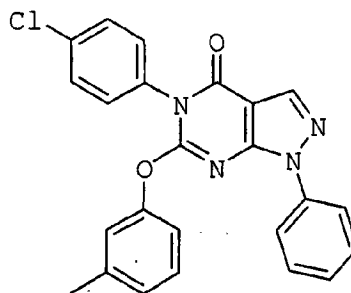
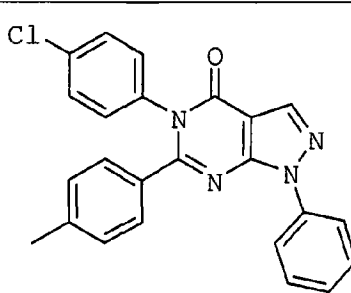
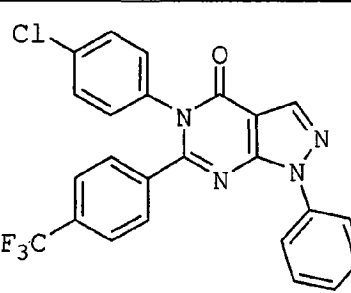
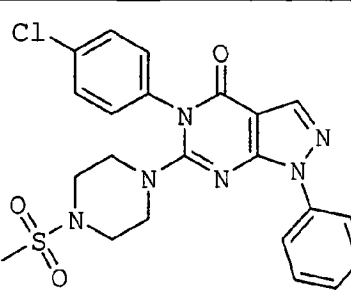
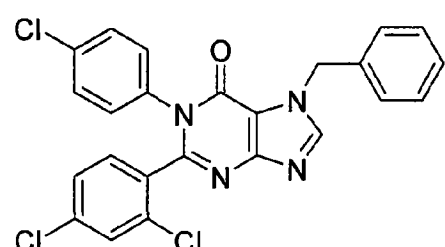
[1185]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
151		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 7.26 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 3H), 2.18 (s, 3H); C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 489.1, 实测值 489.1.
152		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.41-7.32 (m, 8H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 2.41 (s, 3H); C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 489.1, 实测值 489.1.
153		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.51 (t, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 2.39 (s, 3H); C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 489.1, 实测值 489.1.
154		C ₂₈ H ₂₄ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺): 515.2, 实测值: 515.2.

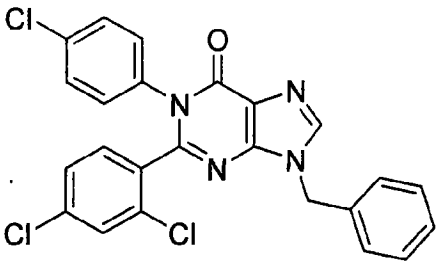
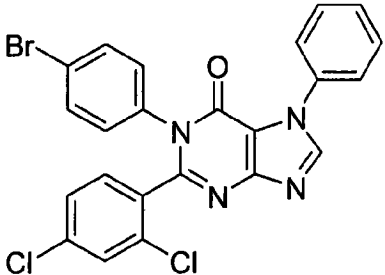
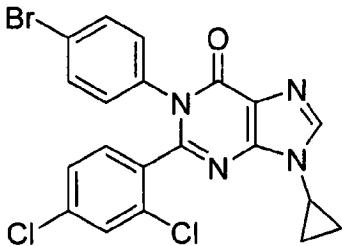
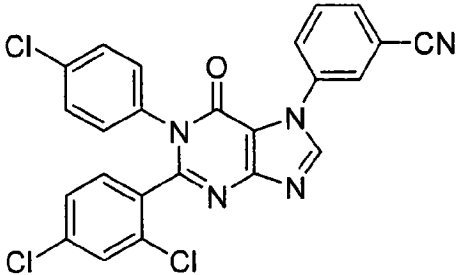
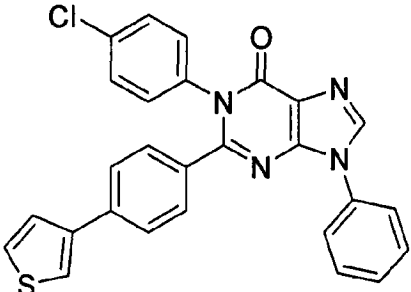
[1186]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
155		C ₃₀ H ₂₈ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 543.2, 实测值: 543.2.
156		C ₂₈ H ₂₄ Cl ₂ N ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 531.1, 实测值: 531.1.
157		C ₃₀ H ₂₈ Cl ₂ N ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 559.2, 实测值: 559.2.
158		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺) 429.1, 实测值 429.2.

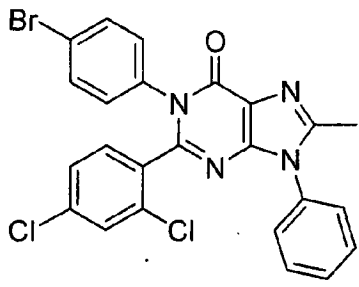
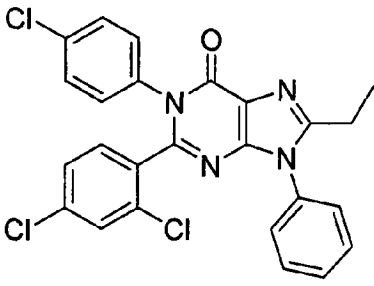
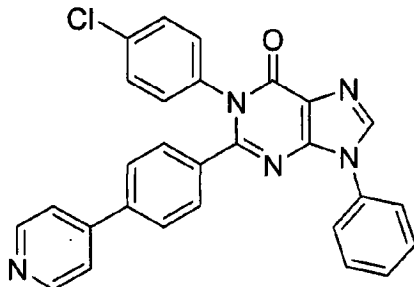
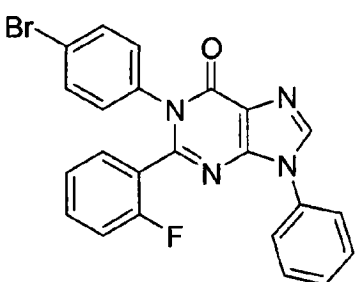
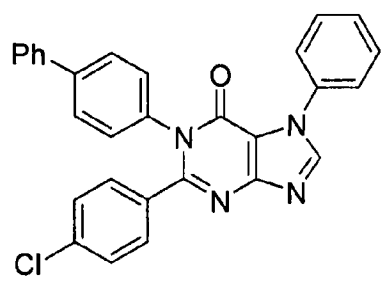
[1187]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
159		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 429.1, 实测值 429.2.
160		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 413.1, 实测值 413.2.
161		C ₂₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 467.1, 实测值 467.2.
162		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (dd, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 3.30 (t, 4H), 3.06 (t, 4H), 2.76 (s, 3H); C ₂₂ H ₂₁ ClN ₆ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 485.1, 实测值 485.2.
163		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺): 481.9, 实测值 481.9

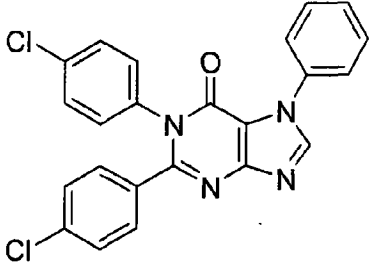
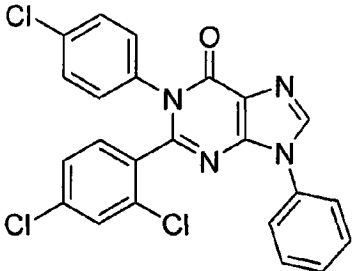
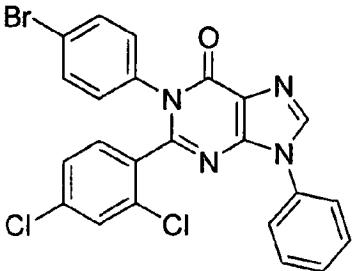
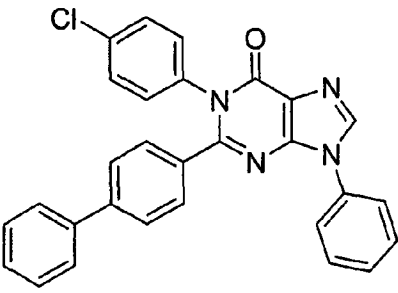
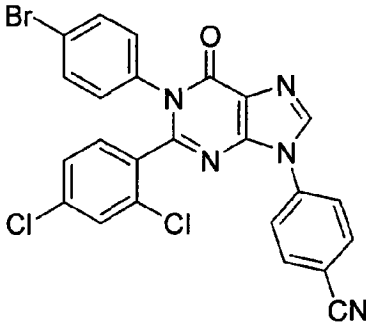
[1188]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
164		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 7.28 (m, 6H), 7.19 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.97 (b, 1H), 5.27 (d, 2H); C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 481.0, 实测值 481.0.
165		C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 510.9, 实测值 510.9.
166		C ₂₀ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 474.9, 实测值 474.9.
167		C ₂₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 492.1, 实测值 492.1.
168		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.14 (d, 2H); C ₂₇ H ₁₇ ClN ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 481.0, 实测值 481.0.

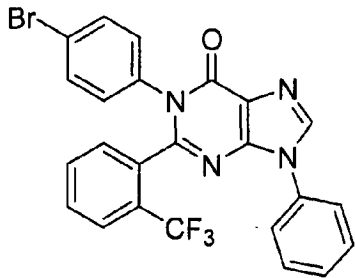
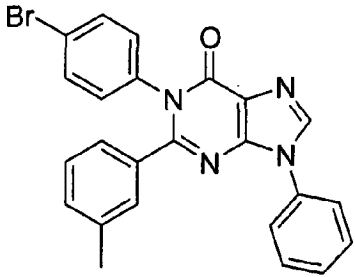
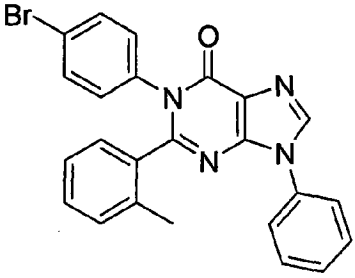
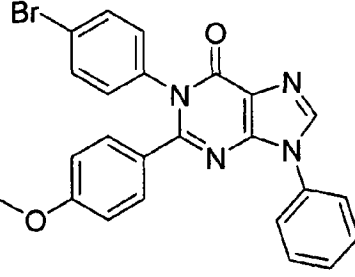
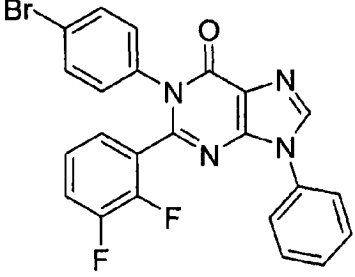
[1189]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
169		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.54 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.45 (b, 1H), 7.10 (m, 4H), 2.56 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 524.9, 实测值 524.9.
170		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.56 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.24 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 2.85 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 495.0, 实测值 495.0.
171		¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ (ppm) 8.69 (d, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.81 (m, 4H), 7.60 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 476.2, 实测值 476.2.
172		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.29 (t, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.88 (t, 1H); C ₂₃ H ₁₄ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 461.0, 实测值 461.0.
173		C ₂₉ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 475.1, 实测值 475.1.

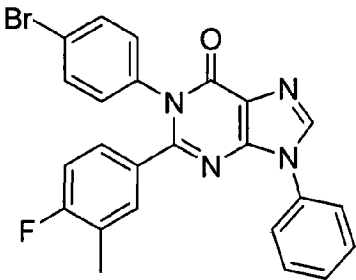
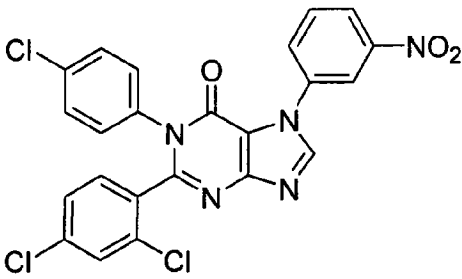
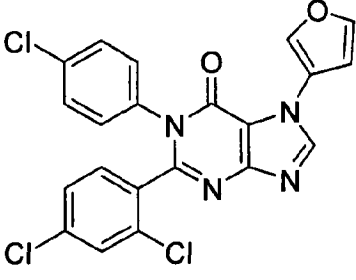
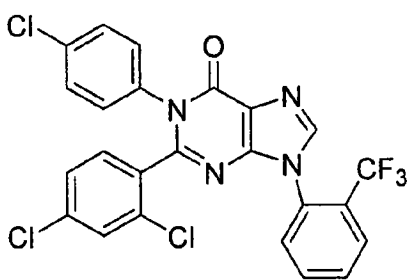
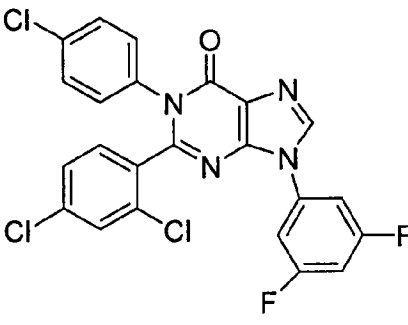
[1190]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
174		$\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 433.1, 实测值 433.1.
175		^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.62 (m, 4H), 7.42 (m, 6H); $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 467.0, 实测值 467.0.
176		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (b, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.91 (b, 1H); $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M}+\text{H}^+$): 511.0, 实测值 511.0.
177		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.44 (m, 5H), 7.34 (m, 5H), 7.15 (d, 2H); $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 475.1, 实测值 475.1.
178		^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.86 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.97 (b, 1H); $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{BrCl}_2\text{N}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 535.8, 实测值 535.8.

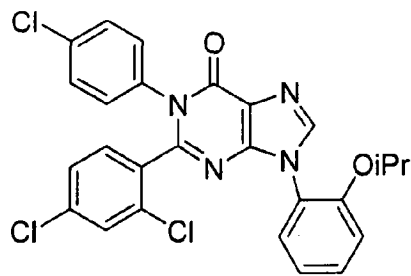
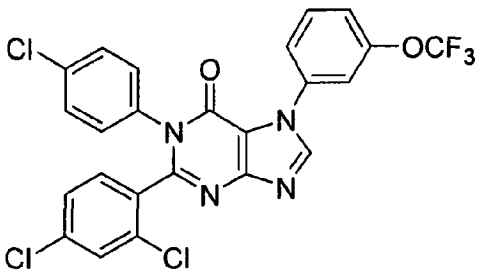
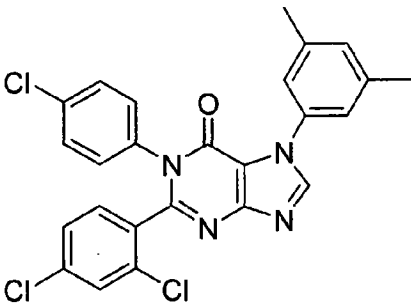
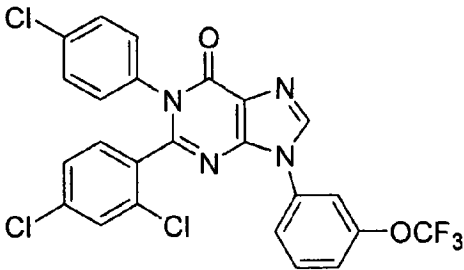
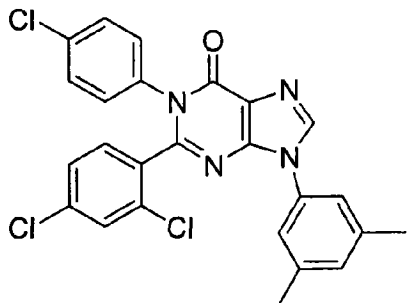
[1191]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
179		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.50 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.88 (dd, 1H); C ₂₄ H ₁₄ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 511.0, 实测值 511.0.
180		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.08 (m, 6H), 2.24 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 457.0, 实测值 457.0.
181		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.46 (m, 6H), 7.16 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 2.26 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 457.0, 实测值 457.0.
182		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 2.05 (d, 2H), 6.72 (d, 2H), 3.76 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 473.1, 实测值 473.1.
183		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.06 (m, 5H); C ₂₃ H ₁₃ BrF ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 479.0, 实测值 479.0.

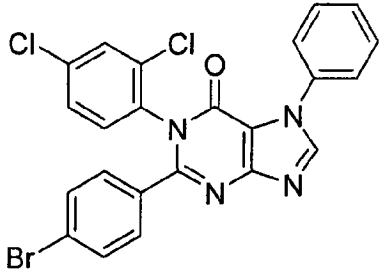
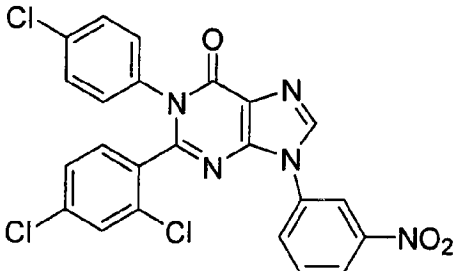
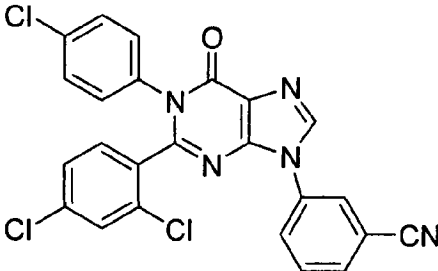
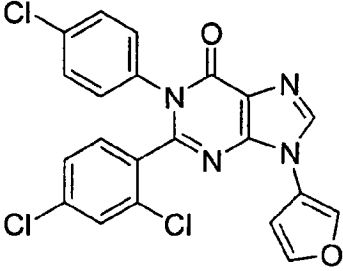
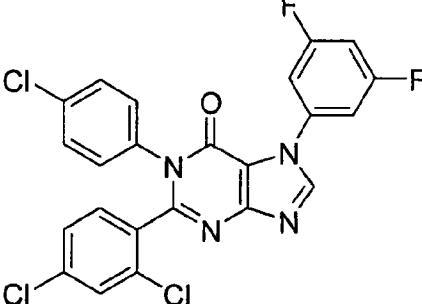
[1192]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
184		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.01 (m, 3H), 6.82 (t, 1H), 2.16 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₆ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 475.0, 实测值 475.0.
185		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 511.9, 实测值 511.9.
186		C ₂₁ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 456.9, 实测值 456.9.
187		C ₂₄ H ₁₂ F ₃ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 534.9, 实测值 534.9.
188		C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 502.9, 实测值 502.9.

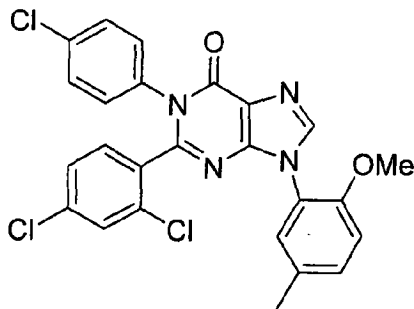
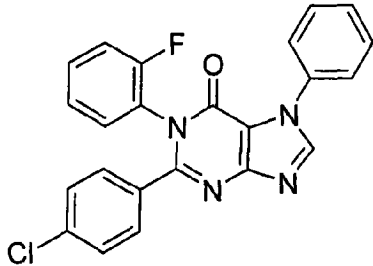
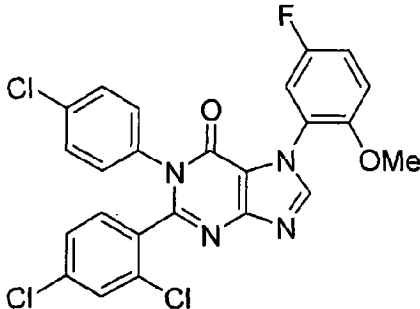
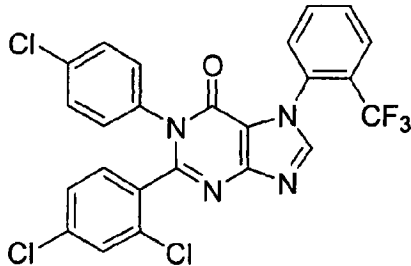
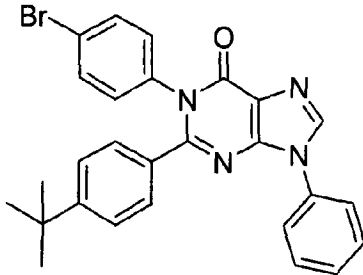
[1193]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
189		C ₂₆ H ₁₉ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 525.0, 实测值 525.0.
190		C ₂₄ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 550.9, 实测值 550.9.
191		C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 494.9, 实测值 494.9.
192		C ₂₄ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 550.9, 实测值 550.9.
193		C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 494.9, 实测值 494.9.

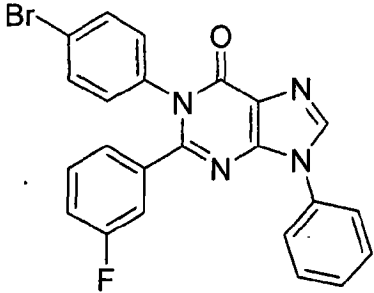
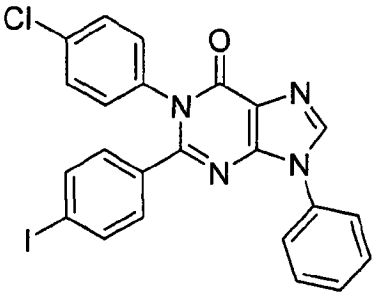
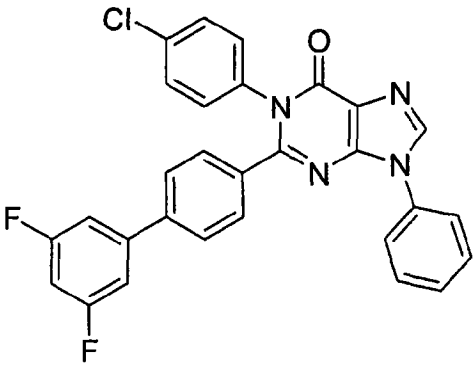
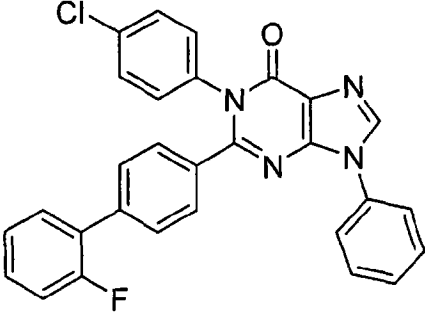
[1194]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
194		C ₂₃ H ₁₃ BrCl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 510.9, 实测值 510.9.
195		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 511.9, 实测值 511.9.
196		C ₂₄ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 492.0, 实测值 492.0.
197		C ₂₁ H ₁₁ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 456.9, 实测值 456.9.
198		C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 502.9, 实测值 502.9.

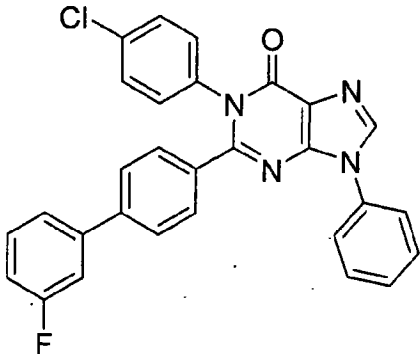
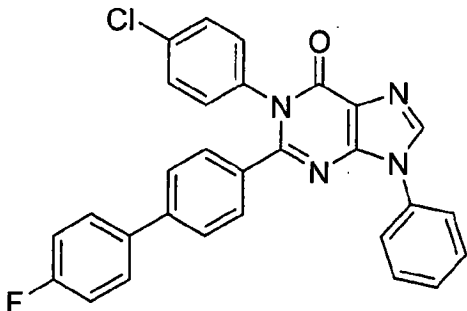
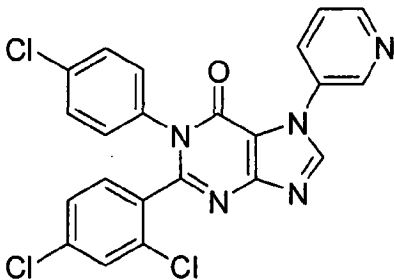
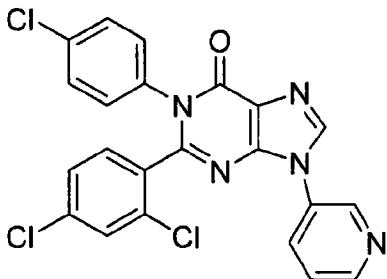
[1195]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
199		C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 511.0, 实测值 511.9.
200		C ₂₃ H ₁₄ Cl FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 417.0, 实测值 417.0.
201		C ₂₄ H ₄ Cl ₃ FN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 514.9, 实测值 514.9.
202		C ₂₄ H ₁₂ F ₃ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 534.9, 实测值 534.9.
203		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.22 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 1.25 (s, 9H); C ₂₇ H ₂₃ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 499.0, 实测值 499.0.

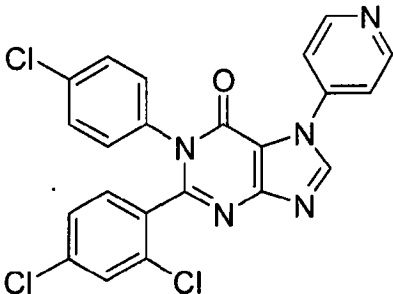
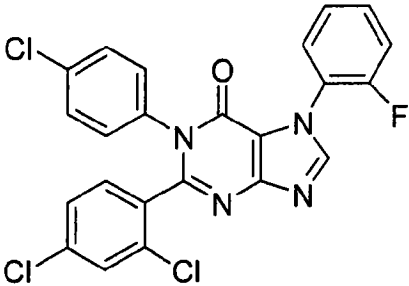
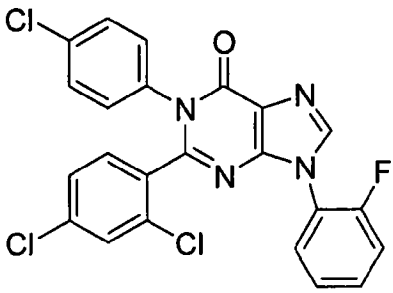
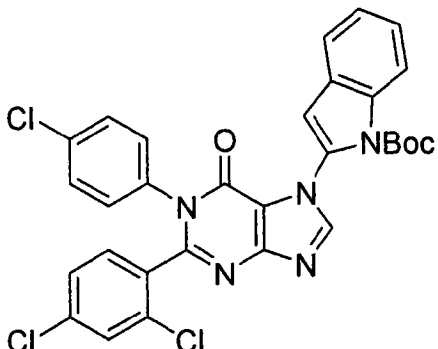
[1196]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
204		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.48 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.99 (m, 1H); C ₂₃ H ₁₄ BrFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 461.0, 实测值 461.0.
205		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₄ ClIN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 525.1, 实测值 525.1.
206		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.14 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.80 (m, 1H); C ₂₉ H ₁₇ ClF ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 511.0, 实测值 511.0.
207		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35 (m, 6H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 3H); C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 493.0, 实测值 493.0.

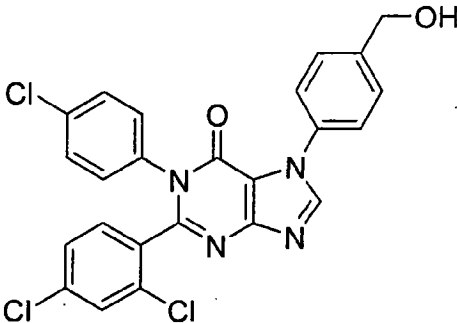
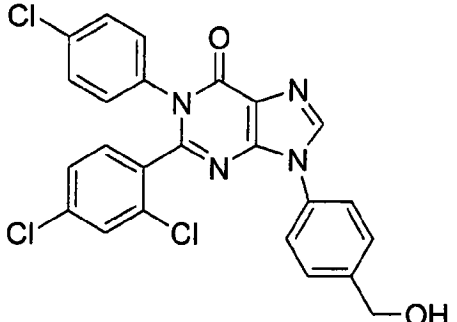
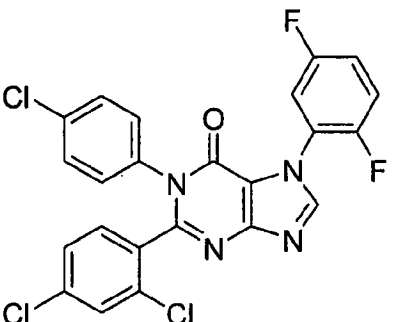
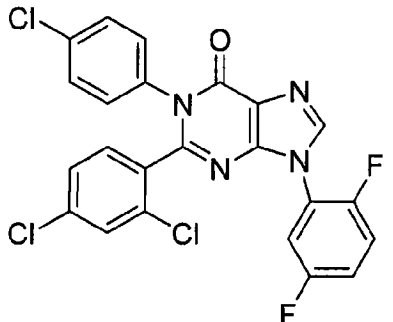
[1197]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
208		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (m, 6H), 7.22 (m, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (m, 1H); C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 493.0, 实测值 493.0.
209		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.13 (m, 4H); C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 493.0, 实测值 493.0.
210		C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 467.9, 实测值 467.9.
211		C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 467.9, 实测值 467.9.

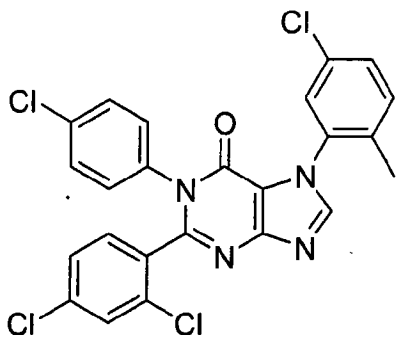
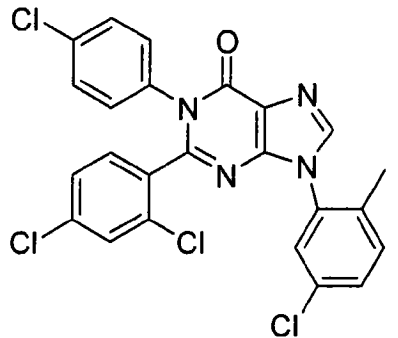
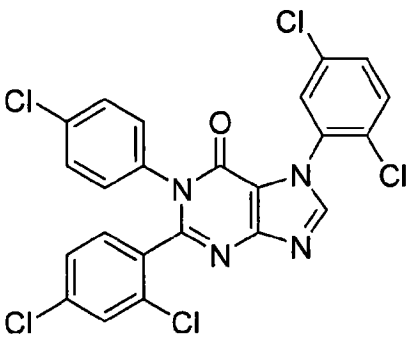
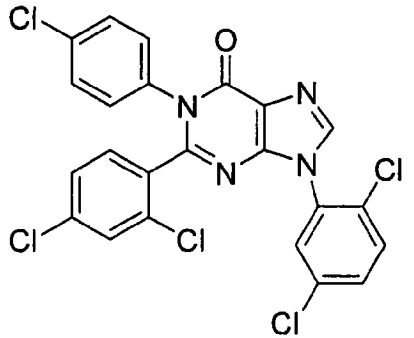
[1198]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
212		C ₂₂ H ₁₂ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 467.9, 实测值 467.9.
213		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 484.9, 实测值 484.9.
214		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 484.9, 实测值 484.9.
215		C ₃₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 605.9, 实测值 605.9.

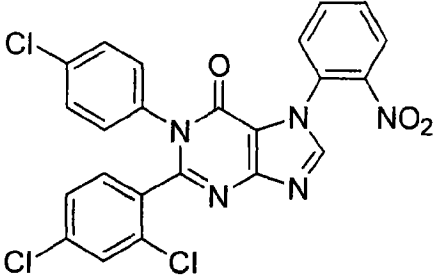
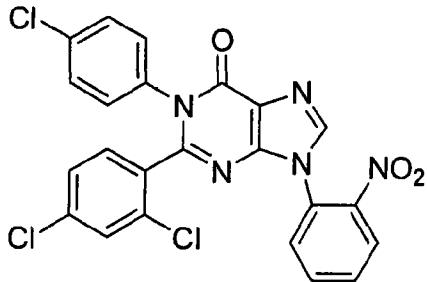
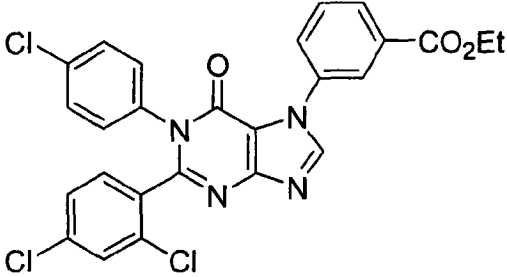
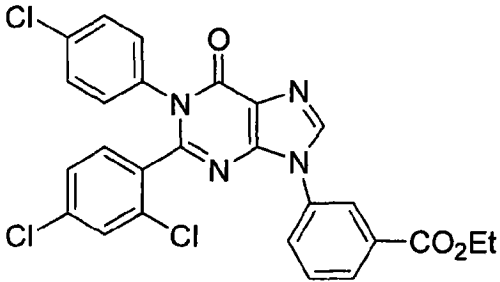
[1199]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
216		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 497.1, 实测值 497.1.
217		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 497.1, 实测值 497.1.
218		C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 502.9, 实测值 502.9.
219		C ₂₃ H ₁₁ Cl ₃ F ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 502.9, 实测值 502.9.

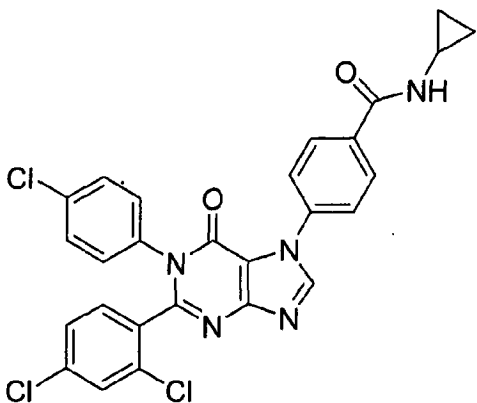
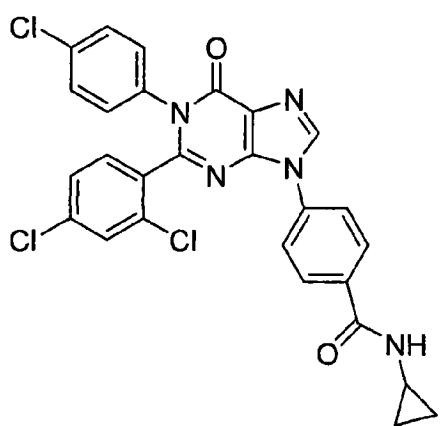
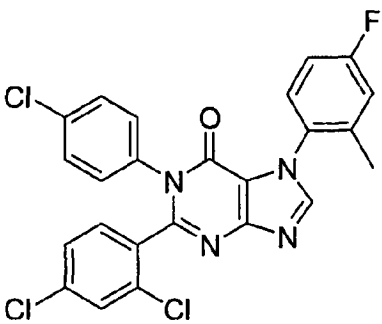
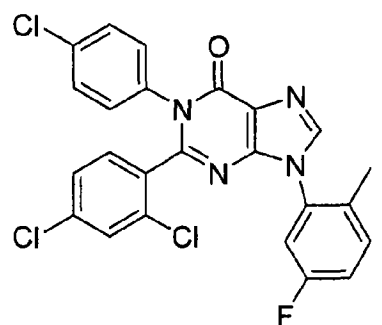
[1200]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
220		$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_4 \text{ N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 514.9, 实测值 514.9.
221		$\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{Cl}_4 \text{ N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 514.9, 实测值 514.9.
222		$\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{Cl}_5 \text{ N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 534.9, 实测值 534.9.
223		$\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{Cl}_5 \text{ N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 534.9, 实测值 534.9.

[1201]

化合物序号	结构	物理数据 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
224		$\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_3 \text{ N}_5\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 511.9, 实测值 511.9.
225		$\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{Cl}_3 \text{ N}_5\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 511.9, 实测值 511.9.
226		$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_3 \text{ N}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 539.0, 实测值 539.0.
227		$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_3 \text{ N}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 539.0, 实测值 539.0.

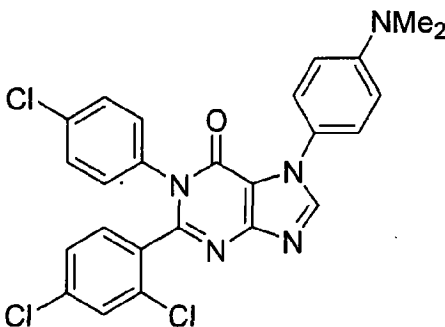
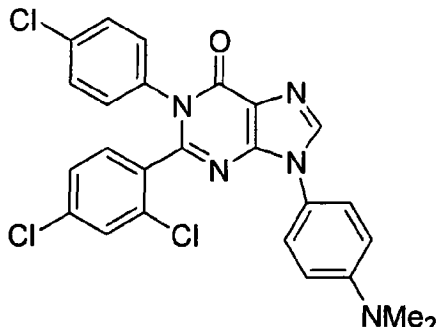
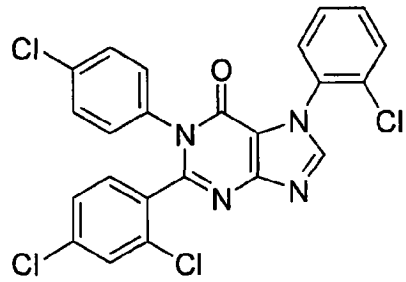
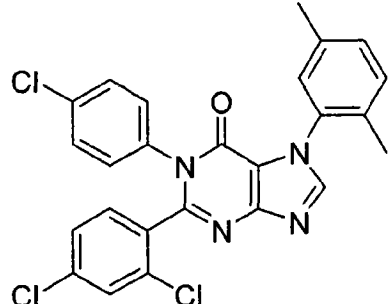
[1202]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
228		C ₂₇ H ₁₈ Cl ₃ N ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 550.0, 实测值 550.0.
229		C ₂₇ H ₁₈ Cl ₃ N ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 550.0, 实测值 550.0.
230		C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ F N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 498.9, 实测值 498.9.
231		C ₂₄ H ₁₄ Cl ₃ F N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 498.9, 实测值 498.9.

[1203]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
232		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 497.0, 实测值 497.0.
233		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 497.0, 实测值 497.0.
234		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 544.9, 实测值 544.9.
235		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 544.9, 实测值 544.9.

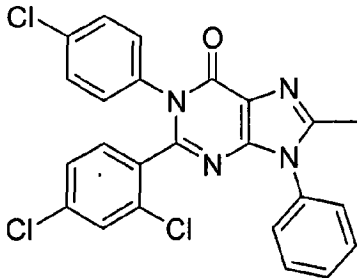
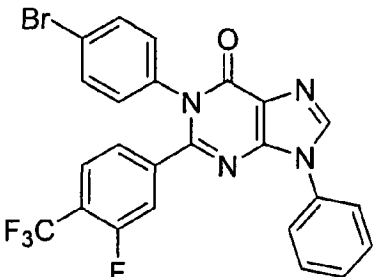
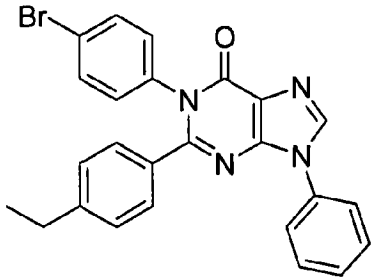
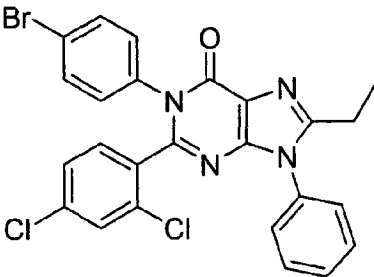
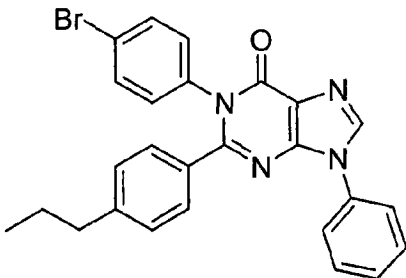
[1204]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
236		C ₂₅ H ₁₈ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 510.0, 实测值 510.0.
237		C ₂₅ H ₁₈ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 510.0, 实测值 510.0.
238		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₄ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 500.9, 实测值 500.9.
239		C ₂₅ H ₁₇ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 495.0, 实测值 495.0.

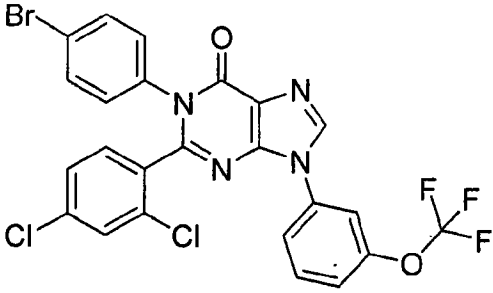
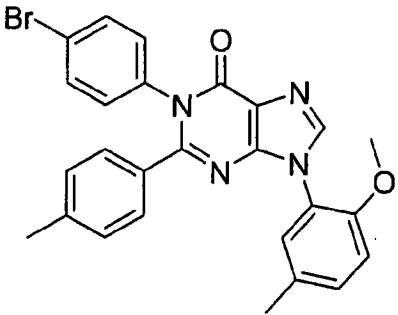
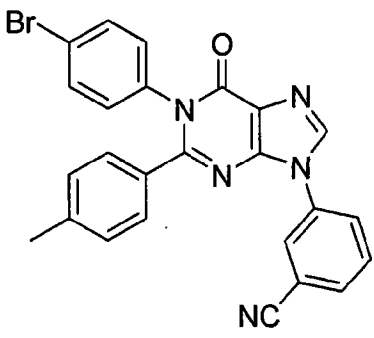
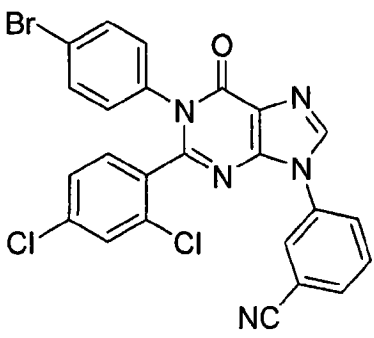
[1205]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
240		$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{Cl}_3 \text{ N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 495.0, 实测值 495.0.
241		$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_3 \text{ N}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 539.0, 实测值 539.0.
242		$\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{Cl}_3 \text{ N}_4\text{O}_3$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 539.0, 实测值 539.0.
243		$\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Cl}_3 \text{ N}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M}+\text{H}^+$): 496.0, 实测值 496.0.

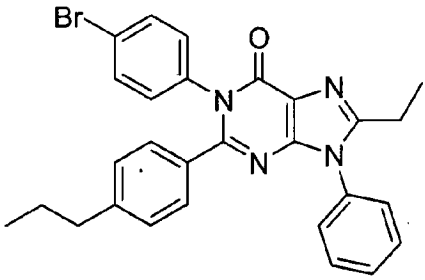
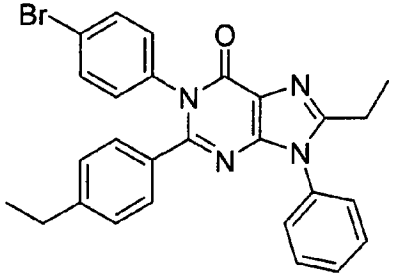
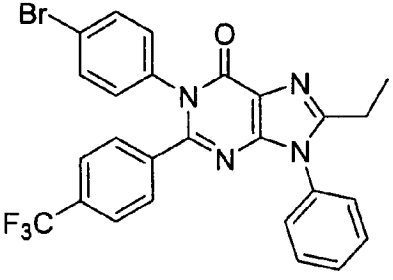
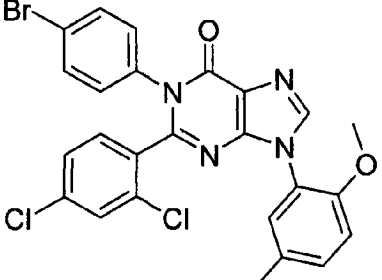
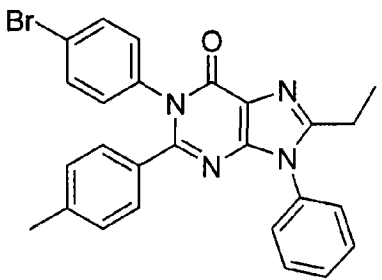
[1206]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
244		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 480.9, 实测值 480.9.
245		C ₂₄ H ₁₃ BrF ₄ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 529.0, 实测值 529.0.
246		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.04 (d, 4H), 2.58 (q, 2H), 1.17 (t, 3H); C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 471.0, 实测值 471.0.
247		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (b, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.93 (b, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.34 (t, 3H); C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 539.0, 实测值 539.0.
248		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 7.02 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 1.57 (q, 2H), 0.88 (t, 3H); C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 485.1, 实测值 485.1.

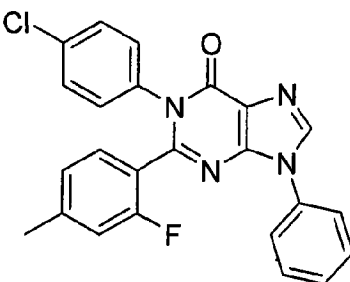
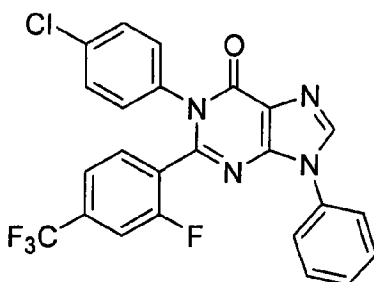
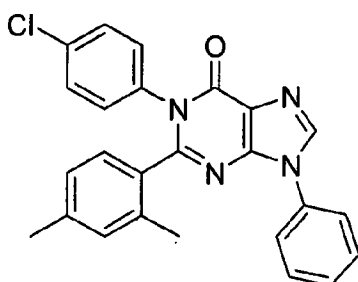
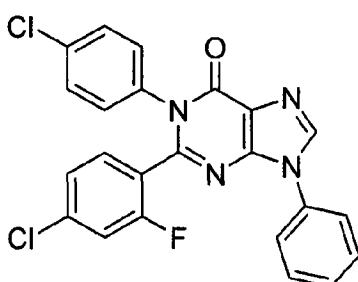
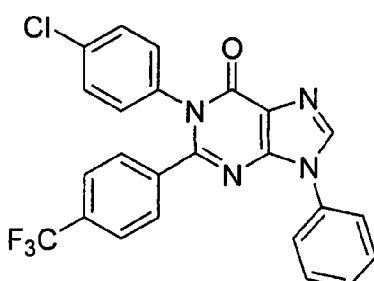
[1207]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
249		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.45 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.98 (b, 1H); C ₂₄ H ₁₂ BrCl ₂ F ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 595.0, 实测值 595.0.
250		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); C ₂₆ H ₂₁ BrN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 501.1, 实测值 501.1.
251		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (t, 4H), 2.31 (s, 3H); C ₂₅ H ₁₆ BrN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 482.0, 实测值 482.0.
252		C ₂₄ H ₁₂ BrClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 501.0, 实测值 501.0.

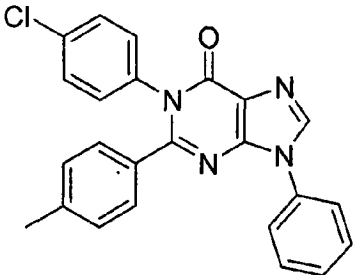
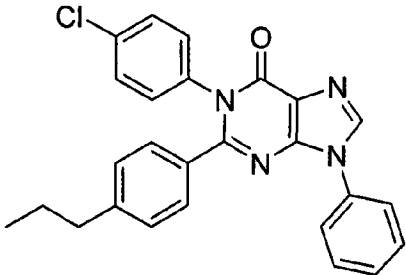
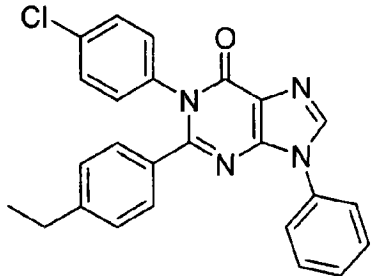
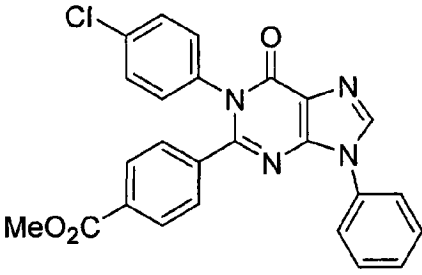
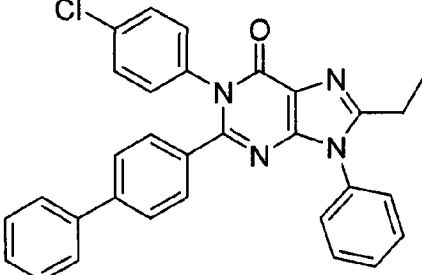
[1208]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
253		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), 0.85 (t, 3H); C ₂₈ H ₂₅ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 513.1, 实测值 513.1.
254		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 4H), 7.08 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 2.54 (q, 2H), 1.30 (t, 3H), 1.14 (t, 3H); C ₂₇ H ₂₃ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 499.1, 实测值 499.1.
255		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.43 (m, 6H), 7.31 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 2.84 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); C ₂₆ H ₁₈ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 539.1, 实测值 539.1.
256		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.27 (m, 4H), 7.10 (m, 2H), 6.98 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); C ₂₅ H ₁₇ BrCl ₂ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 555.0, 实测值 555.0.
257		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 2.79 (q, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.32 (t, 3H); C ₂₆ H ₂₁ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 485.1, 实测值 485.1.

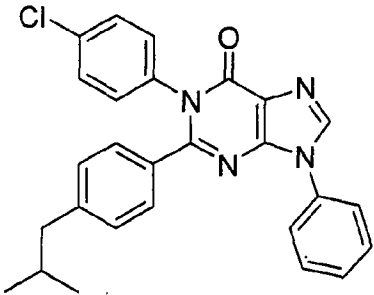
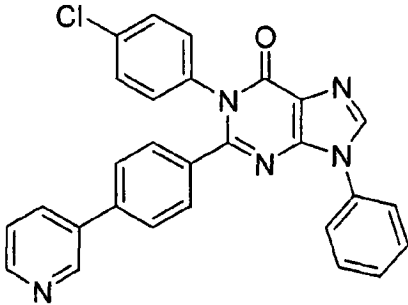
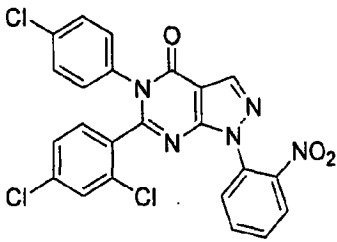
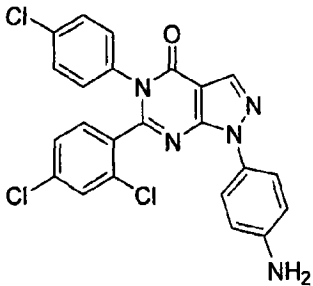
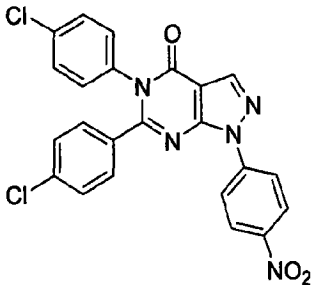
[1209]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
258		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.29 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₆ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 431.1, 实测值 431.1.
259		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.29 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 2H); C ₂₄ H ₁₃ ClF ₄ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 485.1, 实测值 485.1.
260		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.06 (b, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 427.1, 实测值 427.1.
262		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.01 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (m, 3H), 6.74 (dd, 1H); C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 451.1, 实测值 451.1.
262		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); C ₂₄ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 467.1, 实测值 467.1.

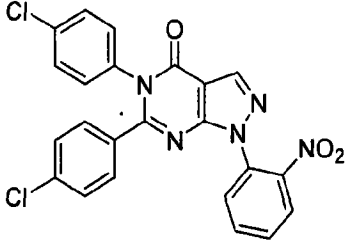
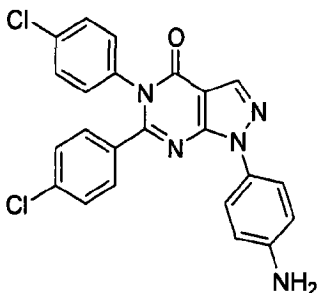
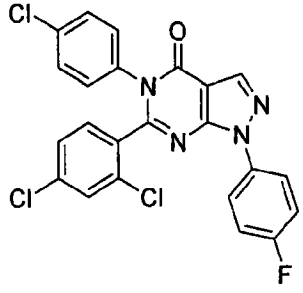
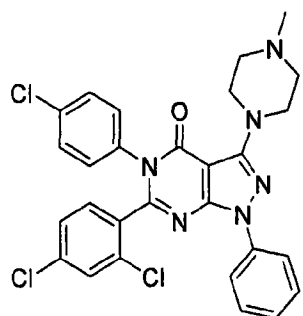
[1210]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
263		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 2.29 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 413.1, 实测值 413.1.
264		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 2.51 (t, 2H), 1.56 (q, 2H), 0.87 (t, 3H); C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 441.1, 实测值 441.1.
265		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 2.58 (q, 2H), 1.17 (t, 3H); C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 427.1, 实测值 427.1.
266		C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 456.9, 实测值 456.9.
267		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 2.87 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); C ₃₁ H ₂₃ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 503.2, 实测值 503.2.

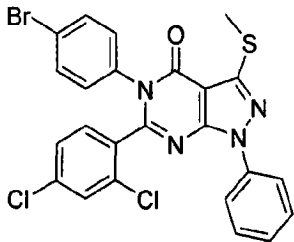
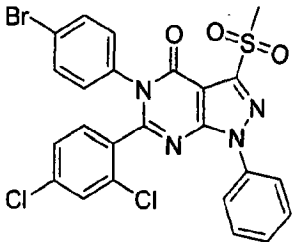
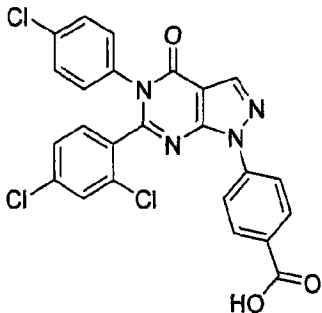
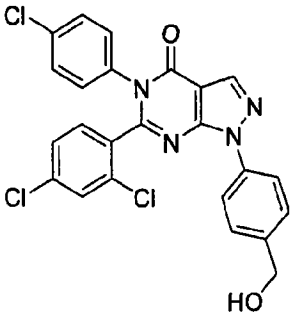
[1211]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
268		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.97 (d, 2H), 2.39 (d, 2H), 1.78 (m, 1H), 0.82 (d, 6H); C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 455.2, 实测值 455.2.
269		¹ H NMR (甲醇-d ₄) δ (ppm) 8.69 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.82 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 4H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 476.1, 实测值 476.1.
270		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (d, 2H), 6.97 (d, 1H). C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 512.0, 实测值 512.0.
271		¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.97-7.95 (m, 2H), 7.90 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.30 (d, 2H), 6.00 (s, 2H). C ₂₃ H ₁₄ Cl ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 482.0, 实测值 482.0.
272		的 HPLC-MS 计算值 C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ (M+H ⁺) 478.0, 实测值 478.0. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.53 (d, 2H), 8.39 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.08 (d, 2H). C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺) 478.0, 实测值 478.0.

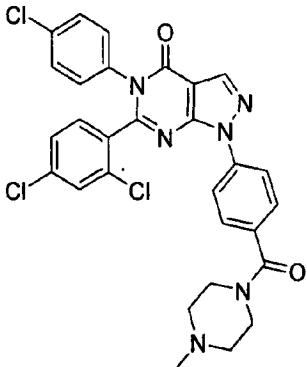
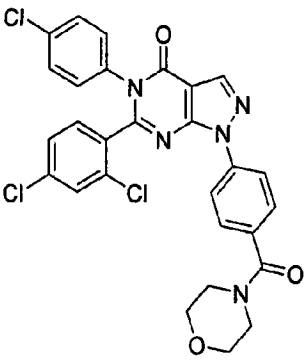
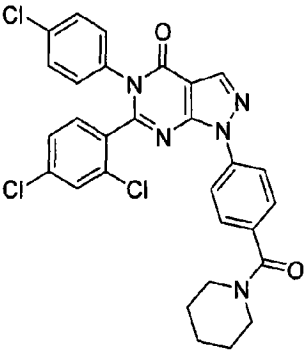
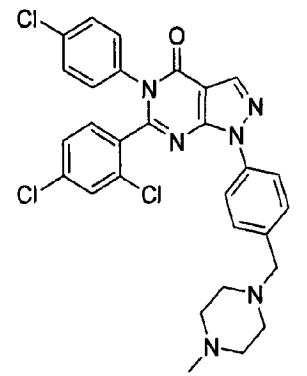
[1212]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
273		的 HPLC-MS 计算值 C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ (M + H ⁺) 478.0, 实测值 478.0. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.38 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.20 (m, 4H), 7.08 (d, 2H). C ₂₃ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 478.0, 实测值 478.0.
274		C ₂₃ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 448.1, 实测值 448.1.
275		C ₂₃ H ₁₂ Cl ₃ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 485.0, 实测值 485.0.
276		C ₂₈ H ₂₃ Cl ₃ N ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 565.1, 实测值 565.1.

[1213]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
277		C ₂₄ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 557.0, 实测值 557.0.
278		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.05 (d, 2H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (dd, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.54 (s, 3H). C ₂₄ H ₁₅ BrCl ₂ N ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 591.0, 实测值 591.0.
279		C ₂₄ H ₁₃ Cl ₃ N ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 511.0, 实测值 511.0.
280		¹ H NMR (二恶烷, 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.29-7.19 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 4.53 (d, 2H), 3.71 (t, 1H). C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 497.0, 实测值 497.0.

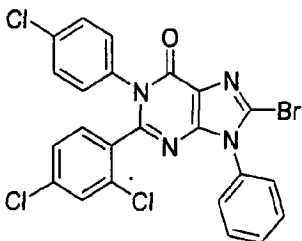
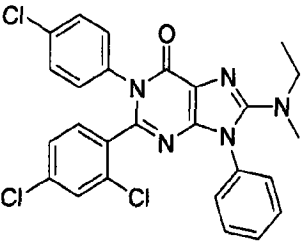
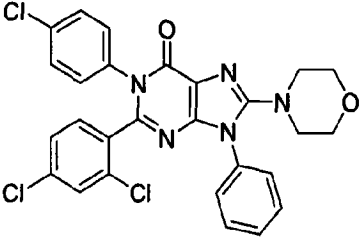
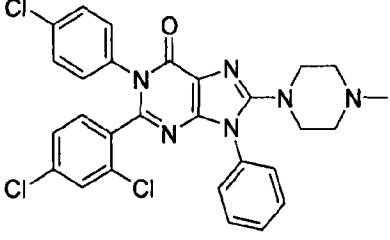
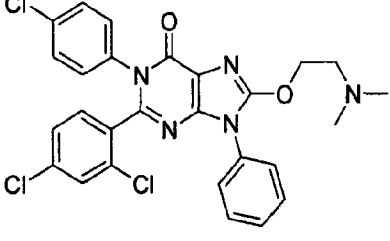
[1214]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
281		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.36(s, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.36-7.29 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 3.97 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.83 (m, 6H). C ₂₉ H ₂₃ Cl ₃ N ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 593.1, 实测值 593.1.
282		C ₂₈ H ₂₀ Cl ₃ N ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 580.1, 实测值 580.1.
283		C ₂₉ H ₂₂ Cl ₃ N ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 578.1, 实测值 578.1.
284		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34(s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.34-7.28 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.89 (m, 6H), 2.71 (s, 3H). C ₂₉ H ₂₅ Cl ₃ N ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 579.1, 实测值 579.1.

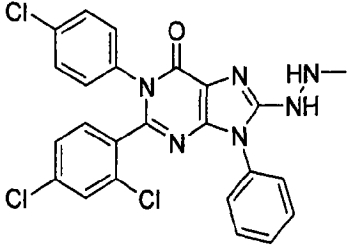
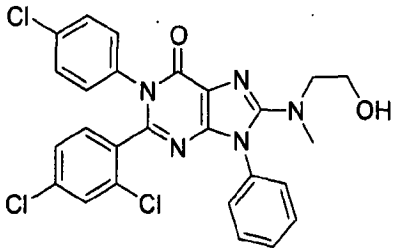
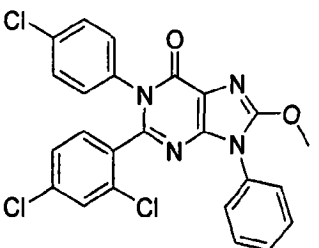
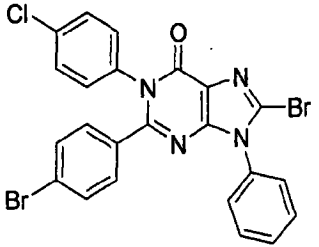
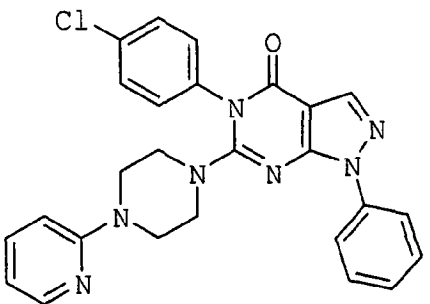
[1215]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
285		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ OS 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 513.0, 实测值 513.0.
286		C ₂₄ H ₁₅ Cl ₃ N ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 545.0, 实测值 545.0.
287		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.54 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.30 (d, 4H), 7.08 (d, 2H), 3.17 (q, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.03 (t, 3H). C ₂₇ H ₂₁ ClF ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 524.1, 实测值 524.1.
288		C ₂₆ H ₁₉ ClF ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 510.1, 实测值 510.1.
289		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.64 (m, 5H), 7.52 (d, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.12 (d, 2H). C ₂₅ H ₁₃ ClF ₃ N ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M + H ⁺) 492.1, 实测值 492.1.

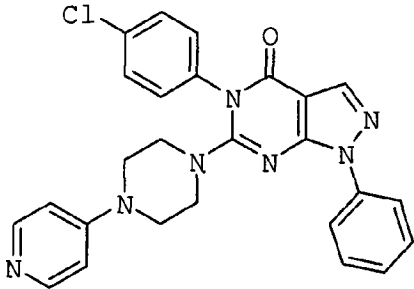
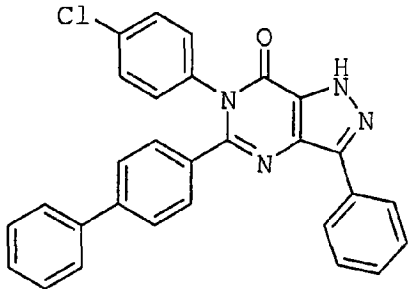
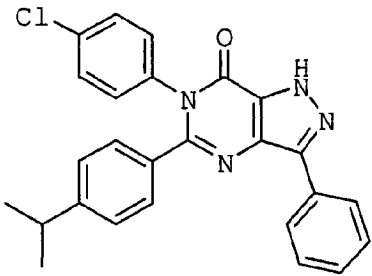
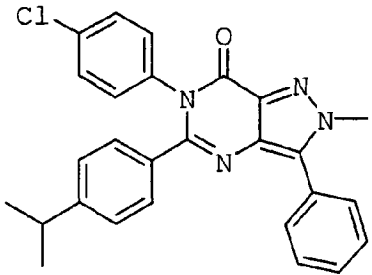
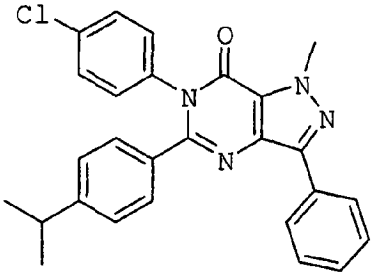
[1216]

化合物序号	结构	物理数据 $^1\text{H NMR}$ 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
290		$\text{C}_{23}\text{H}_{12}\text{BrCl}_3\text{N}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 545.0, 实测值 545.0.
291		$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 524.1, 实测值 524.1.
292		$\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 552.1, 实测值 552.1.
293		$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 565.1, 实测值 565.1.
294		$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值 ($\text{M} + \text{H}^+$) 554.1, 实测值 554.1.

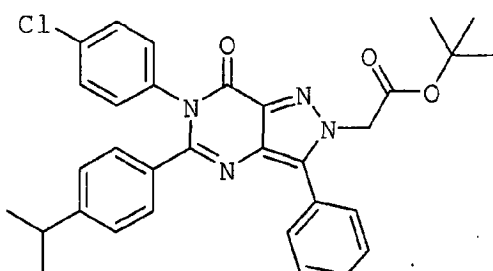
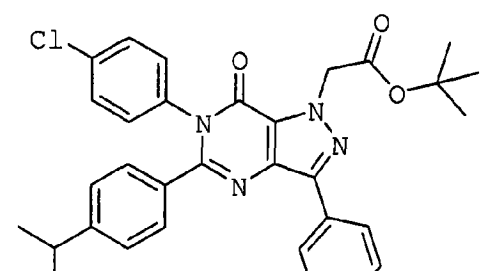
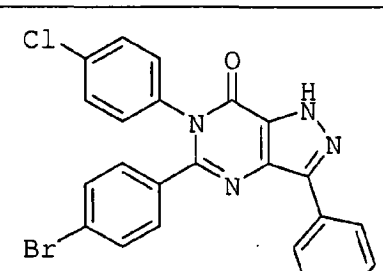
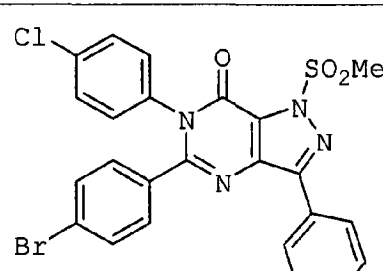
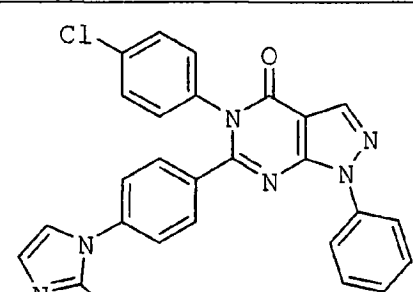
[1217]

化合物序号	结构	物理数据 ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3)和/或 MS (m/z)
295		$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 511.1, 实测值 511.1.
296		$\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 540.1, 实测值 540.1.
297		$\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 497.0, 实测值 497.0.
298		$\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{ClN}_4\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 557.0, 实测值 557.0.
299		$\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}$ 的 HPLC-MS 计算值($\text{M} + \text{H}^+$) 484.2, 实测值 484.2.

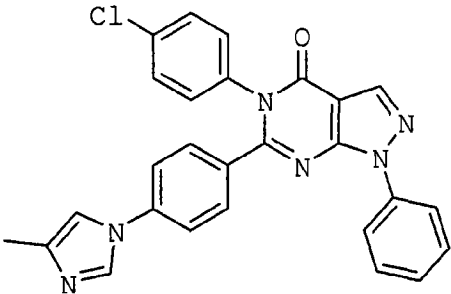
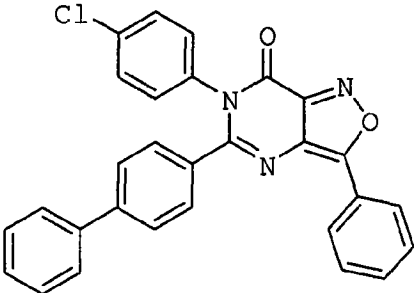
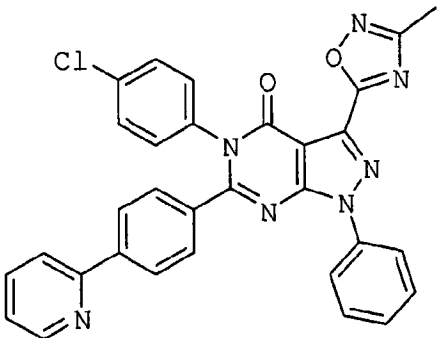
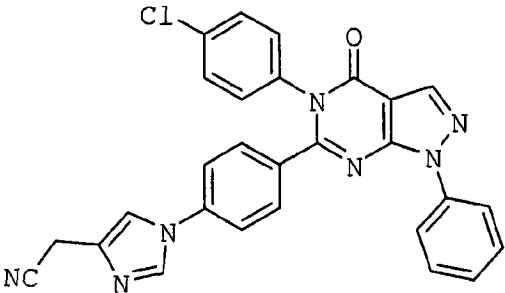
[1218]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
300		C ₂₆ H ₂₂ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 484.2, 实测值 484.2.
301		C ₂₉ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 475.1, 实测值 475.2.
302		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.42 (d, 2H), 7.48 (t, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.11 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 441.1, 实测值 441.2.
307		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 7.65 (d, 2H), 7.54 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 4.19 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H); C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 455.2, 实测值 455.2.
308		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 4.37 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 455.2, 实测值 455.2.

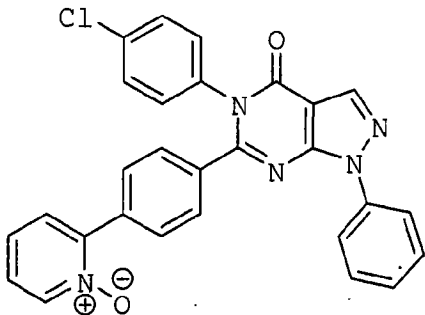
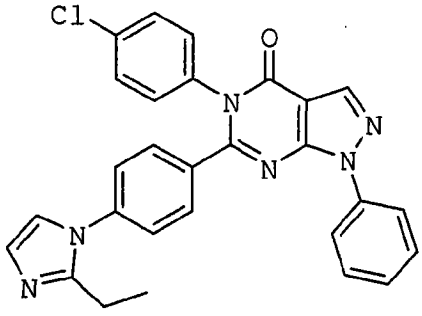
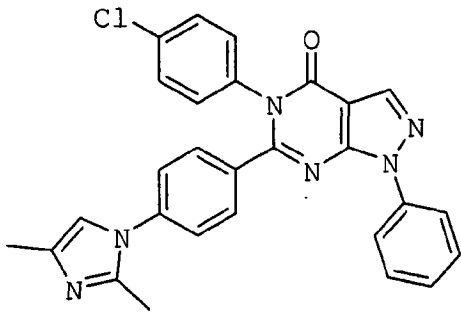
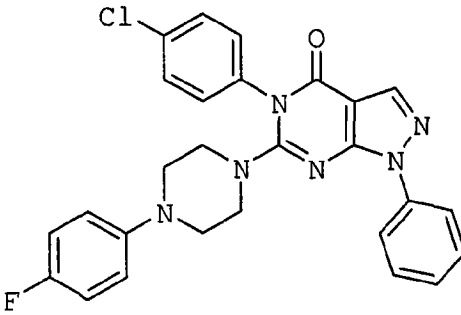
[1219]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
309		C ₃₂ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 555.2, 实测值 555.2.
310		¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 8.37 (d, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.09 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H); C ₃₂ H ₃₁ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 555.2, 实测值 555.2.
312		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.38 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.11 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 477.0, 实测值 477.0.
313		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.44 (d, 2H), 7.50-7.42 (m, 5H), 7.38 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 3.77 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₆ BrClN ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 555.0, 实测值 555.0.
315		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 2.64 (s, 3H); C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 479.1, 实测值 479.1.

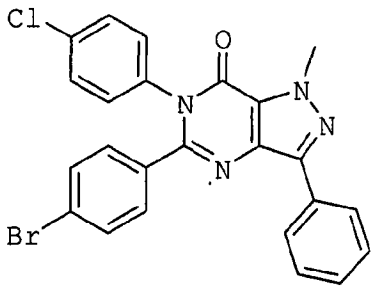
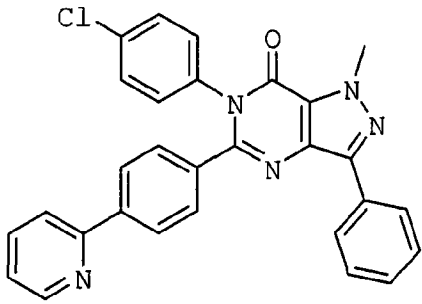
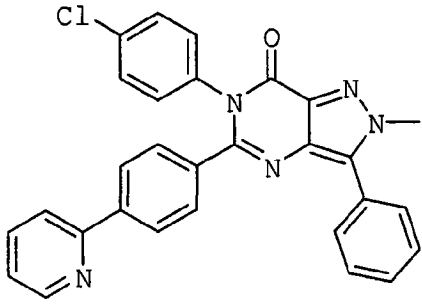
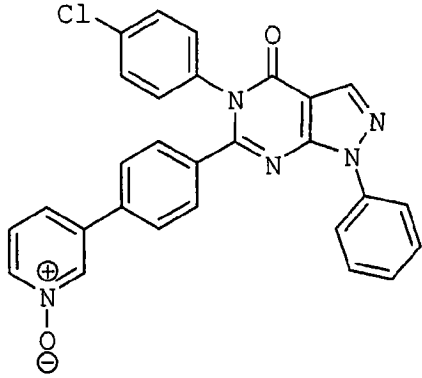
[1220]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
316		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.94 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 2.47 (s, 3H); C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 479.1, 实测值 479.1.
317		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.39 (dd, 2H), 7.57-7.50 (m, 7H), 7.46-7.38 (m, 5H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); C ₂₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 476.1, 实测值 476.1.
319		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.84 (d, 1H), 8.21 (dd, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.49 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 2.56 (s, 3H); C ₃₁ H ₂₀ ClN ₇ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 558.1, 实测值 558.1.
321		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dd, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.06 (s, 2H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 504.1, 实测值 504.1.

[1221]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
322		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.40 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (dd, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.48-7.30 (m, 8H), 7.14 (d, 2H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 492.1, 实测值 492.1.
323		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.29 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 2.95 (q, 2H), 1.31 (t, 3H); C ₂₈ H ₂₁ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 493.2, 实测值 493.2.
324		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); C ₂₈ H ₂₁ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 493.2, 实测值 493.2.
325		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.19 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (m, 3H), 7.04 (m, 4H), 3.49 (t, 4H), 3.07 (t, 4H); C ₂₇ H ₂₂ ClFN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 501.2, 实测值 501.2.

[1222]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
326		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.34 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (m, 5H), 7.21 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.37 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₆ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 491.0, 实测值 491.0.
328		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.92 (d, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.08 (t, 1H), 7.84 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.39 (s, 3H); C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 490.1, 实测值 490.1.
329		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.66 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.55 (t, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 4.21 (s, 3H); C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 490.1, 实测值 490.1.
331		C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 492.1, 实测值 492.1.

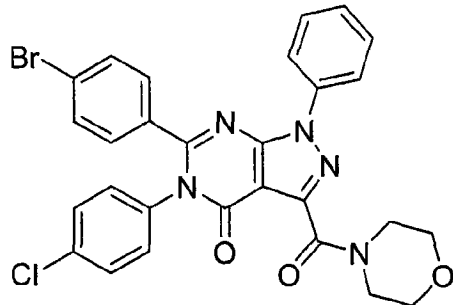
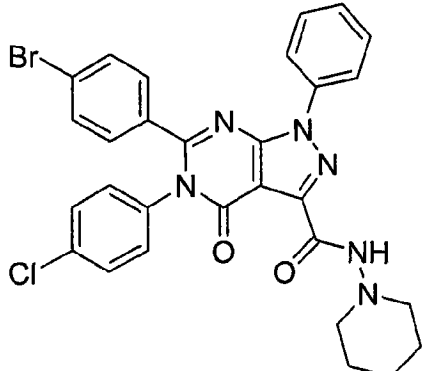
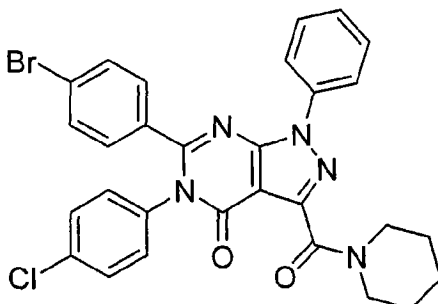
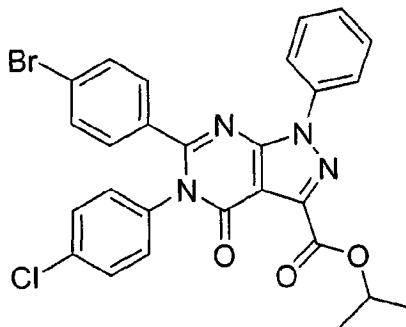
[1223]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
333		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.72 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.60-7.49 (m, 8H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 554.1, 实测值 554.1.
335		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.13 (d, 2H), 7.52 (t, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 2.21 (s, 3H); C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 506.1, 实测值 506.1.
336		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.54 (d, 2H), 8.09 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.53 (m, 6H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 3.55 (s, 3H); C ₂₉ H ₂₀ ClN ₅ O ₄ S 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 570.1, 实测值 570.1.
339		¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (d, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.51 (d, 1H); C ₂₈ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M + H ⁺) 491.1, 实测值 491.1.

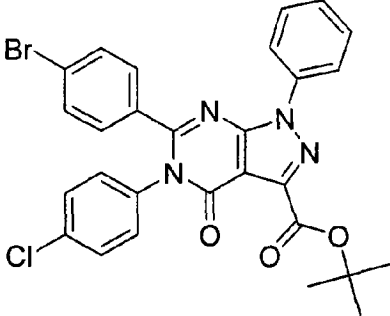
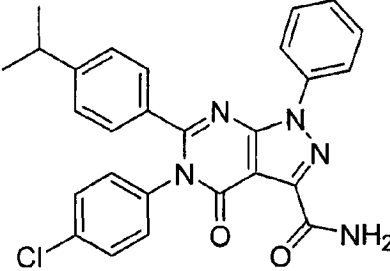
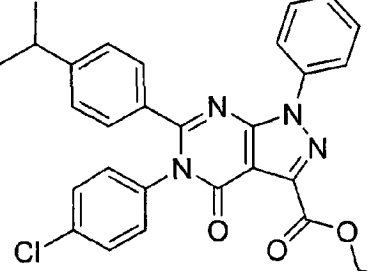
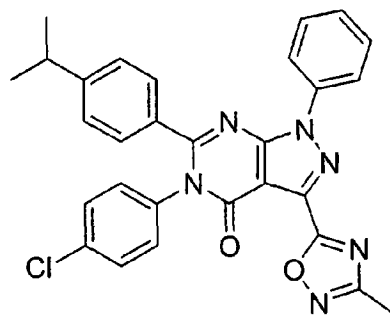
[1224]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
340		C ₂₄ H ₁₄ BrClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 520.0, 实测值: 520.0.
341		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.34 (d,2H), 7.20(d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.52(q, 2H), 1.45(t, 3H) . C ₂₆ H ₁₈ BrClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 549.0, 实测值: 549.0.
342		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.95(b, 1H), 8.16(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.41(m, 5H), 7.22(d,2H), 7.13(d, 2H), 3.05(d, 3H). C ₂₅ H ₁₇ BrClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 534.0, 实测值: 534.0.
343		C ₂₆ H ₁₉ BrClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 548.0, 实测值: 548.0.

[1225]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
344		C ₂₈ H ₂₁ BrClN ₅ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 590.1, 实测值: 590.1.
345		C ₂₉ H ₂₄ BrClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 603.1, 实测值: 603.1.
346		C ₂₉ H ₂₃ BrClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 588.1, 实测值: 588.1.
347		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.09(d, 2H), 5.38(m, 1H), 1.44(d, 6H) 。 C ₂₇ H ₂₀ BrClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 563.0, 实测值: 563.1.

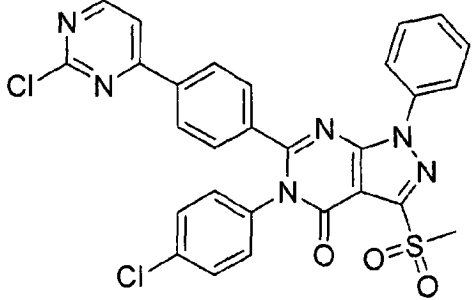
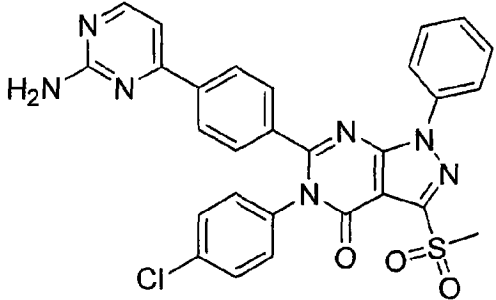
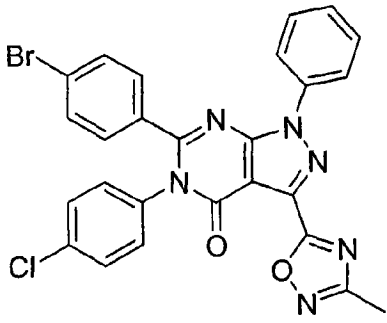
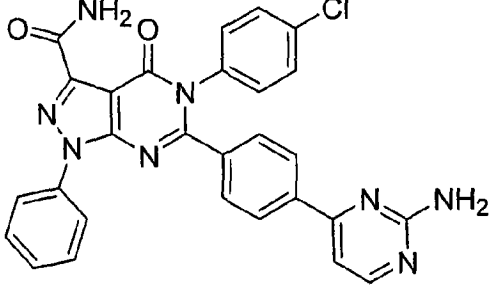
[1226]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
348		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12(d, 2H), 7.50(t, 2H), 7.41(m, 3H), 7.33(d, 2H), 7.19(d, 2H), 7.09(d, 2H), 1.67(s, 9H). C ₂₈ H ₂₂ BrClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 577.1, 实测值: 577.1.
349		C ₂₇ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 484.2, 实测值: 484.2.
350		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.39(t, 1H), 7.30(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.10(d, 2H), 4.52(q, 2H), 2.85(m, 1H), 1.45(t, 3H), 1.19(d, 6H). C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 513.2, 实测值: 513.2.
351		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.21(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.42(t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.12(m, 4H), 2.87(m, 1H), 2.55(s, 3H), 1.20(d, 6H). C ₂₉ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 523.2, 实测值: 523.2.

[1227]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
352		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.68(d, 1H), 8.15(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.63(d, 1H), 7.49(m, 4H), 7.32(m, 3H), 7.11(d, 2H), 2.73(s, 3H) 。 C ₂₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ OS 的 HPLC-MS 计算值(M+ ⁺): 557.1, 实测值: 557.1.
353		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.23(d, 1H), 8.12(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.52(m, 4H), 7.33(m, 3H), 7.23(d, 1H), 7.11(d, 2H), 2.73(s, 3H) 。 C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ OS 的 HPLC-MS 计算值(M+ ⁺): 538.1, 实测值: 538.1.
354		C ₂₈ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+ ⁺): 498.2, 实测值: 498.2.
355		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.13(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.44(t, 1H), 7.33 (d,2H), 7.25(d, 2H), 7.10(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.20(d, 6H) 。 C ₂₇ H ₂₀ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+ ⁺): 466.1, 实测值: 466.1.

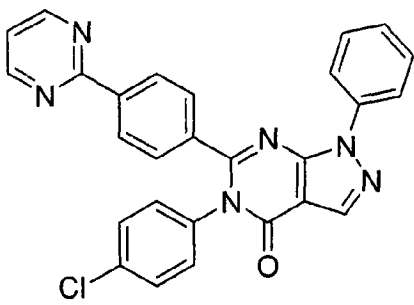
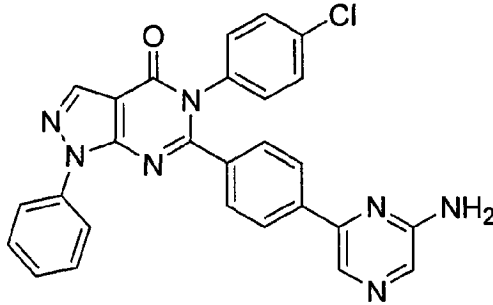
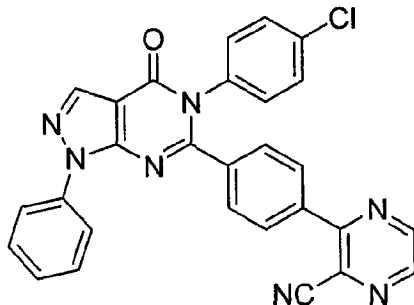
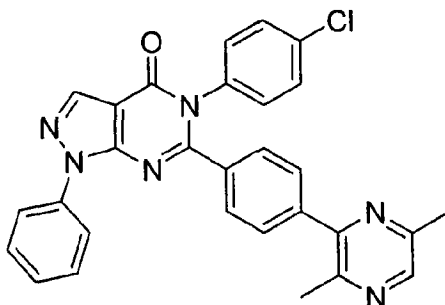
[1228]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
356		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.69(d, 1H), 8.09(d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.54(t, 3H), 7.50 (d,2H), 7.44(t, 1H), 7.34(d, 2H), 7.15(d, 1H), 3.53(s, 3H). C ₂₈ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 589.1, 实测值: 589.1.
357		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.36(d, 1H), 8.11(d, 2H), 7.94(d, 2H), 7.54(t, 2H), 7.45 (m,3H), 7.34(d, 2H), 7.15(d, 2H), 7.03(d, 1H), 5.34(b, 2H), 3.55(s, 3H). C ₂₈ H ₂₀ ClN ₇ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 570.1, 实测值: 570.1.
358		C ₂₆ H ₁₆ BrClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 559.0, 实测值: 559.0.
359		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.77(b, 1H), 8.25(d, 1H), 8.15(d, 2H), 8.03(d, 2H), 7.54 (m, 5H), 7.42 (d,1H), 7.39(d, 2H), 7.19(d, 1H), 7.16(d, 2H), 6.80 (b, 2H), 5.91(b, 1H) 。 C ₂₈ H ₁₉ ClN ₈ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 535.1, 实测值: 535.1.

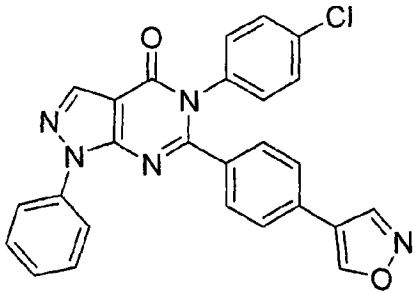
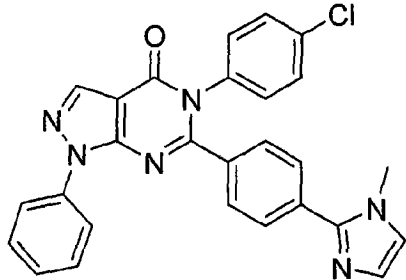
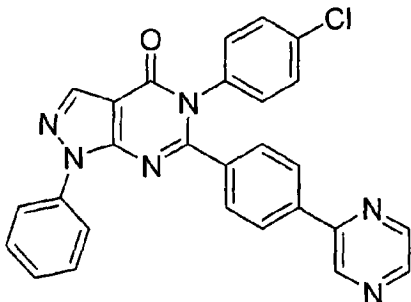
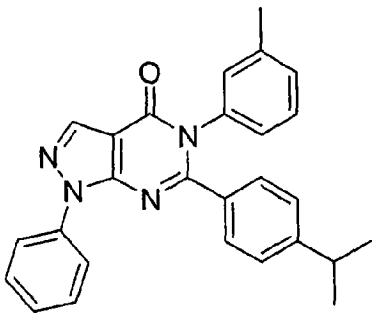
[1229]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
360		C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 497.2, 实测值: 497.2.
361		C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 499.2, 实测值: 499.2.
362		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.33(s, 1H), 8.17(d, 2H), 7.70(d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.38 (m, 4H), 7.11(d, 2H), 6.54(d, 1H), 3.97(s, 3H) . C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 479.1, 实测值: 479.1.
363		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.19(b, 1H), 8.34(s, 1H), 8.15(d, 2H), 8.02(d, 2H), 7.84(d, 1H), 7.51(m, 5H), 7.33 (m, 3H), 7.15(d, 2H) . C ₂₇ H ₁₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 477.1, 实测值: 477.1.
364		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.14(d, 2H), 7.52(t, 3H), 7.43 (d, 2H), 7.34(m, 5H), 7.13(d, 2H), 6.33(d, 1H), 3.87(s, 3H) . C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 479.1, 实测值: 479.1.

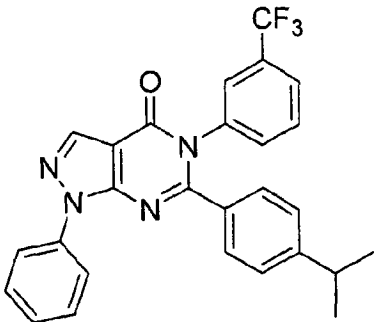
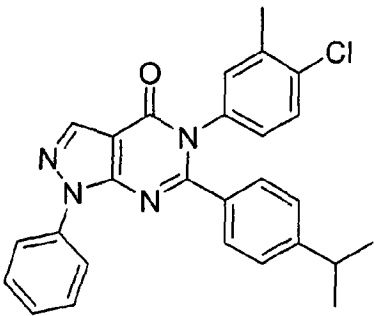
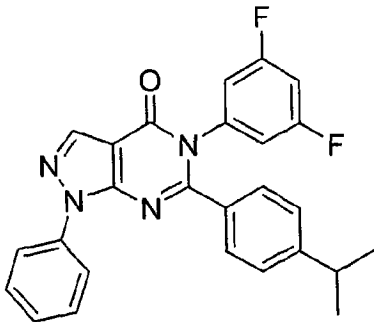
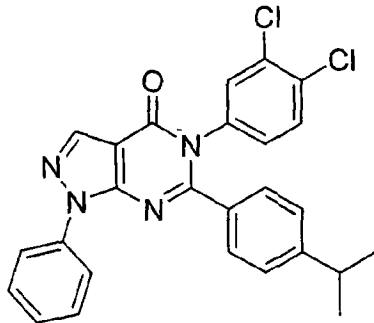
[1230]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
365		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.81(d, 2H), 8.34(t, 3H), 8.17 (d, 2H), 7.49(m, 4H), 7.86(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.24(t, 1H), 7.13(d, 2H). C ₂₇ H ₁₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 477.1, 实测值: 477.1.
366		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.34(s, 1H), 8.32(b, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.99(b, 1H), 7.86(d, 2H), 7.52(t, 2H), 7.46(d, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.31(d, 2H), 7.12(d, 2H). C ₂₇ H ₁₈ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 492.1, 实测值: 492.1.
367		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.84(d, 1H), 8.68(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.94(d, 2H), 7.53(m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.13(d, 2H). C ₂₈ H ₁₆ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 502.1, 实测值: 502.1.
368		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35(m, 2H), 8.16 (d, 2H), 7.49(m, 6H), 7.35 (m, 3H), 7.14(d, 2H), 2.58(s, 3H), 2.52(s, 3H). C ₂₉ H ₂₁ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 505.2, 实测值: 505.2.

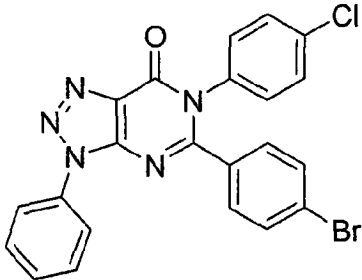
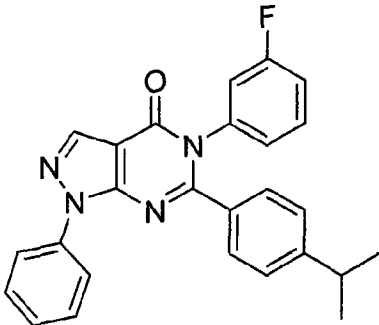
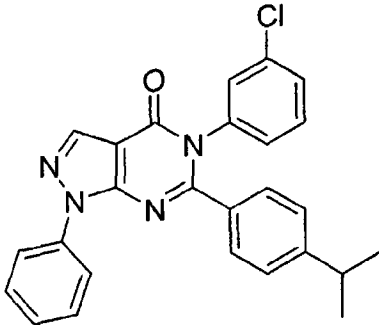
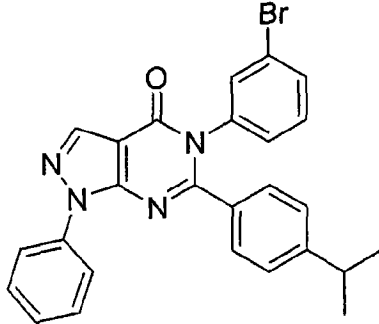
[1231]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
369		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.70(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.51(t, 2H), 7.35 (m, 7H), 7.12(d, 2H). C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 466.1, 实测值: 466.1.
370		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.35(s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.55(m, 5H), 7.39 (t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.16(s, 1H), 7.07(d, 2H). C ₂₇ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 479.1, 实测值: 479.1.
371		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.02(d, 1H), 8.67(t, 1H), 8.55(d, 1H), 8.35(s, 1H), 8.15 (d, 2H), 7.95(d, 2H), 7.51(m, 4H), 7.37 (t, 1H), 7.33(d, 2H), 7.14(d, 2H). C ₂₇ H ₁₇ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 477.1, 实测值: 477.1.
372		C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 421.2, 实测值: 421.2.

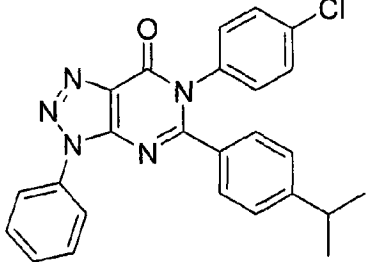
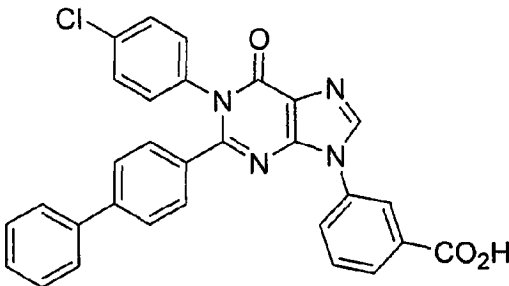
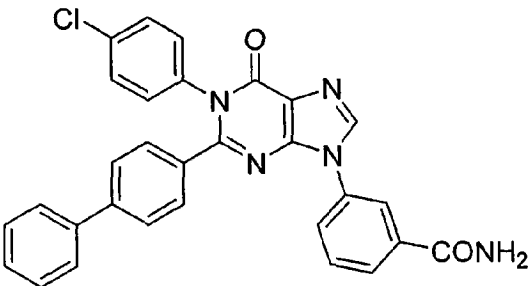
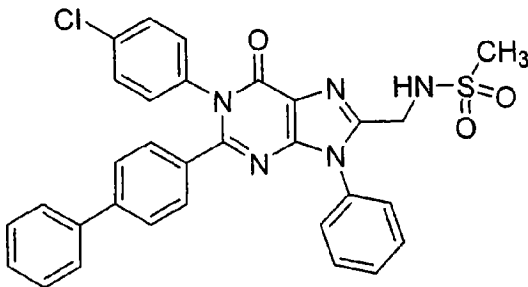
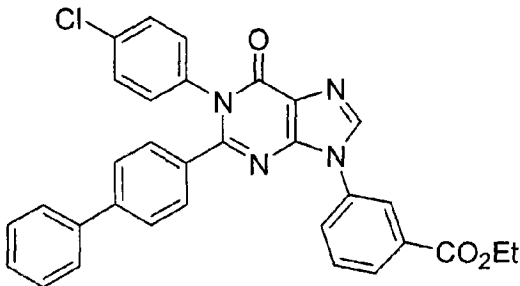
[1232]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
373		C ₂₇ H ₂₁ F ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 475.2, 实测值: 475.2.
374		的 HPLC-MS 计算值 C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O (M+1 ⁺): 455.2, 实测值: 455.2.
375		C ₂₆ H ₂₀ F ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 443.2, 实测值: 443.2.
376		C ₂₆ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+1 ⁺): 475.1, 实测值: 475.1.

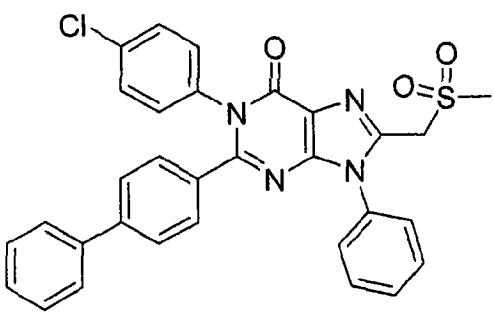
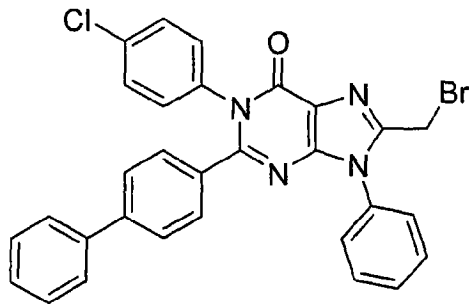
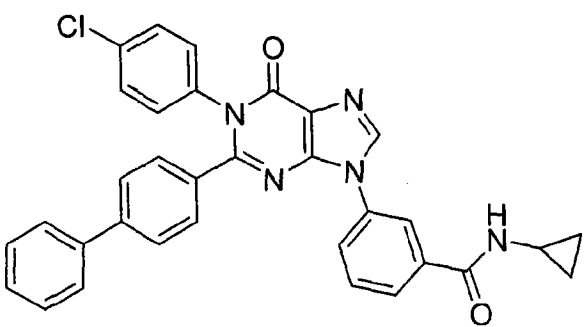
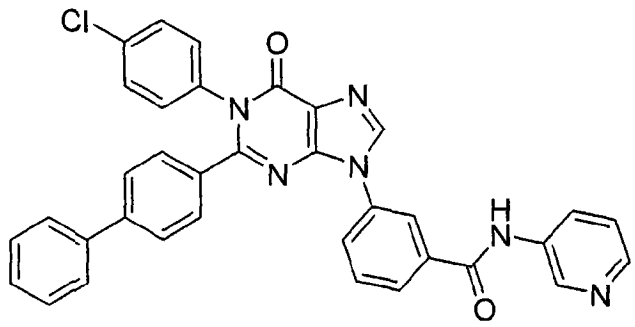
[1233]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
377		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.15(d, 2H), 7.59(t, 2H), 7.49(t, 1H), 7.43 (d,2H), 7.37(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.10(d, 2H), 2.87(m, 1H) 。 C ₂₂ H ₁₃ BrClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 478.0, 实测值: 478.0.
378		C ₂₆ H ₂₁ FN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 425.2, 实测值: 425.2.
379		C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 441.1, 实测值: 441.2.
380		C ₂₆ H ₂₁ BrN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 485.1, 实测值: 485.1.

[1234]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
381		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19(d, 2H), 7.58(t, 2H), 7.48(t, 1H), 7.34 (d,2H), 7.25(d, 2H), 7.11(m, 4H), 2.87(m, 1H), 1.20(d, 6H) . C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 442.1, 实测值: 442.1.
382		C ₃₀ H ₁₉ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 519.1, 实测值 519.1.
383		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 8.67 (s, 1H), 8.29 (t, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.58 (d, 3H), 7.46 (br s, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.37 (m, 1H); C ₃₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 518.1, 实测值 518.1.
384		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 7.64–7.54 (m, 3H), 7.51–7.45 (m, 4H), 7.44–7.38 (m, 4H), 7.37–7.30 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.92 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.99 (s, 3H); C ₃₁ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 582.1, 实测值 582.1.
385		C ₃₂ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 547.1, 实测值 547.1.

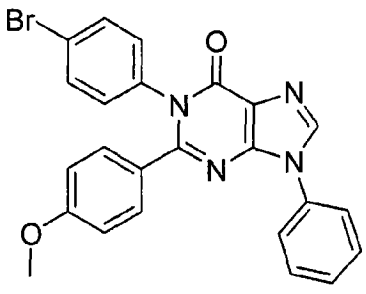
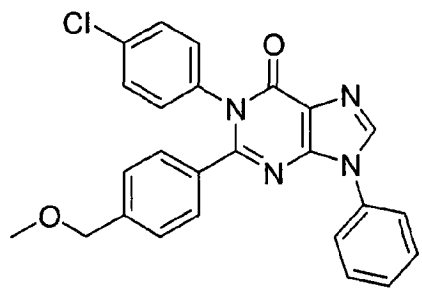
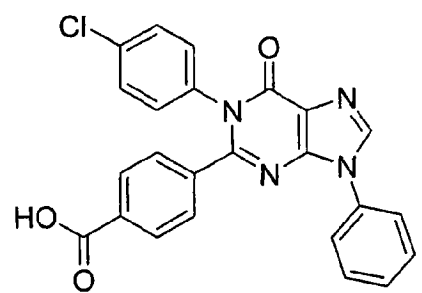
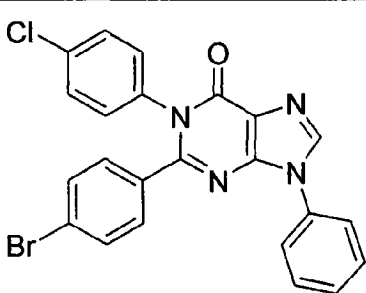
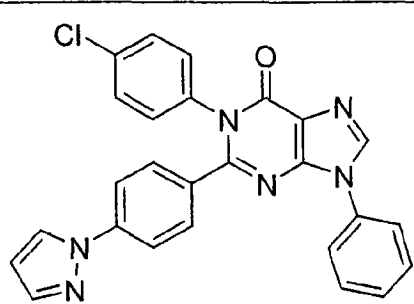
[1235]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
386		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 7.65–7.53 (m, 5H), 7.49 (d, 2H), 7.41–7.39 (m, 4H), 7.37–7.31 (m, 3H), 7.29–7.24 (m, 2H, 被 CHCl ₃ 部分应该), 7.16 (d, 2H), 4.43 (br s, 2H), 3.35 (br s, 3H); C ₃₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 567.1, 实测值 567.1.
387		C ₃₀ H ₂₀ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 567.1, 实测值 567.1.
388		C ₃₃ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 568.1, 实测值 568.1.
389		C ₃₅ H ₂₃ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 595.1, 实测值 595.1.

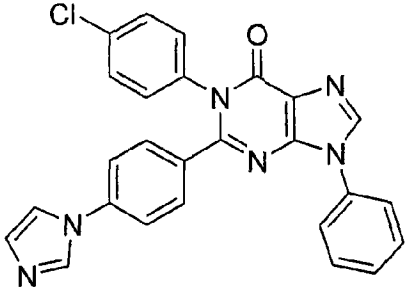
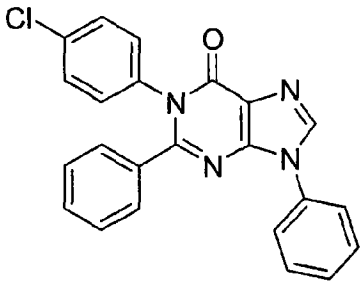
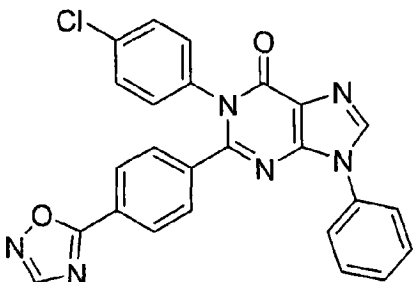
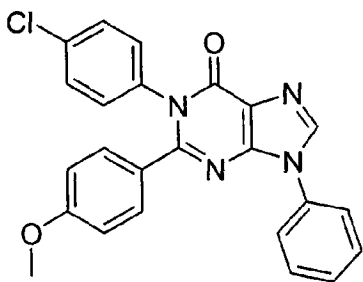
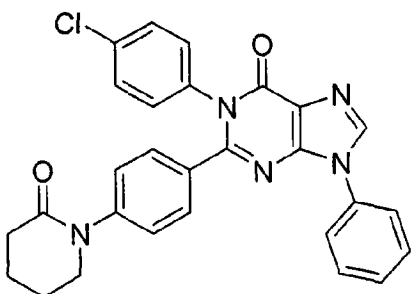
[1236]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
390		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.48–7.40 (m, 4H), 7.39–7.30 (m, 5H), 7.14 (d, 2H), 6.11 (d, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.03 (d, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.64 (d, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.23 (m, 3H). C ₃₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 600.1, 实测值 600.1.
391		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 9.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.35–7.29 (m, 5H), 7.25 (br s, 1H), 7.14 (d, 2H); C ₃₀ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 585.1, 实测值 585.1.
392		C ₃₄ H ₂₉ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 589.1, 实测值 589.1.
393		C ₃₄ H ₂₉ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 577.1, 实测值 577.1.

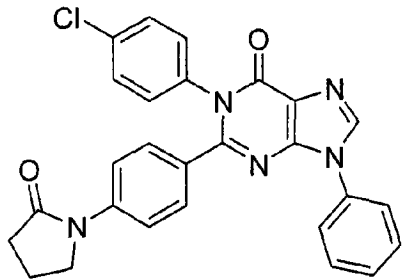
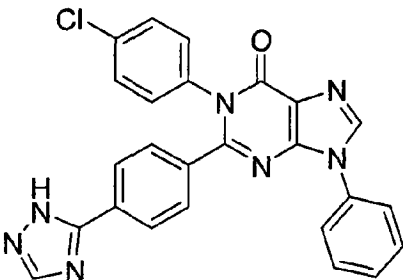
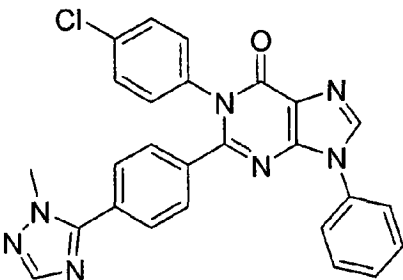
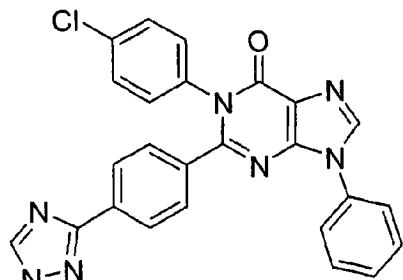
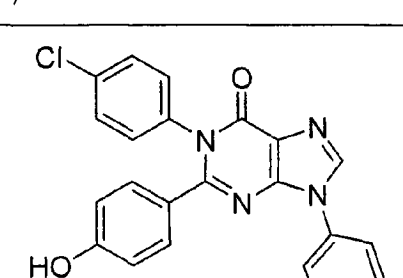
[1237]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
394		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.46(m, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 3.76 (s, 3H); C ₂₄ H ₁₇ BrN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 472.1, 实测值 472.1.
395		C ₂₅ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 443.1, 实测值 443.1
396		C ₂₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 443.1, 实测值 443.1.
397		C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 477.0, 实测值 0477.0.
398		C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 465.1, 实测值 465.1.

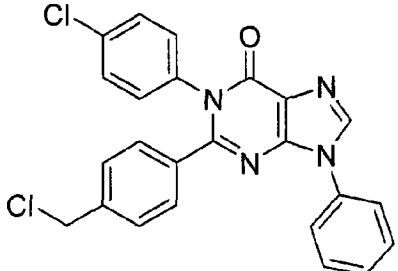
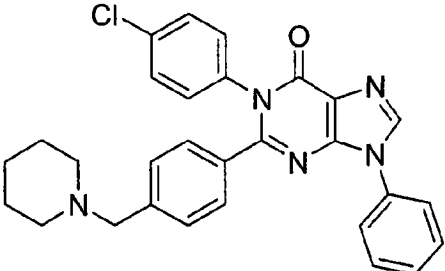
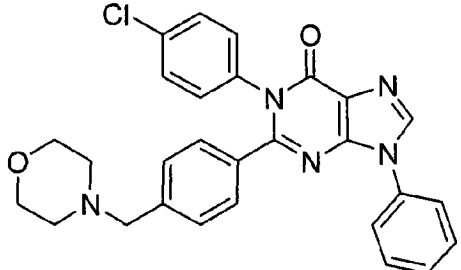
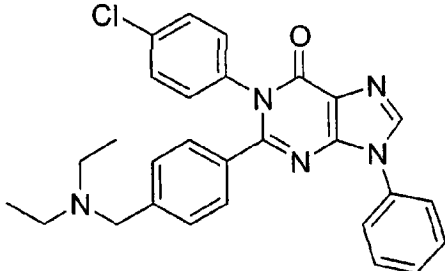
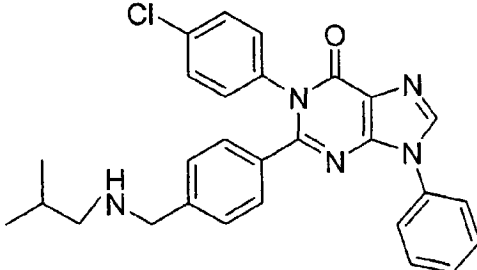
[1238]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
399		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 9.02 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.57 (m, 6H), 7.42(m, 3H), 7.36 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 465.1, 实测值 465.1.
400		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.58 (t, 2H), 7.48(t, 1H), 7.30 (m, 7H), 7.11 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₅ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 399.1, 实测值 399.1.
401		C ₂₅ H ₁₅ ClN ₆ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 467.1, 实测值 467.1.
402		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 429.1, 实测值 429.1.
403		C ₂₈ H ₂₂ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 496.1, 实测值 496.1.

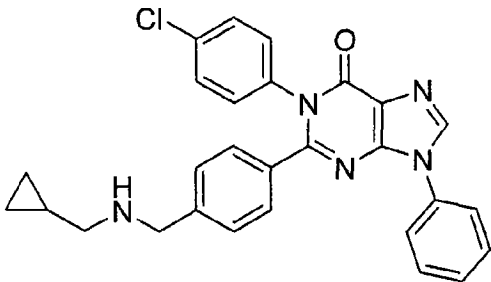
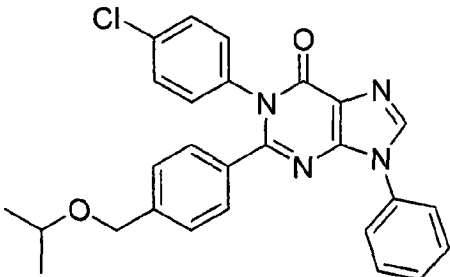
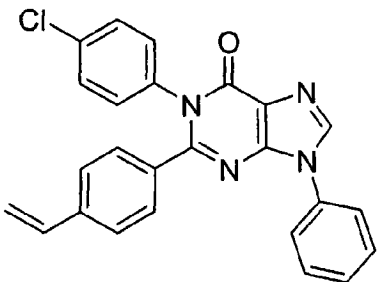
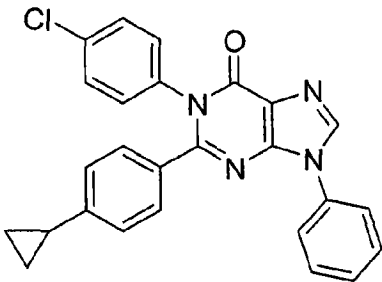
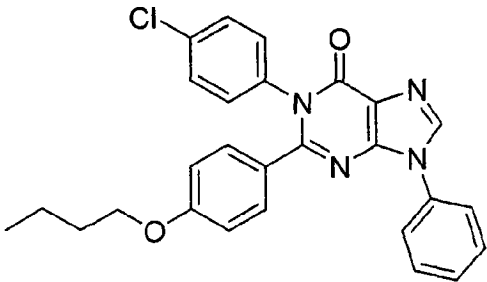
[1239]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
404		C ₂₇ H ₂₀ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 482.1, 实测值 482.1.
405		C ₂₅ H ₁₆ ClN ₇ O ₁ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 466.1, 实测值 466.1.
406		C ₂₆ H ₁₈ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 480.1, 实测值 480.1.
407		C ₂₆ H ₁₈ ClN ₇ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 480.1, 实测值 480.1.
408		C ₂₃ H ₁₅ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 415.1, 实测值 415.1.

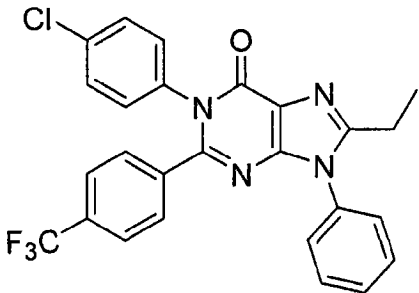
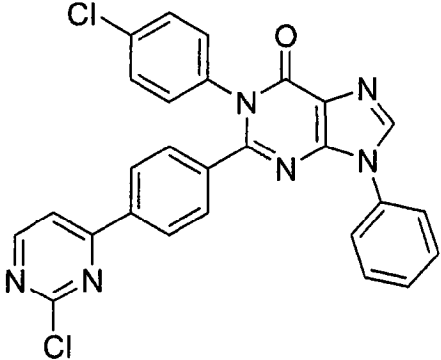
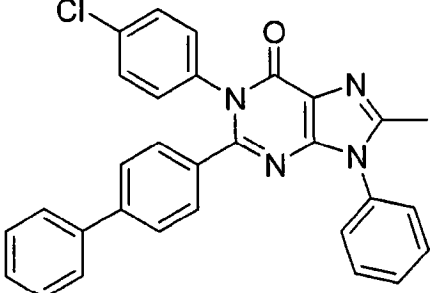
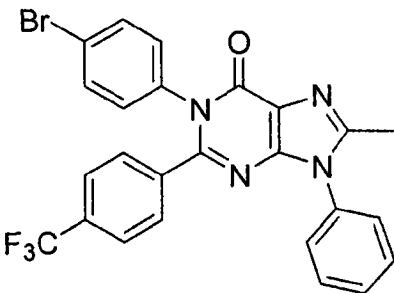
[1240]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
409		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.49 (t, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.19 (m, 6H), 7.02 (d, 2H), 4.42 (s, 2H); C ₂₄ H ₁₆ Cl ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 447.1, 实测值 447.1.
410		C ₂₉ H ₂₆ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 496.2, 实测值 496.2.
411		C ₂₈ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 498.2, 实测值 498.2.
412		C ₂₈ H ₂₆ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 484.2, 实测值 484.2.
413		C ₂₈ H ₂₆ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 484.2, 实测值 484.2.

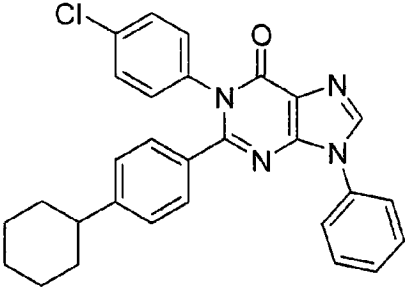
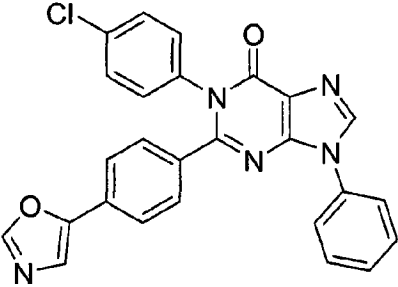
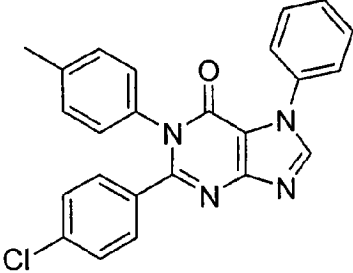
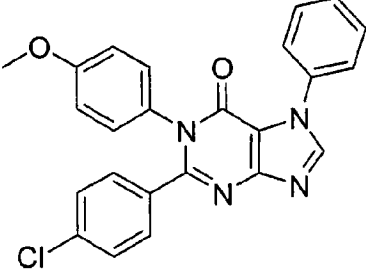
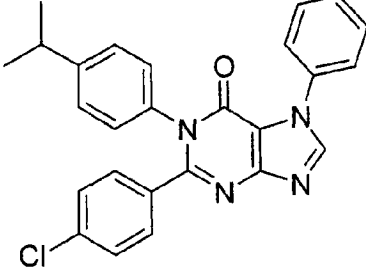
[1241]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
414		C ₂₈ H ₂₄ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 482.2, 实测值 482.2.
415		C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 471.2, 实测值 471.2.
416		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.71 (m, 3H), 7.56 (m, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.11 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.30 (d, 1H); C ₂₅ H ₁₇ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 425.1, 实测值 425.1.
417		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.12 (s, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.13 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 2.85 (m, 1H), 0.92 (d, 2H), 0.66 (d, 2H); C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 439.1, 实测值 439.1.
418		C ₂₇ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 471.1, 实测值 471.1.

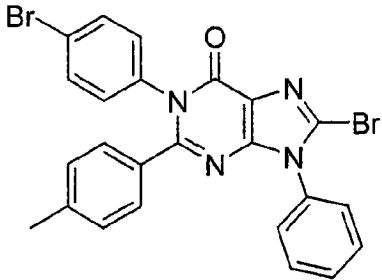
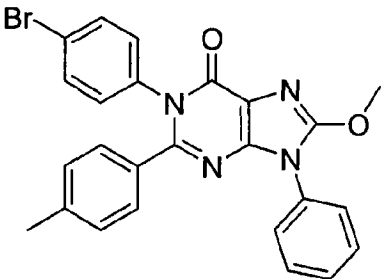
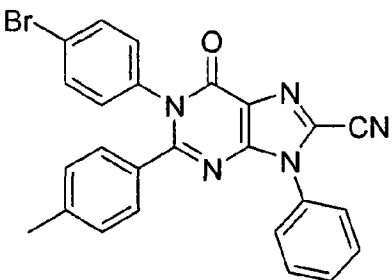
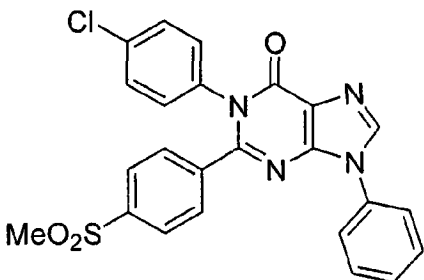
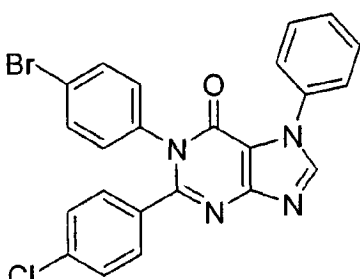
[1242]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
419		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.55 (m, 3H), 7.41 (m, 4H), 7.31(m, 4H), 7.08 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 1.33 (t, 3H); C ₂₆ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 494.1, 实测值 494.1.
420		C ₂₇ H ₁₆ Cl ₂ N ₆ O 的 HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 511.1, 实测值 511.1.
421		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.57 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.41(m, 6H), 7.30 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 2.55 (s, 3H); C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 489.1, 实测值 489.1.
422		C ₂₅ H ₁₆ BrF ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 525.1, 实测值 525.1.

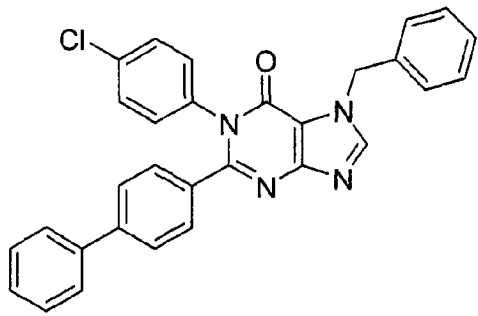
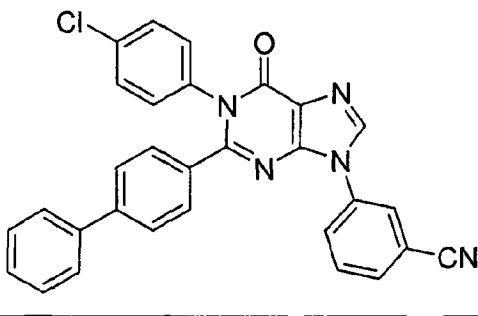
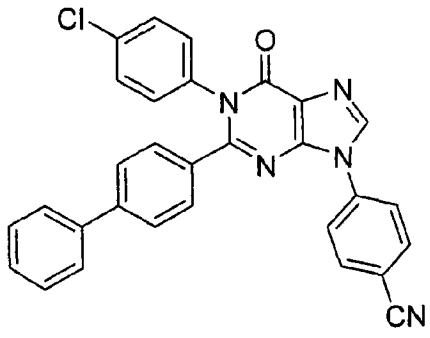
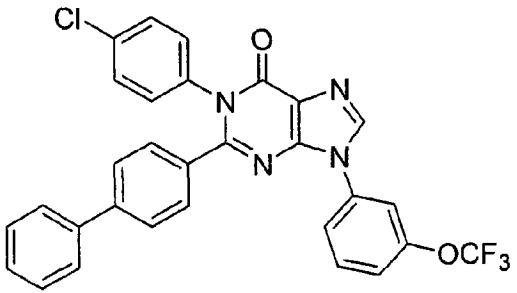
[1243]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
423		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.57 (t, 2H), 7.46(t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.78 (m, 5H), 1.32 (m, 5H); C ₂₉ H ₂₅ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 481.2, 实测值 481.2.
424		C ₂₆ H ₁₆ ClN ₅ O 的 HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 466.1, 实测值 466.1.
425		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 413.1, 实测值 413.1.
426		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 428.1, 实测值 428.1.
427		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.31(d, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.02 (d, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.19 (d, 6H); C ₂₆ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 441.1, 实测值 441.1.

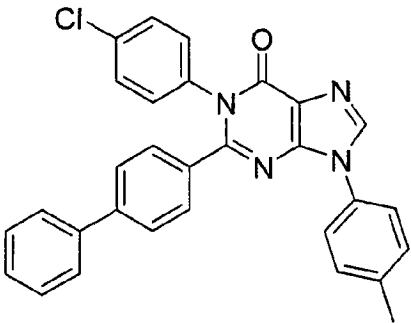
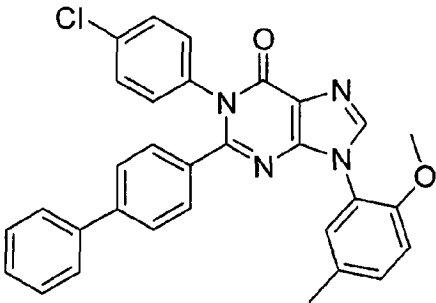
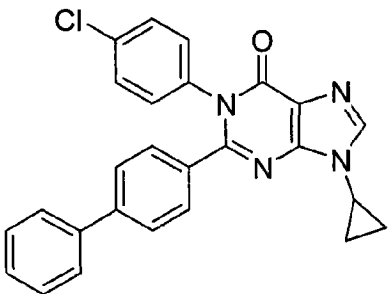
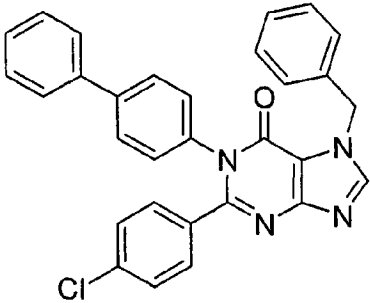
[1244]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
428		C ₂₄ H ₁₆ Br ₂ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+1 ⁺): 535.0, 实测值 535.0.
429		C ₂₅ H ₁₉ BrN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 487.1, 实测值 487.1.
430		C ₂₅ H ₁₆ BrN ₅ O 的 HPLC-MS:计算值(M+1 ⁺): 482.1, 实测值 482.1.
431		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ S 的 HPLC-MS:计算值 (M+1 ⁺): 477.1, 实测值 477.1.
432		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.30(d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.01 (d, 2H); C ₂₃ H ₁₄ BrClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 477.0, 实 测值 477.0.

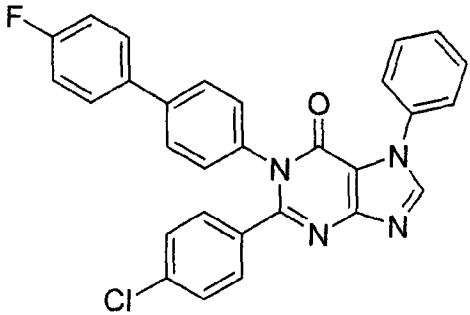
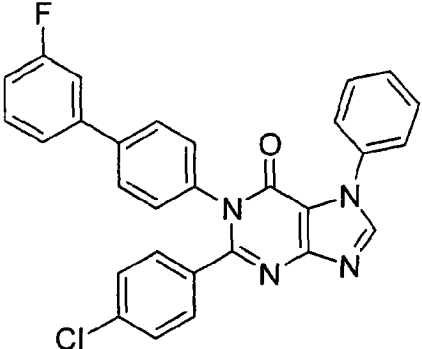
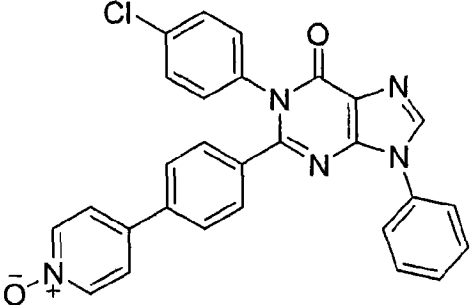
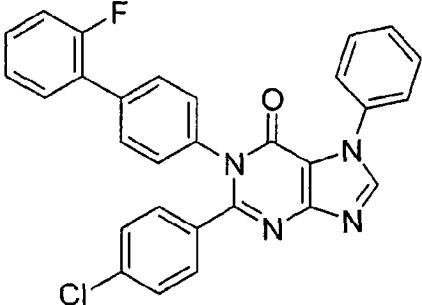
[1245]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
433		C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS: 计算值(M+1 ⁺): 489.1, 实测值 489.1.
434		C ₃₀ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 500.1, 实测值 500.1.
435		C ₃₀ H ₁₈ ClN ₅ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 500.1, 实测值 500.1.
436		C ₃₀ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 559.1, 实测值 559.1.

[1246]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
437		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (m, 7H), 7.15 (d, 2H), 2.43 (s, 3H); C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 489.1, 实测值 489.1.
438		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.41 (m, 4H), 7.31 (m, 6H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); C ₃₁ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 519.2, 实测值 519.2.
439		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.07 (m, 3H), 6.81 (d, 2H), 1.72 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.57 (m, 2H); C ₂₆ H ₁₉ ClN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 439.1, 实测值 439.1.
440		C ₃₀ H ₂₁ ClN ₄ O 的 HPLC-MS:计算值(M+H ⁺): 489.1, 实测值 489.1.

[1247]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
441		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.43 (m, 7H), 7.36 (d, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.11 (t, 2H); C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 493.1, 实测值 493.1.
442		C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 493.1, 实测值 493.1.
443		C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 492.1, 实测值 492.1.
444		C ₂₉ H ₁₈ ClFN ₄ O 的 HPLC-MS 计算值 (M+H ⁺): 493.1, 实测值 493.1.

[1248]

化合物序号	结构	物理数据 ¹ H NMR 400 MHz (CDCl ₃)和/或 MS (m/z)
445		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.72 (d, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 2.81 (q, 2H), 1.32 (t, 3H); C ₂₆ H ₁₈ BrCl ₃ N ₄ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 587.0, 实测值 587.0.
446		¹ H NMR (CDCl ₃) δ (ppm) 7.84 (d, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.42 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (q, 2H), 1.30 (t, 3H); C ₂₇ H ₂₁ BrN ₄ O ₃ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 529.1, 实测值 529.1.
447		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 8.19 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.61 (表观的 t, 2H), 7.52 (表观的 t, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 6.95 (d, 1H); C ₂₈ H ₁₉ ClN ₆ O 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 491.1, 实测值 491.1.
448		¹ H NMR (CDCl ₃) (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.58 (表观的 t, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H); C ₂₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ 的 HPLC-MS 计算值(M+H ⁺): 492.1, 实测值 492.1.

[1249]

CB1 生物学试验

[1250] 匀化膜从稳定表达大麻素受体 1 (CB1) 或大麻素受体 2 (CB2) 的 CHO 细胞克隆体制得。使该细胞在 15cm 的组织培养板中生长并从其中剥离下来,然后离心分离。将细胞用冷的 PBS 洗涤 1 次,然后重新悬浮在 ≤ 20ml 缓冲液 A (20mM HEPES, pH 7.4, 10mM EDTA, 不含 EDTA 的全效蛋白酶抑制剂合剂 [1 片 / 25ml]) 中。将该细胞悬浮液用 Polytron 匀化器以 25000rpm 以三次每次 15 秒的间隔在冰上匀化。将匀浆首先以 2000rpm 在台式低速离心机上分离 10 分钟。将上清液通过细胞粗滤器,然后以 50,000xg 在 4℃ 下离心 25 分钟。将沉积物重新悬浮在缓冲液 B (15% 甘油, 20mM HEPES, pH 7.4, 0.1mM EDTA, 不含 EDTA 的全效

蛋白酶抑制剂合剂 [1 片 /10ml])。利用 BCA 蛋白检测试剂盒,用 BSA 作为标准物测定制备物中的蛋白质浓度。将该膜等分并在 -80℃ 下冷冻保存。

[1251] $[^3\text{H}]$ -CP55940 配体结合试验:制备待测化合物的 DMSO 溶液 (100 μM -0.01nM)。将所需量的膜制备物用冰冷的试验缓冲液 (50mM Tris-HCl, 2.5mM EDTA, 5mM MgCl_2 , 0.05% BSA, pH 7.4) 稀释并充分搅拌。将 2 μl 或更少量的化合物分布在圆底 96 孔聚苯乙烯试验板的各孔中,然后加入 100 μl 稀释的膜 (3-10 μg /孔),将该混合物保存在冰上,直至加入放射性的 CP55940 (终浓度为 0.5nM)。将 $[^3\text{H}]$ -CP55940 用冰冷的试验缓冲液稀释成 1 : 6300 (v/v) 并将 100 μl 加入到每一个孔中。反应在室温下进行 120 分钟,然后将该膜用 Packard Filtermate Harvester 收获到 PerkinElmer Unifilter GF/B-96 过滤板上。用洗涤缓冲液 (50mM Tris-HCl, 2.5mM EDTA, 5mM MgCl_2 , 0.05% BSA, pH 7.) 洗涤 9 次后,将该过滤器在 37℃ 烘箱中干燥 30 分钟。加入 MicroScint-20 并将该板密封以在 TopCount 上闪烁计数。通过用 GraphPad Prism 的 S 形剂量响应曲线 - 拟合工具拟合数据得到 EC_{50} 值。采用 8 或 12 种不同的浓度来产生浓度响应曲线 (每个浓度利用三个数据点)。

[1252] GTP γ S 结合试验:制备待测化合物的 DMSO 溶液 (100 μM -0.01nM)。将所需量的膜制备物用冰冷的试验缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl_2 , 0.1% 不含脂肪酸的 BSA, 5 μM GDP) 稀释并充分搅拌。将 2 μl 或更少量的化合物分布在圆底 96 孔聚苯乙烯试验板的各孔中,然后加入 100 μl 稀释的膜 (3-10 μg /孔),将该混合物保存在冰上,直至加入放射性的 GTP γ S。将 $[^{35}\text{S}]$ -GTP γ S (Perkin Elmer NEG030H; 1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$, 1250Ci/mmol) 用冰冷的试验缓冲液稀释成 1 : 1000 (v/v) 并将 100 μl 加入到每一个孔中。反应在室温下进行 90 分钟,然后利用 Packard Filtermate Harvester 将膜收获在 PerkinElmer Unifilter GF/B-96 过滤板上。用洗涤缓冲液 (20mM HEPES, pH 7.4, 100mM NaCl, 10mM MgCl_2) 洗涤数次后,用 95% 乙醇冲洗,将过滤器在 37℃ 烘箱中干燥 30 分钟。加入 MicroScint-20 并将该板密封以在 TopCount 上闪烁计数。通过用 GraphPad Prism 的 S 形剂量响应曲线 - 拟合工具拟合 GTP $[\gamma -^{35}\text{S}]$ 结合数据得到 EC_{50} 值。采用 6 或 12 种不同的浓度来产生浓度响应曲线 (每个浓度利用三个数据点)。

[1253] 对于每一个试验,利用 Cheng-Prusoff 校正 (Cheng 和 Prusoff, 1973, Biochem. Pharmacol., 22 :3099-3103) 将 EC_{50} 转化成抑制常数 K_i 。因此,

$$[1254] \quad K_i = \frac{\text{EC}_{50}}{1 + [\text{L}] / K_d}$$

[1255] 其中 [L] 是试验中所用的放射性配体的浓度, K_d 是放射性配体的平衡结合解离常数。

[1256] 食物摄取和体重增加

[1257] 为了评价本发明化合物抑制食物摄取和体重增加的效力,在急性和亚急性模型中分别采用遗传性肥胖 (Lep^{ob}/Lep^{ob}) 小鼠和食物引起的肥胖 (DIO) 小鼠。

[1258] 将雄性 ob/ob 小鼠 (7-8 周大, Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) 4 只一组进行饲养,喂食市售的标准颗粒食物 (Lab Diet 5001, PMI Nutrition International, LLC)。食物引起的肥胖小鼠用 6-7 周大的 C57BL6 小鼠 (Jackson Labs, Bar Harbor, Maine) 产生,将该小鼠用高脂肪的食物 (D12331, Research Diets) 喂养 12-17 周。将所有小鼠保持在 12 小时光照 / 黑暗循环 (从 06:00 开始照明) 中并保持在湿度和温度受控的环境中,允许其随

意接近食物和水。

[1259] 在开始各项研究前一周,将小鼠单独圈养并进行驯化,以建立基线食物消耗和体重。根据它们的初始体重和食物消耗将小鼠随机分到各治疗组中。

[1260] 为了测定单次施用本发明化合物(待测化合物)对食物消耗的短期效果,将 ob/ob 小鼠用载体、作为阳性对照的已知拮抗剂或试验化合物进行处理。类似地,为了确定待测化合物对食物消耗和体重增加的更长期的效果,将 DIO 小鼠用载体、作为阳性对照的已知拮抗剂或试验化合物处理长达 7-35 天。将待测化合物以 0.1 至 100mg/kg 的剂量给药。在开始黑暗周期前 1 小时对动物进行处理。在处理前和处理后 16 小时,用电子天平手工记录食物摄取和体重,随后在研究开始后每天进行测量,持续 7-35 天。化合物的效力通过比较载体处理组、标准阳性对照处理组和试验化合物处理组之间的食物摄取和体重数据来测定。

[1261] 游离形式或可药用盐形式的式 I 化合物表现出有益的药物性能,例如,如本申请所述的体外试验所示的那样。本发明化合物的 K_i 为 1×10^{-5} 至 1×10^{-10} M,优选小于 500nM,更优选小于 100nM。另外,本发明化合物对 CB1 比 CB2 表现出 10 倍、优选 20、50 和 100 倍的选择性。例如,5-(4-溴-苯基)-6-(2-氟-苯基)-1-苯基-1,5-二氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-酮(化合物 19)对于 CB1 和 CB2 的 K_i 分别为 5nM 和 $> 5 \mu M$ 。应当理解,本文所述的实施例和实施方案仅仅是用于解释说明的目的,本发明的各种改进或变化对于本领域技术人员来说是显而易见的并且包括在本申请的精神实质和权限内以及所附权利要求的范围内。将本文所引用的所有出版物、专利和专利申请引入作为参考。