

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D213/64

A61K 31/44



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96194926.0

[45] 授权公告日 2003 年 12 月 17 日

[11] 授权公告号 CN 1131210C

[22] 申请日 1996.4.26 [21] 申请号 96194926.0

[30] 优先权

[32] 1995.4.27 [33] JP [31] 104314/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/01171 1996.4.26

[87] 国际公布 WO96/33974 日 1996.10.31

[85] 进入国家阶段日期 1997.12.22

[71] 专利权人 三菱制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 赤星文彦 芳村琢也 江田昌弘

足森厚之 福山肇 中岛政英

今田光昭 奥西秀树 宫崎瑞夫

[56] 参考文献

WO9321209A1 1993.10.28

WO9321210A1 1993.10.28

审查员 李 越

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

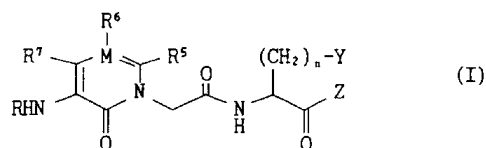
代理人 刘元金 杨丽琴

权利要求书 3 页 说明书 133 页

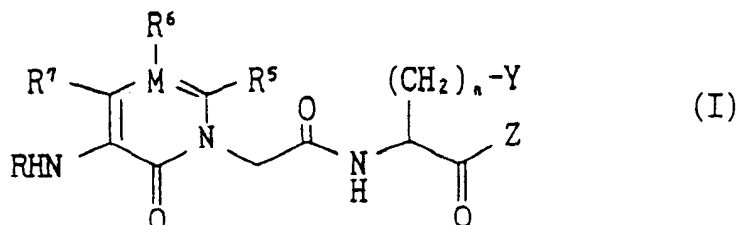
[54] 发明名称 杂环类酰胺化合物及其医药用途

[57] 摘要

通式(I)所代表的杂环类化合物或其药理学上可接受的盐,及其所构成的医药组合物,其中每种符号均有说明书中所定义的含义。这些杂环类酰胺化合物及其药理学上可接受的盐有抑制包括人类在内的哺乳动物身上的胃促胰酶的优异效果,而且可以是经口或非经肠给药的。因此,它们可用作一种胃促胰酶抑制剂,而且可用于预防和治疗由胃促胰酶所引起的各种疾病,例如,由血管紧张素 II 所引起的那些疾病。



1. 式(I)所示的杂环类酰胺化合物或其药理学上可接受的盐,



式中 R 是氢, $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COR}^1$ 、 $-\text{COOR}^1$ 、 $-\text{CONHOR}^1$ 、 $-\text{CONHR}^1$ 、 $-\text{CONR}^1\text{R}^{1'}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ 、 $-\text{COSR}^1$ 、 $-\text{COCOR}^2$ 、 $-\text{COCOOR}^2$ 、 $-\text{CONHCOOR}^2$ 、 $-\text{COCONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CSXR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{WR}^1$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^{1'}$ 或 $-\text{SO}_2\text{E}$, 上述式中, R^1 和 $\text{R}^{1'}$ 可以相同也可以不同, 各自独立地表示烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环或杂环烷基; R^2 、 R^3 、 R^4 可以相同也可以不同, 各自独立地表示氢、烷基或芳基烷基; 或者 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 合在一起可以表示杂环; X 表示直连键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$; W 表示直连键、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOO}-$ 或 $-\text{NHCONH}-$; E 表示羟基或氨基,

R^5 、 R^6 、 R^7 可以相同也可以不同, 各自独立地表示氢或烷基, 或者 R^5 、 R^6 、 R^7 中有一个是芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基, 其余表示氢,

M 表示碳或氮, 但 M 为氮时 R^6 不存在,

Y 表示环烷基、芳基或杂芳基,

Z 表示 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 、 $-\text{COOR}^9$ 或 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, R^8 表示氢、卤素、烷基、全氟烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、羟基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基; R^9 、 R^{10} 可以相同也可以不同, 各自独立地表示氢、烷基、链烯基、

环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳基链烯基；或者 $-NR^9R^{10}$ 合在一起也可以表示杂环，

n 表示 0 或 1，

此外，上述基团中的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂环、杂环烷基，任选有下述的取代基：卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酰基、酰氧基、氧代、苯基、芳基烷基、 $-COORa$ 、 $-CH_2COORa$ 、 $-OCH_2COORa$ 、 $-CONRbRc$ 、 $-CH_2CONRbRc$ 、 $-OCH_2CONRbRc$ 、 $-COO(CH_2)_2NReRf$ 、 $-SO_2T^1$ 、 $-CONRdSO_2T^1$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRgCHO$ 、 $-NRgCOT^2$ 、 $-NRgCOOT^2$ 、 $-NRhCQNRiRj$ 、 $-NRkSO_2T^3$ 、 $-SO_2NRlRm$ 、 $-SO_2NRnCOT^4$ ，

$Ra \sim Rn$ 表示氢、烷基、芳基烷基，而且 $-NRbRc$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRiRj$ 、 $-NRlRm$ 可以与其所邻接的氮合在一起表示杂环，该杂环可以被上述取代基取代，而且 $-NReRf$ 还可以表示有 $=O$ 的杂芳基， $T^1 \sim T^4$ 表示同上述 R^1 一样的基团，这种基团上还可以被上述取代基取代， Q 表示 $=O$ 或 $=S$ 。

2. 权利要求 1 所述的杂环类酰胺化合物或其药理学上可接受的盐，其中，式 (I) 中的 Y 是任选有取代基的芳基，所述取代基为卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酰基、酰氧基、氧代、苯基、芳基烷基、 $-COORa$ 、 $-CH_2COORa$ 、 $-OCH_2COORa$ 、 $-CONRbRc$ 、 $-CH_2CONRbRc$ 、 $-OCH_2CONRbRc$ 、 $-COO(CH_2)_2NReRf$ 、 $-SO_2T^1$ 、 $-CONRdSO_2T^1$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRgCHO$ 、 $-NRgCOT^2$ 、 $-NRgCOOT^2$ 、 $-NRhCQNRiRj$ 、 $-NRkSO_2T^3$ 、 $-SO_2NRlRm$ 、 $-SO_2NRnCOT^4$ ，

$Ra \sim Rn$ 表示氢、烷基、芳基烷基，而且 $-NRbRc$ 、 $-NReRf$ 、 $-NRiRj$ 、 $-NRlRm$ 可以与其所邻接的氮合在一起表示杂环，该杂环可以被上述取代基取代，而且 $-NReRf$ 还可以表示有 $=O$ 的杂芳基， $T^1 \sim T^4$ 表示同权利要求 1 所述 R^1 一样的基团，这种基团

上还可以被上述取代基取代, Q 表示 = O 或 = S。

3. 权利要求 1 或 2 所述的杂环类酰胺化合物或其药理学上可接受的盐, 其中, 式 (I) 中的 Z 是 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 或 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 。

4. 权利要求 1~3 中任何一项所述的杂环类酰胺化合物或其药理学上可接受的盐, 其中, 式 (I) 中的 R^5 、 R^6 、 R^7 中有一个是任选有取代基的芳基, 其余是氢, 但在 M 为氮的情况下 R^6 不存在, 所述取代基为卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酰基、酰氧基、氧代、苯基、芳基烷基、 $-\text{COORa}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NReRf}$ 、 $-\text{SO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{CONRdSO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{NReRf}$ 、 $-\text{NRgCHO}$ 、 $-\text{NRgCOT}^2$ 、 $-\text{NRgCOOT}^2$ 、 $-\text{NRhCQNRiRj}$ 、 $-\text{NRkSO}_2\text{T}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRlRm}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRnCOT}^4$,

$\text{Ra} \sim \text{Rn}$ 表示氢、烷基、芳基烷基, 而且 $-\text{NRbRc}$ 、 $-\text{NReRf}$ 、 $-\text{NRiRj}$ 、 $-\text{NRlRm}$ 可以与其所邻接的氮合在一起表示杂环, 该杂环可以被上述取代基取代, 而且 $-\text{NReRf}$ 还可以表示有 = O 的杂芳基, $\text{T}^1 \sim \text{T}^4$ 表示同权利要求 1 所述 R^1 一样的基团, 这种基团上还可以被上述取代基取代, Q 表示 = O 或 = S。

5. 医药组合物, 其中含有权利要求 1~4 中任何一项所述的杂环类酰胺化合物或其药理学上可接受的盐, 以及药理学上可接受的载体。

杂环类酰胺化合物及其医药用途

技术领域

- 5 本发明涉及新型杂环类酰胺化合物及其药理学上可接受的盐、其医药组合物、及其医药用途。尤其涉及药理学上、诊断上以及疾病的预防和治疗上有用的吡啶酮和嘧啶酮乙酰胺衍生物及其药理学上可接受的盐。此外，本发明还涉及上述杂环酰胺化合物合成所需要的中间体。

背景技术

- 10 血管紧张素 II 有引起血管强烈收缩而使血压上升或刺激肾上腺皮质分泌有钠贮留作用的醛甾酮等生理活性，而且被认为是引起高血压、心肥大、心肌梗塞、动脉硬化、糖尿病性和非糖尿病性肾疾病、PTCA（经皮经冠状动脉形成术）后的血管再狭窄等疾病的病因物质或危险因子。

- 15 这种血管紧张素 II 已知是从血管紧张素 I 即由生物体内存在的 10 个氨基酸组成的肽断裂 2 个氨基酸残基生成的，而且该断裂涉及血管紧张素转化酶（ACE），因此，已开发了为数众多的 ACE 抑制剂作为上述疾病的预防和治疗剂。

- 20 同时，近年来，丝氨酸蛋白酶的子家族之一、包括人体心脏胃促胰酶、人体乳突细胞胃促胰酶和人体皮肤胃促胰酶在内的胃促胰酶群的作用日益引人注目。

- 25 胃促胰酶，除已查明与上述从血管紧张素 I 向血管紧张素 II 的转化中不基于 ACE 的血管紧张素 II 生成过程有关（Okunishi et al., Jpn. J. Pharmacol. 1993, 62, p. 207 etc. 等）外，也已知以细胞外基体、细胞分裂素（cytokine）、物质 P、VIP（血管活性肠多肽）、脱辅基蛋白 B 等许多生理活性物质为基质，还搞清了与胶原酶等其它蛋白酶的活化有关（Miyazaki 等人，医学进展，1995，172，p 559）。

- 30 因此，胃促胰酶抑制剂，除因其抑制 ACE 非依赖型血管紧张素 II 的生成而可望成为血管紧张素 II 作用的抑制剂外，也可望成为胃促胰酶引起的各种疾病的预防·治疗剂，基于这些考虑，已经有人提出了关于胃促胰酶抑制剂的专利申请（WO 93/25574）。

诚然，在 PFIZER 公司申请的上述专利 WO 93/25574 中，公开了包

括人体心脏胃促胰酶在内的胃促胰酶群的抑制剂的一系列肽类化合物，但这些化合物是肽类的，因而就经口吸收性等方面而言还不令人满意，而且没有全部显示药理试验结果。

另一方面，ZENECA 公司申请的专利(特开平 5 - 286946 号公报、
5 特开平 6 - 56785 号公报、WO 93/21210)以及 J. Med. Chem. 1994, 37, p 3090 ; J. Med. Chem. 1994, 37, p 3303 ; J. Med. Chem. 1994, 37, p 3313 等中也公开或报告了作为人体白血球弹性蛋白酶抑制剂的杂环化合物，而且已知这些化合物能选择性抑制人体白血球弹性蛋白酶。

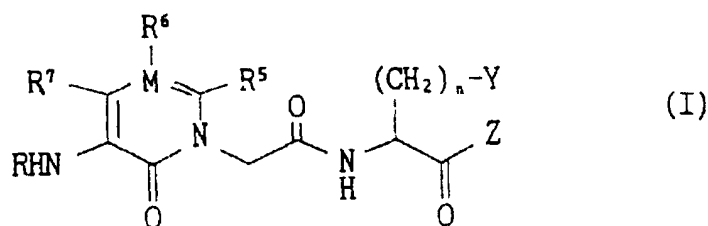
本发明的目的，是提供有优异胃促胰酶抑制活性的新型化合物、其
10 医药组合物、以及胃促胰酶抑制剂。

发明公开

本发明者等人为达到上述目的而进行深入研究的结果，发现当使
ZENECA 公司所公开的化合物的部分结构改性或转化时，得到了不抑制
人体白血球弹性蛋白酶等其它酶，而只以高选择性抑制包括人体心脏胃
15 促胰酶在内的胃促胰酶群，而且有优异的吸收性、安全性的化合物，终于完成了本发明。

即，本发明涉及式 (I) 所示杂环类酰胺化合物 (以下统称化合物
(I)) 或其药理学上可接受的盐，

20



25 式中 R 是氢，- CHO、- CONH₂、- COR¹、- COOR¹、- CONHOR¹、
- CONHR¹、- CONR¹R^{1'}、- CONHSO₂R¹、- COSR¹、- COCOR²、
- COCOOR²、- CONHCOOR²、- COCONR³R⁴、- CSXR¹、-
SO₂WR¹、- SO₂NR¹R^{1'} 或 - SO₂E (上述式中 R¹ 和 R^{1'} 可以相同也
可以不同，各自独立地表示烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷
30 基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环或杂环烷基；R²、R³、R⁴ 可以相同也
可以不同，各自独立地表示氢、烷基或芳基烷基；而且 - NR³R⁴ 合在一
起可以表示杂环；X 表示直连键、- NH -、- O - 或 - S -；W 表

式中各符号的定义同上述。

而且，本发明还涉及含有化合物 (I) 或其药理学上可接受的盐和药理学上可接受的载体的医药组合物，及其医药用途，特别是胃促胰酶抑制剂。

5 以下说明本说明书中使用的各种符号。

R 、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ 中的烷基，较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基等。

10 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 、 Y 中的环烷基，较好的是 3 ~ 7 个碳的，例如，可以列举环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 中的环烷基烷基，其环烷基部分是同上述一样的，而其烷基部分较好的是 1 ~ 3 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举环丙基甲基、2 - 环丁基己基、3 - 环戊基丙基、环己基甲基、2 - 环己基乙基、环庚基甲基等。

15 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 Y 中的芳基，较好的是苯基、萘基，还可以列举在单边稠合的双环式基团上有 8 ~ 10 个环原子且至少一个环是芳香环者（例如茛基等）等。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^2 \sim R^{10}$ 中的芳基烷基，其芳基部分同上述一样，且其烷基部分较好的是 1 ~ 3 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举苄基、苯乙基、3 - 苯基丙基、1 - 萘基甲基、2 - 萘基甲基、2 - (1 - 萘基)乙基、2 - (2 - 萘基)乙基、3 - (1 - 萘基)丙基、3 - (2 - 萘基)丙基等。

25 $R^5 \sim R^7$ 中的芳基链烯基，其芳基部分同上述一样，其链烯基部分较好的是 2 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举 3 - 苯基 - 2 - 丙烯基、4 - 苯基 - 3 - 丁烯基、5 - 苯基 - 4 - 戊烯基、6 - 苯基 - 5 - 己烯基、3 - (1 - 萘基) - 2 - 丙烯基、4 - (2 - 萘基) - 3 - 丁烯基等。

30 $R^8 \sim R^{10}$ 中的芳基链烯基，其芳基部分同上述一样，其链烯基部分较好的是 3 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如可以列举 3 - 苯基 - 2 - 丙烯基、4 - 苯基 - 3 - 丁烯基等。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 、 Y 中的杂芳基，较好的是有碳和 1 ~ 4 个

杂原子(氧、硫或氮)的5~6元环基团,或从其衍生的、有8~10个环原子的单边稠合二环式杂芳基,尤其苯并衍生物,还可以列举1,3-亚丙烯基、1,3-亚丙基或1,4-亚丁基与其稠合而衍生的,及其稳定的N-氧化物等。例如,可以列举吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、
5 异噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、1,3,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、吡喃基、吡嗪基、噻啶基、哒嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、硫杂萘基、异硫杂萘基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、异吲哚基、吲
10 哚基、吲唑基、异喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、苯并噁嗪基等。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^5 \sim R^{10}$ 中的杂芳基烷基,其杂芳基部分同上述一样,其烷基部分较好的是1~3个碳的,既可以是直链状的也可以是枝链状的,例如,可以列举2-吡咯基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲
15 基、4-吡啶基甲基、2-噻吩基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(3-吡啶基)乙基、2-(4-吡啶基)乙基、3-(2-吡咯基)丙基等。

$R^5 \sim R^7$ 中的杂芳基链烯基,其杂芳基部分同上述一样,其链烯基部分较好的是2~6个碳的,既可以直链状的也可以是枝链状的,例如,
20 可以列举3-(2-吡啶基)-2-丙烯基、4-(3-吡啶基)-3-丁烯基、5-(2-吡咯基)-4-戊烯基、6-(2-噻吩基)-5-己烯基等。

$R^8 \sim R^{10}$ 中的杂芳基链烯基,其杂芳基部分同上述一样,其链烯基部分较好的是3~6个碳的,既可以是直链状的也可以是枝链状的,例
25 如,可以列举3-(2-吡啶基)-2-丙烯基、4-(2-吡啶基)-3-丁烯基等。

R^1 、 $R^{1'}$ 所表示的杂环,是有碳和1~4个杂原子(氧、硫或氮)的4~6元环基,例如,可以列举氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉基、吗啉代基、硫代吗啉基、氧代硫代吗啉基、
30 二氧代硫代吗啉基、四氢吡喃基、二氧杂环己基等。

$-NR^3R^4$ 、 $-NR^9R^{10}$ 所表示的杂环,是有碳和至少一个氮而且还可以有其它杂原子(氧或硫)的4~6元环基,例如,可以列举氮杂环

丁烷基、吡咯烷基、哌啶子基、哌嗪基、吗啉代基、硫代吗啉代基、氧代硫代吗啉代基、二氧代硫代吗啉代基等。

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^9 、 R^{10} 中的杂环烷基，其杂环部分可以列举与上述（ R^1 、 $R^{1'}$ ）同样的基团等，而其烷基部分较好的是 1 ~ 3 个碳的，
5 既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举氮杂环丁烷基乙基、吡咯烷基丙基、哌啶基甲基、哌啶子基乙基、哌嗪基乙基、吗啉基丙基、吗啉代基甲基、硫代吗啉基乙基、氧代硫代吗啉基乙基、二氧代硫代吗啉基乙基、四氢吡喃基丙基、二氧杂环己基甲基等。

R^8 中的卤素，可以列举氟、氯、溴、碘。

10 R^8 中的全氟烷基，较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基等。

R^8 中的氨基烷基，其烷基部分较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基、氨基己基等。

15 R^8 中的烷基氨基烷基，其烷基较好的是分别为 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲胺基甲基、甲胺基乙基、乙胺基丙基、乙胺基丁基、甲胺基戊基、甲胺基己基等。

R^8 中的二烷基氨基烷基，其烷基部分较好的是分别为 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举二甲胺基甲基、二甲胺基乙基、二乙胺基丙基、二乙胺基丁基、二甲胺基戊基、二甲胺基己基等。
20

R^8 中的烷氧基烷基，其烷氧基部分较好的是 1 ~ 6 个碳的，其烷基部分较好的是 1 ~ 6 个碳的，且分别既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、甲氧基戊基、甲氧基己基等。
25

R^8 中的羟基烷基，其烷基部分较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、羟戊基、羟己基等。

R^9 、 R^{10} 中的链烯基，较好的是 3 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的
30 也可以是枝链状的，例如，可以列举 2 - 丙烯基、3 - 丁烯基、4 - 戊烯基、5 - 己烯基等。

此外，在上述取代基中，烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基

烷基、芳基链烯基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂环、杂环烷基还可以分别有以下所示的 1 个以上取代基取代。

- 作为这些取代基的取代基，例如，可以列举卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、烷基、烷氧基、烷硫基、甲酰基、酰氧基、氧代、苯基、芳基烷基、 $-\text{COORa}$ 、 $-\text{CH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{COORa}$ 、 $-\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CONRbRc}$ 、 $-\text{COO}(\text{CH}_2)_2\text{NRf}$ 、 $-\text{SO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{CONRdSO}_2\text{T}^1$ 、 $-\text{NRf}$ 、 $-\text{NRgCHO}$ 、 $-\text{NRgCOT}^2$ 、 $-\text{NRgCOOT}^2$ 、 $-\text{NRhCQNRiRj}$ 、 $-\text{NRkSO}_2\text{T}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRlRm}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NRnCOOT}^4$ 等。

- 这里，在上述取代基的取代基中，卤素、烷基、芳基烷基可以列举同上述一样的基团。烷氧基较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。烷硫基较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基等。酰氧基较好的是 1 ~ 6 个碳的，既可以是直链状的也可以是枝链状的，例如，可以列举甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基、新戊酰氧基、己酰氧基等。

- 此外， $\text{Ra} \sim \text{Rn}$ 表示氢、烷基（同上述一样）、芳基烷基（同上述一样）。而且， $-\text{NRbRc}$ 、 $-\text{NRf}$ 、 $-\text{NRiRj}$ 、 $-\text{NRlRm}$ ，既可以与其所邻接的氮合在一起表示杂环（同上述对 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 和 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 所列举的基团一样，而且这种基团还可以有上述取代基取代），而 $-\text{NRf}$ 还可以表示有 $=\text{O}$ 的杂芳基（例如 2 - 吡咯烷酮 - 1 - 基、琥珀酰亚胺基、噁唑烷 - 2 - 酮 - 3 - 基、2 - 苯并噁啉酮 - 3 - 基、邻苯二甲酰亚胺基、顺式六氢邻苯二甲酰亚胺基等）。 $\text{T}^1 \sim \text{T}^4$ 表示同上述 R^1 一样的基团，这种基团上还可以有上述取代基取代。Q 表示 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$ 。

- 在化合物 (I) 中，由于 $-(\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ 基所连接的不对称碳的缘故，化合物 (I) 可能以旋光体或外消旋体的形式存在，但该外消旋体可以用本身为众所周知的方法拆析成各旋光体。此外，在化合物 (I) 还有更多的不对称碳的情况下，该化合物还可能以非对映体混合物形式或单一的非对映体形式存在，这些也可以用本身为众所周知的方法分别拆析。

化合物 (I) 可能显示出多形性 (polymorphism)，而且可能以多

于一种的互变异构体形式存在,此外,还可能以溶剂合物(例如酮溶剂合物、水合物等)的形式存在。

因此,本发明包含如上所述任何一种立体异构体、旋光异构体、多形体、互变异构体、溶剂合物,以及这些的任意混合物等。

- 5 在化合物(I)为酸性化合物的情况下,作为其药理学上可接受的盐,可以列举碱金属盐(例如锂、钠、钾等的盐)、碱土金属盐(例如钙、镁等的盐)、铝盐、铵盐、有机碱的盐(例如三乙胺、吗啉、哌啶、三乙醇胺等的盐)等。

- 10 在化合物(I)为碱性化合物的情况下,作为其药理学上可接受的盐,可以列举无机酸加成盐(例如,盐酸、氢溴酸、氢碘盐、硫酸、磷酸等的盐)、有机酸加成盐(例如,甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、柠檬酸、丙二酸、富马酸、戊二酸、己二酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸、扁桃酸、苹果酸等的盐)、氨基酸的盐(例如,谷氨酸、天冬氨酸等的盐)等。

- 15 本发明化合物中,作为较好的化合物,可以列举式(I)中的Y是也可以有取代基的芳基的化合物;式(I)中的Z是 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 或 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 的化合物;式(I)中的 R^5 、 R^6 、 R^7 中有一个是也可以有取代基的芳基。其余是氢的化合物(但M为氮的情况下 R^6 不存在)等。

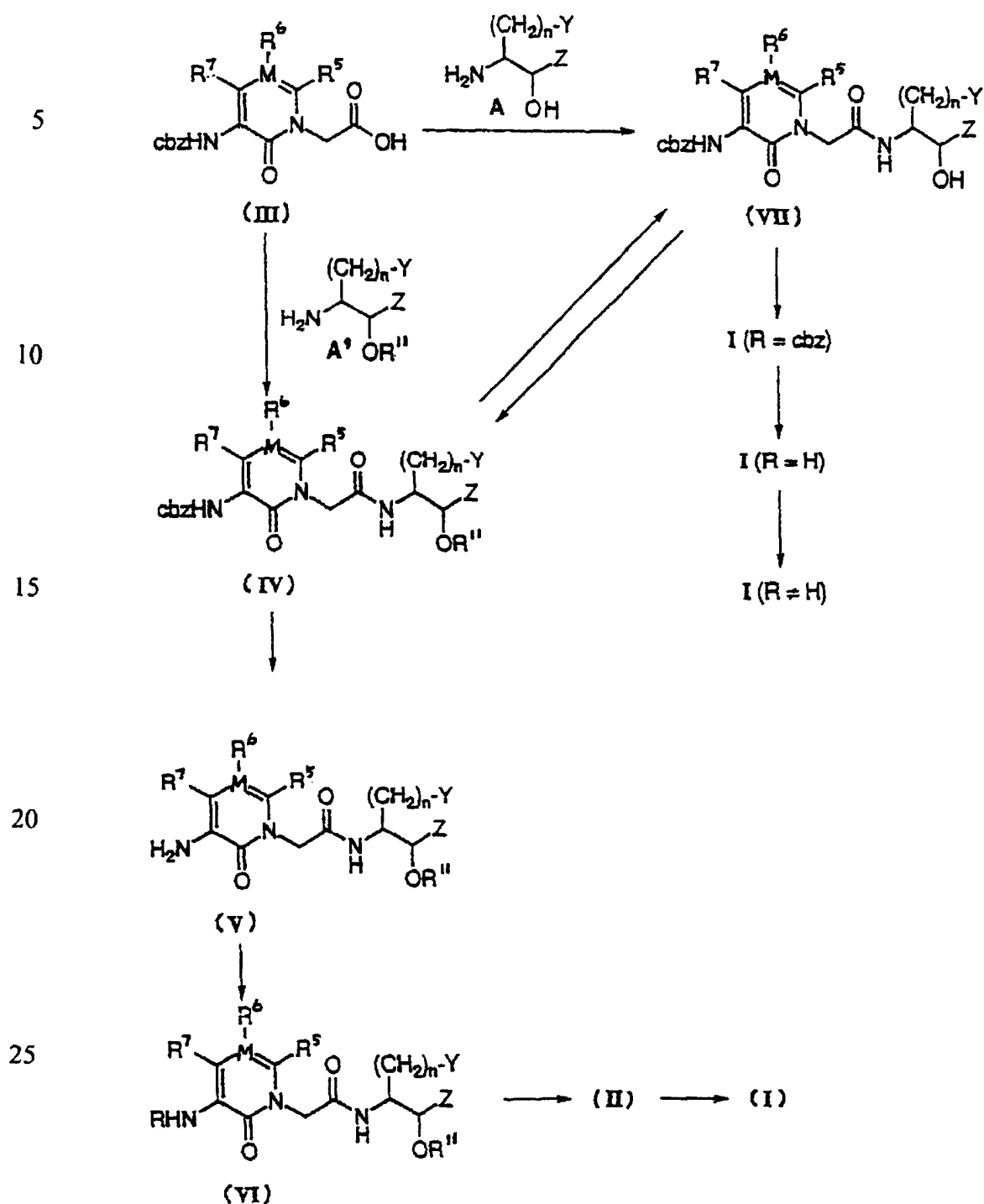
- 20 作为更好的化合物,可以列举下述实施例中实施例3、4、7、8、29、33、48、50、61、62、83、84、87、88、90、93的化合物等。

本发明化合物(I)的制备方法表示在以下方案I中。

25

30

方案 I



30 式中 R'' 表示羟基保护基 (例如叔丁基·二甲基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基·二甲基甲硅烷基等), cbz 表示苄氧羰基, 其它各符号的定义同上。

如上述方案 I 中所示, 首先使化合物 (III) 与胺 A 缩合而导致化合物 (VII), 或使化合物 (III) 与胺 A' 缩合而导致化合物 (IV)。

要注意的是, 化合物 (III) 是文献记载的化合物 (参照特开平 6 - 56785 号公报、特开平 5 - 286946 号公报、Warner 等, J. Med. Chem. 1994, 37, p 3090、Damewood 等 J. Med. Chem. 1994, 37, p 3303、Veale 等, J. Med. Chem. 1995, 38, p 98、WO 93/21210 等), 或者是基于这些文献而以常用手段制备的。此外, 胺 A 和胺 A' 的制备方法见后述。

作为可用于这种缩合、能使化合物 (III) 的羧酸活化的缩合剂, 较适用的可以列举, 例如, 二环己基碳化二亚胺 (DCC) / 羟基苯并三唑 (HOBT)、N - (3 - 二甲氨基丙基) - N' - 乙基碳化二亚胺 (WSCI) 或其盐酸盐/HOBT、WSCI 或其盐酸盐/4 - 二甲氨基吡啶 (DMAP)、2 - 乙氧基 - 1 - 乙氧羰基 - 1,2 - 二氢喹啉 (EEDQ)、羰基二咪唑 (CDI) /HOBT、二乙基磷酰氯等。

该反应通常在惰性溶剂中进行, 可以使用的惰性溶剂只要是非质子传递性的, 任何一种都可以, 较好的可以列举乙腈、二氯甲烷、氯仿、N,N - 二甲基甲酰胺等。而且, 该缩合通常在 - 30 ~ 80 °C 的温度进行, 较好在 0 ~ 25 °C 进行。

也可以使这样得到的化合物 (VII) 的羟基保护而转化成化合物 (IV)。而且反过来, 也可以使化合物 (IV) 的羟基的保护基 (R¹¹) 脱保护而成为化合物 (VII)。

化合物 (IV) 中的苄氧羰基, 可以加氢分解等通常的方法除去而转变成化合物 (V)。

化合物 (V) 中杂环 (吡啶酮环或嘧啶酮环) 上的碳所结合的氨基, 可以用通常的方法酰基化或磺酰基化, 从而, 在 R 是除氢以外的取代基的情况下得到化合物 (VI)。

作为 R 是 - CHO、- CONH₂、- COR¹、- COOR¹、- CONHOR¹、- CONHR¹、- CONR¹R^{1'}、- CONHSO₂R¹、- COSR¹、- COCOR²、- COCOOR²、- CONHCOOR² 或 - COCONR³R⁴ 的化合物 (VI) 的合成方法, 可以列举使用酰卤等活化羧酸衍生物的方法, 使用羧酸和偶合剂的方法等。

在合成 R 为 - CONH₂、- CONHR¹、- CONHSO₂R¹ 或 - CONHCOOR² 的化合物 (VI) 的情况下, 可以列举使用异氰酸酯的方法等。此外,

还可以列举, 例如, 将羰基二咪唑、光气、双光气(氯甲酸三氯甲酯)或三光气〔碳酸二(三氯甲酯)〕等, 与式 R^1OH 所示的醇、式 R^1SH 所示的硫醇或式 R^1NH_2 、 $(R^1)_2NH$ 、 R^1ONH_2 所示的胺, 以及三乙胺等碱一起使用的方法。

- 5 在合成 R 为 $-CSXR^1$ 的化合物 (VI) 的情况下, 可以列举使用活化硫代羧酸衍生物 (例如硫代酰氯或二硫代酸等的低级烷酯等) 的方法, 使用硫代酸与偶合剂的方法等。此外, 还可以列举, 例如, 将三缩硫代碳酸二甲酯等, 与式 R^1OH 所示的醇、式 R^1SH 所示的硫醇或 R^1NH_2 所示的胺一起使用的方法等。进而, 在合成 X 为 $-NH-$ 的化合物 (VI) 的情况下, 还可以列举使用异氰酸酯的方法等。

- 15 在合成 R 为 $-SO_2WR^1$ 、 $-SO_2NR^1R^{1'}$ 或 $-SO_2E$ 的化合物 (VI) 的情况下, 作为磺酰化的较好方法, 有以下所述的方法。例如, 有在惰性溶剂 (二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯等) 中使用式 $HO-SO_2WR^1$ 、 $HO-SO_2NR^1R^{1'}$ 或 $HO-SO_2E$ 所示的磺酸、或与其对应的卤代酸, 尤其式 $Cl-SO_2WR^1$ 、 $Cl-SO_2NR^1R^{1'}$ 或 $Cl-SO_2E$ 所示的磺酰(或氯磺酰)氯, 以及有机碱 (三乙胺、吡啶等) 或无机碱 (碳酸钠、碳酸钾等) 的方法等。

- 20 在化合物 (VI) 有 R_a 为氢的 $-COOR_a$ (羧基) 作为 R 或 Z 中各取代基的取代基的情况下, 例如, 可以通过使用较好可以脱除的酸保护基合成的对应的酯 (有 R_a 不是氢的 $-COOR_a$ 作为取代基的取代基的化合物 (VI)) 分解来得到该化合物。这种分解, 可以借助于诸如用氢氧化锂或氢氧化钠等的碱性水解, 或苄酯的加氢分解等有机化学上已知的各种方法中任何一种进行。

- 25 在化合物 (VI) 有 $-COOR_a$ 、 $-CONR_bR_c$ 、 $-COO(CH_2)_2NReR_f$ 或 $-CONR_dSO_2T^1$ 作为 R 或 Z 中各取代基的取代基的情况下, 例如, 可以通过使式 HOR_a 、 HNR_bR_c 、 $HO(CH_2)_2NReR_f$ 或 $HNR_dSO_2T^1$ 所示的化合物 ($R_a \sim R_f$ 不是氢的情况下), 与有 R_a 为氢的 $-COOR_a$ (羧基) 作为取代基的取代基的化合物 (VI) 或其活化衍生物反应, 而得到该化合物。

- 30 在化合物 (VI) 有 $-OCH_2COOR_a$ 或 $-OCH_2CONR_bR_c$ 作为 $R^5 \sim R^7$ 、 R 或 Z 中各取代基的取代基的情况下, 例如, 可以通过使式 $BrCH_2COOR_a$ 、 ICH_2COOR_a 、 $BrCH_2CONR_bR_c$ 或 $ICH_2CONR_bR_c$ 所

示的化合物 (Ra ~ Rc 不是氢的情况) 与有羟基作为取代基的取代基的化合物 (VI) 在氯化钠等碱的存在下反应, 而得到该化合物。

在化合物 (VI) 有 $-NR_gCOT^2$ 、 $-NR_gCOOT^2$ 、 $-NR_hCQNR_iR_j$ 、 $-NR_kSO_2T^3$ 或酰氧基作为 $R^5 \sim R^7$ 、R 或 Z 中各取代基的取代基的情况下, 例如, 可以通过使有羟基或者 $-NHR_g$ 、 $-NHR_h$ 或 $-NHR_k$ 等氨基的对应化合物 (VI), 与式 $HOCOT^2$ 、 $HOCOOT^2$ 、 $HOCQNR_iR_j$ 或 $HOSO_2T^3$ 等所示的酸的活化衍生物反应, 而得到该化合物。

在化合物 (VI) 的 $R^5 \sim R^7$ 、R 或 Z 之中含有杂芳基 - N - 氧化物基的情况下, 可以通过使 $R^5 \sim R^7$ 、R 或 Z 中含有杂芳基的对应化合物 (VI) 用诸如丙酮中的 dioxirane 等通常氧化剂氧化, 而得到该化合物。

此外, 这里列举化合物 (VI) 的情况说明了 R 或 Z 等中各取代基的取代基的转化等情况, 但这样的转化等并非只在化合物 (VI) 的情况下才有可能, 只要在对化学结构中存在的其它官能团不产生影响的条件下, 也可以适用于各种化合物 (例如, 在 R 或 Z 等中各取代基的取代基是氨基或羟基等的情况下, 较好的不是在化合物 (VI) 的状态下进行转化, 而是在化合物 (I) 的状态下进行)。

其次, 通过除去化合物 (VI) 中羟基的保护基 (R^{11}), 得到了化合物 (II)。这种化合物 (II) 可用作化合物 (I) 的合成中间体。

该羟基的保护基的去除, 可以在四氢呋喃等惰性溶剂中用氟化四丁铵等进行, 此时, 较好的是用乙酸等酸来缓冲反应液。

然后, 使化合物 (II) 的羟基氧化, 导致化合物 (I)。

作为这种氧化的较好方法, 例如, 有在大约室温下, 在甲苯等惰性溶剂中, 以二氯乙酸为催化剂, 使用过量二甲基亚砷与水溶性碳化二亚胺的方法。作为有用的其它方法, 例如, 有使用碱性高锰酸钾水溶液的方法; 使用草酰氯、二甲基亚砷和三级胺的方法; 使用乙酸酐和二甲基亚砷的方法; 使用吡啶-三氧化硫配合物和二甲基亚砷的方法; 使用二氯甲烷中氧化铬 (VI) - 吡啶配合物的方法; 在二氯甲烷或二甲基甲酰胺中使用 1, 1, 1 - 三乙酰氧基 - 1, 1 - 二氢 - 1, 2 - 苯并 iodoxol - 3(1H) - one 等 periodinane 这样的超原子价碘试剂的方法等。

此外, 借助于使化合物 (III) 与胺 A 的缩合, 或使化合物 (IV) 的羟基保护基脱保护而得到的化合物 (VII) 中, 通过用上述方法使其

羟基氧化, 可以得到有用苄氧羰基保护的氨基的化合物 (I)。

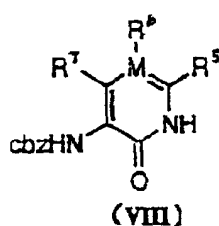
然后, 此化合物用上述方法除去苄氧羰基 (脱保护), 可以得到 R 为氢的化合物 (I)。

进而, 借助于此进行上述酰基化反应等, 还可以得到 R 为氢以外
5 基团的化合物 (I)。

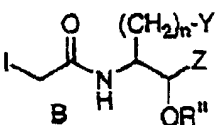
方案 II 中显示了化合物 (IV) 的其它制备方法。这种方法只适用于 M 为碳的情况。

方案 II

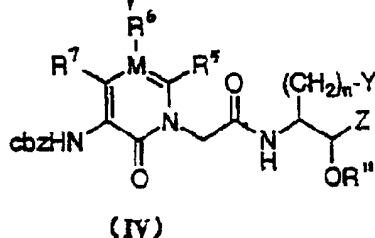
10



15



20



式中各符号的定义同上。

25

如上述方案 II 中所示, 化合物 (VIII) [文献记载的化合物 (参照特开平 6 - 56785 号公报; Warner 等人, J. Med. Chem, 1994, 37, p 3090; Damewood 等人 J. Med. Chem, 1994, 37, p 3303)], 或基于这些文献用常用方法制备的化合物] 与化合物 B 反应, 也能得到化合物 (IV)。其中化合物 B 的制备法见后述。

30

这个反应是, 例如像特开平 6 - 56785 号公报和 J. Med. Chem, 1994, 37, p 3303 中所记载的那样, 使化合物 (VIII) 在非质子传递溶剂、尤其 N, N - 二甲基甲酰胺、四氢呋喃等这样的惰性溶剂中用氢氧化钠、氢

化钾等碱在 $-30 \sim 80^\circ\text{C}$ 、较好 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ 处理后，使之与化合物 B 在 $-30 \sim 80^\circ\text{C}$ 、较好在 $0 \sim 30^\circ\text{C}$ 反应来进行的。

这样得到的化合物 (IV)，可以按照方案 I 所述的方法，生成化合物 (I)。

- 5 上述合成所需要的胺 A、胺 A' 和化合物 B，可以通过以下方案 III ~ VII 中所示的方法合成。

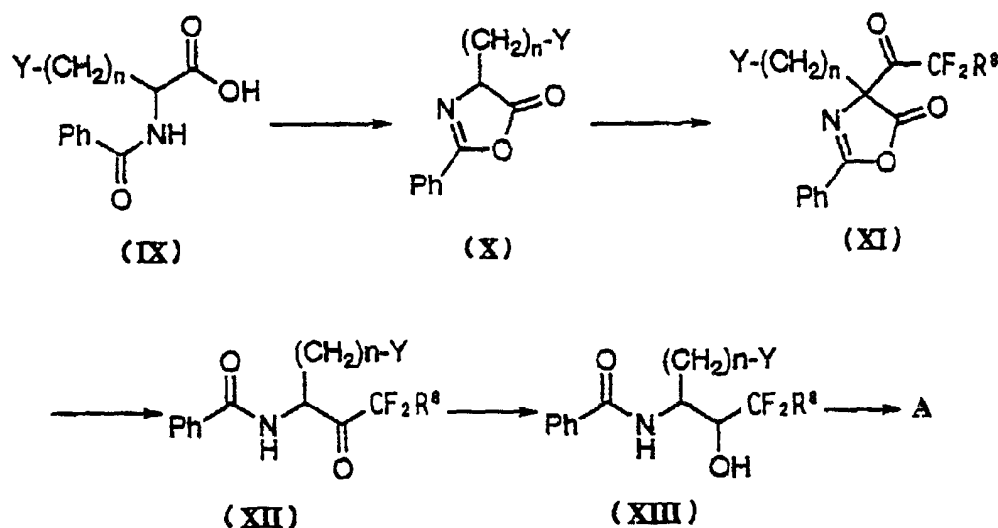
首先，在方案 III 中，显示了 Z 为 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ (R^8 为氢、氟、烷基、全氟烷基的情况) 的胺 A 的合成法。

方案 III

10

15

20

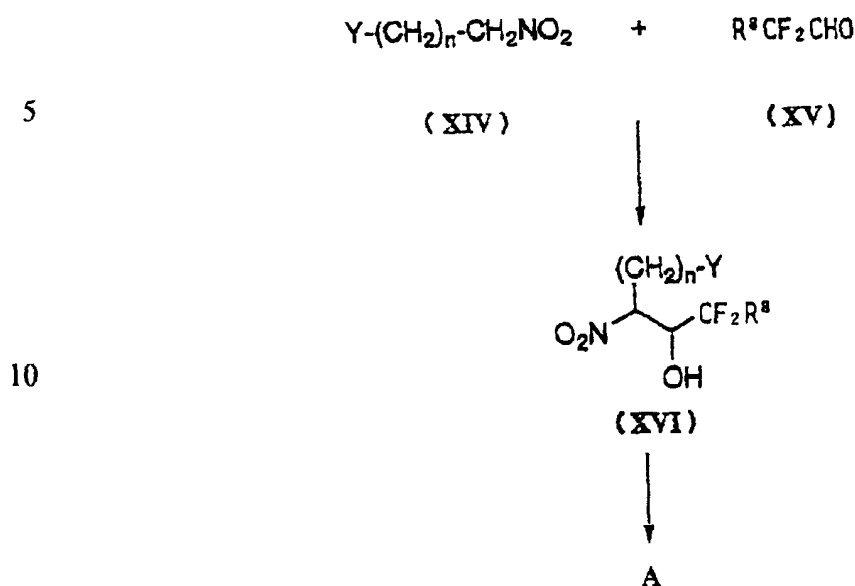


式中 Ph 表示苯基，其它各符号的意义同上述。

- 如 Kolb 等人 (Liebigs Ann. Chem. 1990, p 1) 和 Peet 等人 (J. Med. Chem. 1990, 33, p 394) 的报告中那样，用乙酸酐处理 N-芳酰基氨基酸衍生物 (IX)，制成噁唑酮 (X)。这种噁唑酮 (X) 与具有所希望 Z 的酸酐 (例如，Z 为 CF_3 时用三氟乙酸酐) 反应，制成引进了酰基的化合物 (XI)。随后利用草酸处理对它进行脱羧，得到化合物 (XII)，并使 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ 的邻位羧基还原，制成化合物 (XIII)，最后用酸水解除去芳酰基，从而衍生出胺 A。
- 30

在方案 IV 中所示的以下方法中，可以合成 Z 为 $-\text{CF}_2\text{R}^8$ (R^8 不限于氢、氟、烷基、全氟烷基) 的胺 A。

方案 IV



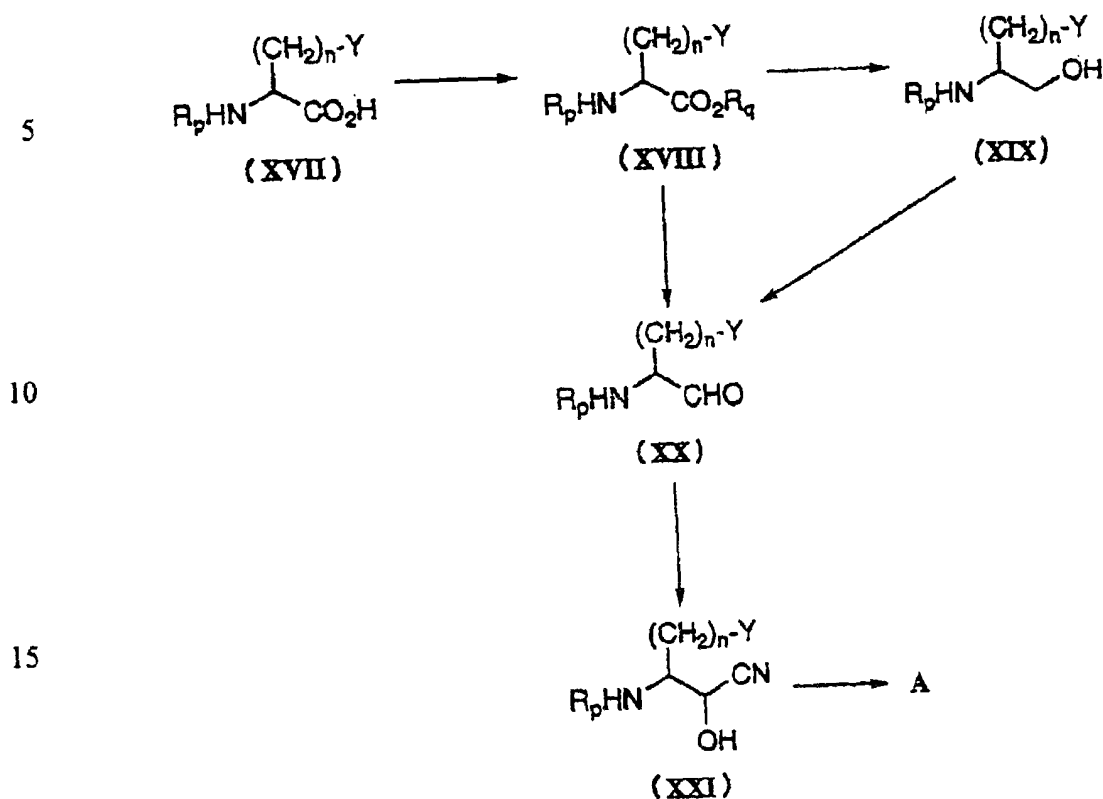
式中各符号的意义同上述。

例如，像 McBee 等人 (J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, p 4053) 所报告的那样，使适当的硝基烷 (XIV) 与化合物 (XV) 缩合，得到硝基醇 (XVI)。化合物 (XV) 可以通过诸如组合 Welch (Tetrahedron Lett. 1987, 43, p 3123) 报告的方法与一般有机化学方法来合成。此外，化合物 (XV) 也可以以水合物或半缩合的形态存在。然后，如果用诸如 Abeles 等人 (Biochemistry, 1987, 26, p 4474) 的方法等，使这种化合物 (XVI) 的硝基以适当的还原剂还原，就可以得到胺 A。

要注意的是，当 R^8 是有氨基或羟基的取代基时，在上述各反应中，有必要用稳定的保护基来保护各该氨基。

方案 V 中显示 Z 为 $-\text{COOR}^9$ 的胺 A 的合成法。

方案 V



20 式中 R_p 表示氨基的保护基（例如，苄氧羰基（cbz）、叔丁氧羰基（BOC）等）， R_q 表示烷基（1~6个碳），其它各符号的定义同上述。

首先使化合物（XVII）酯化，制成化合物（XVIII）。

作为这种酯化的方法，有诸如在碳酸氢钾等碱的存在下与对应于 R_q 的烷基卤反应的方法，或与重氮链烷反应的方法等。

25 要注意的是，式（XVII）所示的、保护了氨基的 α -氨基酸，多半有市售品，但若无市售品，则可从醛 $Y-(CH_2)_n\text{CHO}$ 用 Strecker 合成方法或其它本身已知的方法得到氨基酸后，使氨基保护来合成。

其次，化合物（XVIII）若用诸如氢化二异丁基铝还原，则容易得到化合物（XX）。此外，也可以像 Fehrentz 等人的报告（Synthesis, 30 1983, p 676）那样，使化合物（XVII）与 N,O-二甲基羟胺缩合，所得到的酰胺衍生物用氢化铝锂还原来合成。

作为另一种方法，可以使化合物（XVIII）用硼氢化钠/氯化锂还原

制成化合物 (XIX) 后, 采用从化合物 (II) 转化成化合物 (I) 时所述的氧化方法, 使化合物 (XIX) 氧化, 得到化合物 (XX)。

然后, 化合物 (XX), 诸如在四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷这样的辅助溶剂的存在下, 在水溶液中用氰化物盐、较好是氰化钾或氰化钠处理, 可以得到化合物 (XXI)。

这样得到的化合物 (XXI), 通过氰基的加醇分解, 可以生成 Z 为 $-\text{COOR}^9$ 的胺 A。

这个反应通常是在适当的质子源 (例如氯化氢等) 的存在下使化合物 (XXI) 与化合物 R^9OH 反应来进行的。此时, 氨基的保护基 Rp 有时也可以同时去除, 但在不同时去除的情况下通常用众所周知的方法脱保护。要说明的是, 在 R^9 为有氨基等的取代基的情况下, 其注意事项如前所述。

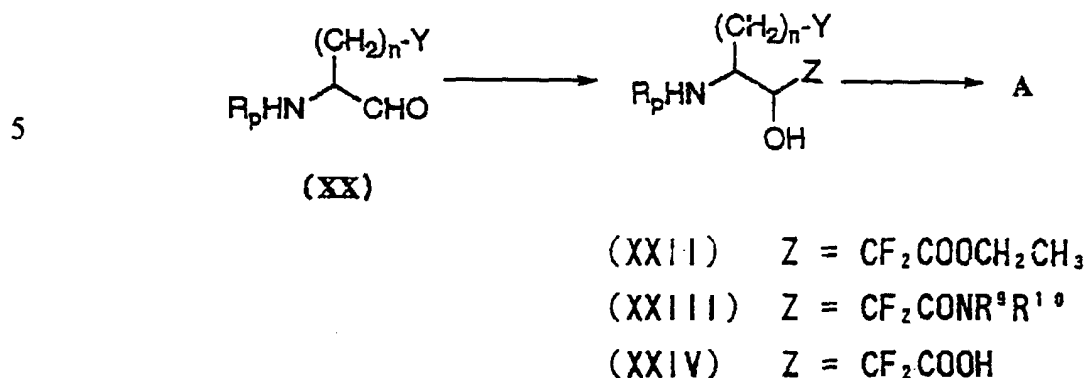
此外, Z 为 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 的胺 A 的合成可以进行如下。

Z 为 $-\text{COOR}^9$ 的胺 A 的氨基用 Rp 保护后, 用上述那样本身众所周知的方法使酯 (COOR^9) 水解。所生成的羧基酸与胺 $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ 按上述那样本身已知的方法缩合。最后除去保护基 Rp , 就可以得到所希望的化合物。

作为另一种方法, 使 Z 为 $-\text{COOR}^9$ 的胺 A 在低级醇、较好甲醇、乙醇或异丙醇中, 在 $25 \sim 100^\circ\text{C}$ 的温度, 与过量的胺 $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$ 反应, 也可以得到。此时, 较好利用不锈钢制的高压釜等, 在密闭体系中进行反应。而在 R^9 、 R^{10} 为有氨基等的取代基的情况下, 其注意事项如前所述。

在方案 VI 中, 显示 Z 为 $-\text{CF}_2\text{COOR}^9$ 和 $-\text{CF}_2\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 的胺 A 的合成法。

方案 VI



式中各符号的定义同上述。

例如,可以使方案 V 中合成的化合物 (XX), (1)按照 Hallinan 与 Fried (Tetrahedron Lett. 1984, 25, p 2301)和 Thairivongs 等人 (J. Med. Chem. 1986, 29, p 2080)的方法,在锌粉的存在下,与溴二氟乙酸乙酯反应, (2)按照 Lang 与 Schaub (Tetrahedron Lett. 1988, 29, p 2943)的方法,在锌粉的存在下,与氯二氟乙酸乙酯反应,或者 (3)按照 Hoover (美国专利 4,855,303 号)的方法,与溴二氟乙酸乙酯、锌粉和四氯化钛反应,合成 Z 为 -CF₂COOCH₂CH₃ 的化合物 (XXII)。

20 这种化合物 (XXII) 若在质子传递性极性溶剂、较好是乙醇或甲醇中与胺 HNR⁹R¹⁰ 反应,则可以得到 Z 为 -CF₂CONR⁹R¹⁰ 的化合物 (XXIII)。

要说明的是,在化合物 (XXII) 中,通过除去氨基的保护基 R_p,可以得到 Z 为 -CF₂COOCH₂CH₃ 的胺 A。

25 而在化合物 (XXIII) 中,通过除去氨基的保护基 R_p,可以得到 Z 为 -CF₂CONR⁹R¹⁰ 的胺 A。

进而,从 Z 为 -CF₂COOCH₂CH₃ 的化合物 (XXII),用如下的方法,还可以合成 Z 为 -CF₂CONR⁹R¹⁰ 或 -CF₂COOR⁹ 的胺 A。

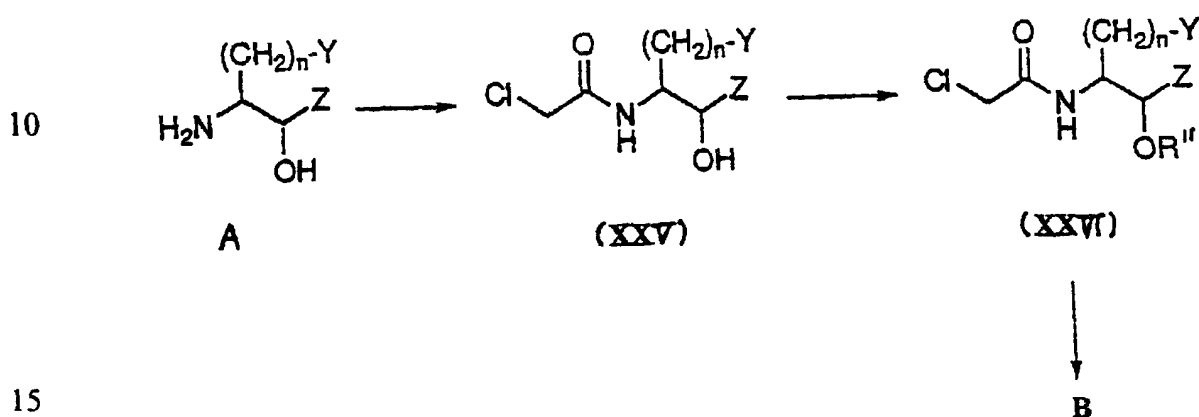
30 使 Z 为 -CF₂COOCH₂CH₃ 的化合物 (XXII) 水解,所得到的对应羧酸或其碱金属盐,即 Z 为 -CF₂COOH 或其碱金属盐的化合物 (XXIV),与胺 HNR⁹R¹⁰ 或醇 R⁹OH 用如上所述本身众所周知的方法缩合。所生成的 Z 为 -CF₂CONR⁹R¹⁰ 或 -CF₂COOR⁹ 的化合物中的保护基 R_p 若脱除,则可得到 Z 为 -CF₂CONR⁹R¹⁰ 或 -CF₂COOR⁹ 的胺 A。

此外, 在 R^9 、 R^{10} 为有氨基等的取代基的情况下, 其注意事项如前所述。

虽然上述这样可以得到胺 A, 但这种胺 A 中的羟基还要用羟基保护基 (R^{11}) 保护, 才能得到胺 A'。然而, 羟基保护基要在氨基用保护基 Rp 保护的阶段引进, 然后除去氨基保护基。

5 方案 VII 中显示化合物 B 的合成法。

方案 VII



式中各符号的定义同上述。

这种化合物 B 的合成, 例如, 可按照 Damewood 等人 (J. Med. Chem. 1994, 37, p 3303) 的报告, 首先使胺 A 在四氢呋喃等惰性溶剂中, 在 N-甲基吗啉等有机碱的存在下, 与氯乙酰氯在 $-20 \sim 60^\circ C$ 、较好在 $0 \sim 30^\circ C$ 反应, 得到化合物 (XXV)。这种化合物 (XXV) 的羟基用上述的保护基 (R^{11})、较好是其中的叔丁基·二甲基甲硅烷基等甲硅烷基保护, 得到化合物 (XXVI)。在诸如丙酮这样的惰性溶剂中, 在 $-20 \sim 60^\circ C$ 、较好在 $0 \sim 30^\circ C$, 使之与碘化钠或碘化钾反应, 就能得到所希望的化合物 B。

25

这样合成的本发明化合物 (I) 可以通过适当实施众所周知的分离精制手段, 例如浓缩、萃取、色谱法纯化、再沉淀、重结晶等手段, 以任意纯度回收。

此外, 该化合物 (I) 的药理学上可接受的盐, 也可以用众所周知的方法制备。进而, 该化合物 (I) 的各种异构体也可以用众所周知的方法制备。

30

本发明化合物 (I) 及其药理学上可接受的盐, 对哺乳动物 (例如人类、狗、猫等) 有优异的胃促胰酶群抑制作用。

因此, 本发明化合物 (I) 及其药理学上可接受的盐, 可用作包括人体心脏胃促胰酶在内的胃促胰酶群的抑制剂, 可用于以预防·治疗被认为与血管紧张素 II 有关的疾病 (例如高血压、心肥大、心肌硬塞、动脉硬化、糖尿病性和非糖尿病性肾疾病、PTCA 后的血管再狭窄等) 等为主的、起因于胃促胰酶的各种疾病的预防·治疗。

在本发明化合物 (I) 及其药理学上可接受的盐作为医药品使用的情况下, 可以用药理学上可接受的载体等, 制成颗粒剂、锭剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂、霜剂、气雾剂等剂型的医药组合物, 以经口或非经口途径给药。上述制剂中化合物 (I) 或其药理学上可接受的盐是以有效量配制的。

该化合物 (I) 及其药理学上可接受的盐的给药量, 因给药途径、患者的症状、体重或年龄等而异, 可根据给药目的适当确定。通常, 在对成人经口给药的情况下, 可给药 0.01 ~ 1000mg/kg 体重/日、较好 0.05 ~ 500mg/kg 体重/日, 较好的是一天一次或分数次给药。

以下列举参考例和实施例更具体地说明本发明, 但本发明不限于这些。

要说明的是, ^1H - NMR 是以 200、300 或 500MHz 测定的。 ^1H - NMR 的化学位移是用四甲基四硅烷 (TMS) 作为内标物, 以 ppm 表示相对 δ 值的。偶合常数用赫兹 (Hz) 表示自明的多重度, 并以 s (单线态)、d (双线态)、t (三线态)、q (四线态)、m (多线态)、dd (双倍双线态)、brs (宽单线态)、ABq (AB 四线态) 等表示。薄层色谱法 (TLC) 和柱色谱法是用 Merck 公司制的硅胶进行的。浓缩是用东京理化器械公司制的旋转蒸发器进行的。

参考例 1

3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇的合成

(1) 苯丙氨酸 (500g, 3.03mol)、2N 氢氧化钠水溶液 (4L) 和乙醚 (500ml) 的混合物中, 在冰冷却下用约 55 分钟滴加苯甲酰氯 (455ml, 3.93mol), 然后混合物在室温搅拌 16 小时。反应液用冰冷却, 添加浓盐酸直至 pH 达到 2, 析出的结晶用乙酸乙酯萃取。所得到的萃取液合并后用水洗涤、用无水硫酸钠干燥。萃取液浓缩至约 2L,

向所得到的悬浮液中加入己烷，滤取所析出的固体，得到 N - 苯甲酰基苯丙氨酸 815g (100 %)。

(2) 步骤 (1) 的目的化合物 (815g, 3.03mol) 悬浮在乙酸酐 (3.5L) 中，在室温搅拌 16 小时。反应液在减压下浓缩，所得到的油状物中添加石油醚 (3.5L)，用苊析法除去不溶物。使上清液冷却，
5 滤取所析出的无色针状结晶，得到 2 - 苯基 - 4 - (苯甲基) - 5(4H) - 噁唑酮 570g (75 %)。

(3) 步骤 (2) 的目的化合物 (259g, 1.03mol) 与三氟乙酸酐 (260g, 1.24mol) 的混合物在室温搅拌 72 小时。减压蒸出过剩的三氟
10 乙酸酐和所生成的三氟乙酸，所得到的残渣中加入草酸酐 (139.1g, 1.55mol)。此混合物边搅拌边升温至 110 °C，然后，从停止释放气体起冷却至室温。向反应混合物中添加乙酸乙酯 (10L)，用水 (2L) 洗涤。水层进一步用乙酸乙酯萃取，与前面的有机层合并，用无水硫酸镁干燥。使溶剂浓缩到约 1L，所得到的悬浮液中添加己烷，滤取所析
15 出的固体，得到 N - [3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代 - 1 - (苯甲基) 丙基] 苯甲酰胺 215g (65 %)。

(4) 步骤 (3) 的目的化合物 (215g, 673mmol) 悬浮在乙醇 (1L) 中，在冰冷却下添加硼氢化钠 (25.4g, 673mmol)，搅拌 4 小时。反应液用冰冷却，添加 6N 盐酸至 pH 达到 3，用乙酸乙酯萃取。
20 所得到的萃取液合并后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥。使溶剂浓缩至约 300ml，所得到的悬浮液中添加己烷，滤取所析出的固体，得到 N - [3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基 - 1 - (苯甲基) 丙基] 苯甲酰胺 130g (60 %)。

(5) 步骤 (4) 的目的化合物 (130g, 202mmol)、12N 盐酸
25 (1.3L)、水 (700ml) 和乙醇 (900ml) 的混合物加热回流 24 小时。向反应液中添加 12N 盐酸 (400ml) 和乙醇 (800ml)，进一步加热回流 72 小时。将反应液浓缩至 1.2L，冷却至室温。所析出的结晶用乙醚萃取后，在冰冷却下向水层中添加氢氧化钠使 pH 达到 12，析出的结晶用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂，所得到的
30 残渣用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 5) 重结晶，得到无色结晶标题化合物 58.7g (66 %)。

mp 110-111°C

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.18 (m, 5H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.09 (dd, $J=3.1, 13.7$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=10.9, 13.7$ Hz, 1H), 2.30 (brs, 2H)

5 IR (KBr) 3320, 3300, 3050, 2920, 2860, 2700, 1615 cm^{-1}

参考例 2

(5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-苯基-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙酸的合成

10 (1) 苄腈 (60.0g, 0.582mol) 的乙醇 (500ml) 溶液在冰冷却下通入氯化氢使之饱和之后, 在室温搅拌 18 小时。减压蒸出溶剂, 所得到的结晶用乙醚洗涤、真空干燥, 得到无色结晶苯甲亚氨酸乙酯·盐酸盐 73.6g (68%)。

(2) 步骤 (1) 的目的化合物 (72.0g, 0.388mol) 的乙醇 (300ml) 15 溶液在冰冷却下滴加氨基乙醛二乙基缩醛 (68ml, 0.47mol) 后, 在 4°C 搅拌 18 小时。减压蒸出乙醇, 得到的浓缩物添加到 1N 氢氧化钠水溶液 (800ml) 中, 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到含有 N-(2,2-二乙氧乙基)苄腈的无色透明油状物 141.2g。

(3) 步骤 (2) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物的一半, 20 70.6g) 的乙醇 (100ml) 溶液在冰冷却下滴加乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯 (58ml, 0.29mol), 然后加热至 100°C, 搅拌 2 小时。减压蒸出溶剂, 得到的浓缩液添加到饱和氯化铵水溶液 (600ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。这种萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (50:50 己烷-乙酸乙酯) 分离精制, 得到 1-25 (2,2-二乙氧基乙基)-2-苯基嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯淡黄色油状物 58.2g。

(4) 步骤 (3) 的目的化合物 (57.7g, 0.160mol) 的四氢呋喃 (THF) (500ml) 溶液中添加 0.5N 氢氧化钠水溶液 (360ml), 在 30 室温搅拌 1 小时。反应液用氯仿洗涤后, 水层中添加 1N 盐酸 (200ml), 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到含有 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-苯基嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的淡黄色油状物 36.9g。

(5) 二苯基磷酰叠氮 (27.5ml, 0.123mol) 的 1, 4 - 二噁烷 (100ml) 溶液加热到 110 °C, 在搅拌下, 用 1.5 小时时间滴加步骤 (4) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 36.9g) 和三乙胺 (34.0ml, 0.244mol) 的 1, 4 - 二噁烷 (300ml) 溶液。加热回流下搅拌 1 小时后, 5 添加苺醇 (25ml, 0.24mol), 再在加热回流下搅拌 14 小时。反应液冷却至室温后, 减压浓缩, 得到的油状物添加到饱和氯化铵水溶液 (500ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用 1N 氢氧化钠水溶液 (600ml)、饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。此萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (50 : 50 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到淡 10 褐色油状 (5 - 苺氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙醛二乙基缩醛与苺醇的混合物 24.7g。

(6) 步骤 (5) 的目的化合物 (与苺醇的混合物, 24.3g, 47.1mmol) 的 THF (210ml) 与 1N 盐酸 (150ml) 的混合溶液加温到 60 °C, 搅拌 18 小时。减压蒸出 THF, 其浓缩液用饱和碳酸氢钠水 15 溶液中和后 (pH7), 用乙酸乙酯萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到含有 (5 - 苺氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙醛的淡褐色油状物 22.4g。

(7) 向步骤 (6) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 22.4g)、2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (300ml) 与 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (50ml, 20 0.47mol) 的混合物中添加磷酸二氢钠二水合物 (51.4g, 0.329mol) 与次氯酸钠 (含量 85 %, 36.6g, 0.344mol) 的水 (130ml) 溶液, 在室温搅拌 3 小时。减压蒸出有机溶剂, 添加 3N 盐酸把 pH 调至 3 后, 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到结晶。此结晶用己烷 - 乙醚 (1 : 1) 洗涤后, 真空干燥, 得到无色结晶状标题化 25 合物 16.0g。

mp 179-183°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 13.1 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.2-7.6 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H)

IR (KBr) 3600-2200, 1720, 1655, 1605, 1510 cm⁻¹

30

参考例 3

[5 - 苺氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二

氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

(1) 4-氟苄甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 4-氟苄腈(50.8g, 0.407mol)在乙醇(500ml)溶液中使用氯化氢处理, 得到无色结晶状目的化合物82.1g(99%)。

- 5 (2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-氟苄腈的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(50.0g, 0.246mol)在乙醇(200ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(43ml, 0.30mol)反应, 得到含有目的化合物的无色透明油状物。

- 10 (3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-氟苄基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物)在乙醇(100ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(55ml, 0.27mol)反应, 得到淡黄色油状目的化合物70.2g。

- 15 (4) 向步骤(3)的目的化合物(55.0g, 0.145mol)的吡啶(200ml)溶液中加入碘化锂(49.0g, 0.366mol), 加热至100℃, 搅拌16小时。减压蒸出有机溶剂之后, 添加甲苯(200ml), 减压蒸出残留的痕量吡啶。残渣加入饱和碳酸氢钠水溶液(500ml), 用乙酸乙酯萃取羧酸以外的有机物。过滤除去不溶物, 向水中添加3N盐酸(400ml)把pH调至2, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤,
- 20 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸出溶剂, 得到淡黄色油状1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-氟苄基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸14.5g。把前面得到的不溶物加到2N盐酸(500ml)中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压蒸出溶剂, 进一步得到淡黄色油状目的化合物29.7g(合计收率87%)。

- 25 (5) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(4)的目的化合物(43.6g, 0.124mol)在1,4-二噁烷(400ml)中在三乙胺(35ml, 0.25mol)存在下与二苄基磷酰叠氮(31ml, 0.14mol)反应, 进而与苄醇(26ml, 0.25mol)反应, 得到淡
- 30 褐色油状目的化合物与苄醇的混合物45.2g(65%)。

(6) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-氟苄基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,

步骤(5)的目的化合物(与苄醇的混合物 44.6g, 79.1mmol)在 THF (350ml) 中用 1N 盐酸(250ml)处理, 得到无色固体状目的化合物与苄醇的混合物 20.7g (55%)。

(7) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-氟苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(6)的目的化合物(与苄醇的混合物, 20.2g, 42.3mmol), 在2-甲基-2-丙醇(300ml)和水(130ml)的混合溶剂中, 在2-甲基-2-丁烯(50ml, 0.47mol)与磷酸二氢钠二水合物(51.4g, 0.329mol)的存在下, 用次氯酸钠(含量85%, 36.6g, 0.344mol)处理, 得到无色固体状标题化合物与苄醇的混合物 15.5g (86%)。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 5.4 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2300, 1720, 1660, 1600 cm⁻¹

参考例4

[5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(对甲苯基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

(1) 4-甲基苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 对甲苯基腈(25.6g, 0.219mol)在乙醇(250ml)溶液中用氯化氢处理, 得到无色结晶状目的化合物 42.3g (97%)。

(2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲基苄腈的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(25.0g, 0.125mol)在乙醇(100ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(21ml, 0.14mol)反应, 得到含有目的化合物的无色透明油状物 40.0g。

(3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(对甲苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物)在乙醇(50ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(28ml, 0.14mol)反应, 得到淡黄色油状目的化合物 36.1g。

(4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(对甲苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即, 步骤(3)

的目的化合物 (35.0g, 93.5mmol) 在吡啶 (140ml) 溶液中与碘化锂 (30.0g, 244mmol) 反应, 得淡褐色结晶状目的化合物 24.0g (74 %)。

(5) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (23.0g, 66.4mmol) 在 1,4 - 二噁烷 (200ml) 中在三乙胺 (18.5ml, 133mmol) 存在下, 与二苯基磷酸叠氮 (16.5ml, 73.6mmol) 反应, 再进一步与苄醇 (10ml, 97mmol) 反应, 得到无色固体状目的化合物与苄醇的混合物 29.8g (86 %)。

(6) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶] 乙醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (5) 的目的化合物 (与苄醇的混合物, 29.1g, 55.9mmol) 在 THF (200ml) 中用 1N 盐酸 (150ml) 处理, 得到无色固体状含有目的化合物的混合物 25.3g。

(7) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (6) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 25.3g), 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (350ml) 与水 (150ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (60ml, 0.57mol) 和磷酸二氢钠二水合物 (61.0g, 0.391mol) 的存在下, 用次氯酸钠 (含量 85 %, 43.4g, 0.408mol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 17.5g。

mp 251-254°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 13.27 (brs, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37-7.42 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2300, 1735, 1715, 1660, 1605, 1525 cm⁻¹

参考例 5

[5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成

(1) 3 - 甲基苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 间甲苯基腈 (25.2g, 0.215mol) 在乙醇 (250ml) 溶液中用氯化氢处理, 得到无色结晶状目的化合物 41.7g (97 %)。

(2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-3-甲基苄脒的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(25.0g, 0.125mol)在乙醇(100ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(21ml, 0.14mol)反应,得到含目的化合物的无色透明油状物40.1g。

5 (3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(间甲苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物)在乙醇(50ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(28ml, 0.14mol)反应,得到淡黄色油状目的化合物35.8g。

10 (4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(间甲苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即,步骤(3)的目的化合物(34.8g, 92.9mmol)在吡啶(140ml)溶液中与碘化锂(30.0g, 244mmol)反应,得到褐色结晶状目的化合物22.7g(71%)。

15 (5) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(间甲苯基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(4)的目的化合物(22.0g, 63.5mmol)在1,4-二噁烷(200ml)中在三乙胺(18ml, 0.13 mol)存在下与二苯基磷酰叠氮(16ml, 71mmol)反应,再进一步与苄醇(10ml, 97mmol)反应,得到淡黄色油状目的化合物与苄醇的混合物30.1g(86%)。

20 (6) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(间甲苯基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(5)的目的化合物(与苄醇的混合物, 29.4g, 53.6mmol)在THF(200ml)中用1N盐酸(150ml)处理,得到含有目的化合物的无色固体状混合物26.1g。

25 (7) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(间甲苯基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(6)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物26.1g),在2-甲基-2-丙醇(350ml)和水(150ml)的混合溶剂中,在2-甲基-2-丁烯(60ml, 0.57mol)和磷酸二氢钠二水合物(58.5g, 0.375mol)的存在下,用次氯酸钠(含量85%, 41.6g, 0.391mol)处
30 理,得到无色结晶状标题化合物18.9g。

mp 183-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 13.27 (brs, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)

5 IR (KBr) 3600-2300, 1720, 1655, 1600, 1515 cm^{-1}

参考例 6

N - [4(S) - 氨基 - 2, 2 - 二氟 - 3(R) - 羟基 - 5 - 苯基戊酰基]
苄胺的合成

10 (1) N - 叔丁氧羰基苯丙氨酸 (13.3g, 50.0mmol)、碳酸氢钾 (10.0g, 100mmol) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (80ml) 的混合物中添加甲基碘 (5ml, 80mmol), 在室温搅拌 5 小时。向反应液中加入水 (200ml), 用乙酸乙酯 - 苯 (1 : 1) 萃取。有机层依次用水、5 % 亚硫酸钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥后蒸出溶剂, 得到
15 到的残渣用硅胶柱色谱法 (90 : 10 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色油状 N - 叔丁氧羰基苯丙氨酸甲酯 13.6g (96 %)。

(2) 步骤 (1) 的目的化合物 (10.8g, 38.9mmol) 的 THF (50ml) 溶液中在氩气流下添加无水氯化锂 (3.29g, 77.3mmol) 和硼氢化钠 (2.92g, 77.3mmol), 在室温搅拌 16 小时。反应液在冰冷却下添加 10
20 % 柠檬酸水溶液把 pH 调至 4, 然后减压蒸出 THF。向残渣中加水 (100ml), 用二氯甲烷萃取, 萃取液用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂得到的残渣用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 7) 重结晶, 得到无色结晶状 N - 叔丁氧羰基苯丙氨酸醇 9.49g (97 %)。

(3) 步骤 (2) 的目的化合物 (7.16g, 28.5mmol) 的二氯甲烷
25 (85ml) 溶液中依次添加三乙胺 (15.8ml, 113.9mmol) 和三氧化硫 - 吡啶配合物 (18.1g, 113.9mmol) 的二甲基亚砷 (85ml) 溶液, 在室温搅拌 15 分钟。把反应液倾入加了冰的饱和食盐水 (300ml) 水中, 用冷却的乙醚萃取。有机层依次用冷却的 10 % 柠檬酸水溶液、冷却的饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂后, 得到的残渣中加入
30 己烷使之悬浮后过滤, 得到 N - 叔丁氧羰基苯丙氨酸 6.41g (90 %)。在超声波照射下, 向锌粉 (5.59g, 85.5mmol) 的 THF (1ml) 悬浮液中滴加上述 N - 叔丁氧羰基苯丙氨酸 (6.41g, 25.7mmol) 和溴二氟乙

酸乙酯 (11.1ml, 85.5mmol) 的 THF (16ml) 溶液。进一步照射 3 小时超声波之后, 添加二氯甲烷 (200ml) 和 1N 硫酸氢钾水溶液 (100ml)。有机层分离, 用无水硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (75 : 25 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色结晶状 4(S)- [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R)- 羟基 - 5 - 苯基戊酸乙酯 2.60g (27 %)。

(4) 向步骤 (3) 的目的化合物 (2.00g, 5.36mmol) 的 THF (12ml) 溶液中添加 1N 氢氧化钠水溶液 (5.54ml, 5.54mmol), 在室温搅拌 2 小时。蒸出 THF 之后, 加水, 得到的悬浮液冷冻干燥。得到的 4(S)- [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R)- 羟基 - 5 - 苯基戊酸钠盐、羟基苯并三唑 (HOBt) (1.67g, 12.3mmol) 和苄胺 (1.15g, 10.7mmol) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中在冰冷却下添加 WSCI 的盐酸盐 (1.54g, 8.04mmol), 在室温搅拌过夜。蒸出溶剂后, 添加饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml), 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 依次用 10 % 柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。蒸出溶剂, 得到的残渣用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 10) 重结晶, 得到无色结晶状 N - [4(S)- [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R)- 羟基 - 5 - 苯基戊酰基] 苄胺 1.94g (84 %)。

(5) 步骤 (4) 的目的化合物 (1.60g, 3.68mmol) 在冰冷却下溶解于氯化氢的 1, 4 - 二噁烷溶液 (4N, 16ml) 中, 在室温搅拌 1 小时。蒸出溶剂后, 添加乙醚 (5ml) - 蒸出的操作重复三次。得到的残渣中在冰冷却下添加饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml), 用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂得到的残渣用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 8) 重结晶, 得到无色结晶状标题化合物 1.15g (94 %)。

mp 128-130°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.19 (m, 10H), 6.78 (brs, 1H), 4.52 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.86 (dd, J=7.8, 16.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=5.3, 9.7 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=5.3, 13.7 Hz, 1H), 2.66 (dd, J=9.7, 13.7 Hz, 1H), 2.13 (brs, 3H)

IR (KBr) 3400, 3320, 3020, 1665, 1615, 1540 cm⁻¹

参考例 7

2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) 乙酸的合成

(1) 向 3 - 氨基吡啶 - 2 - 酮 (24.6g, 0.223mol)、碳酸钠 (52.1g, 0.492mol)、THF (250ml) 和 1, 4 - 二噁烷 (50ml) 的混合物中滴加苄氧羰酰氯 (35.1ml, 0.246mol) 后, 在室温搅拌 15 小时。向反应液中添加乙酸乙酯 (1200ml), 用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤。滤出不溶物, 用无水硫酸镁干燥。萃取液浓缩得到的残渣用甲醇 - 乙酸乙酯 (6 : 1) 重结晶, 得到无色结晶状 3 - 苄氧羰基氨基吡啶 - 2 - 酮 21.5g。滤出的不溶物再溶解于氯仿 - 甲醇 (10 : 1) 中, 用饱和食盐水洗涤。水层进一步用氯仿萃取, 与前面的有机层合并, 用无水硫酸镁干燥后蒸出溶剂, 得到无色固体状的同样生成物 16.7g (合计收率 70 %)。

(2) 向步骤 (1) 的目的化合物 (15.6g, 63.9mmol) 的二氯甲烷 (300ml) 悬浮液中添加 N - 碘琥珀酰亚胺 (15.3g, 64.4mmol), 在室温搅拌 17 小时。在冰冷却下搅拌 2.5 小时后, 滤出析出的固体, 得到无色固体状 3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 碘吡啶 - 2 - 酮 12.9g (55 %)。

(3) 向锌粉 (781mg, 11.9mmol) 的 THF (10ml) 悬浮液中, 在 18 - 19 °C 用 3 分钟时间滴加苄基溴 (0.95ml, 8.0mmol) 的 THF (20ml) 溶液。反应液边时时搅拌边在 25 ~ 35 °C 用超声波照射 1.5 小时后, 在室温搅拌 1.5 小时。向反应液中添加氯化 [1, 1' - 二 (二苯膦基) 二茂铁] 钯 (II) (172mg, 0.211mmol) 后, 用 6 分钟时间添加步骤 (2) 的目的化合物 (737mg, 1.99mmol) 的 THF (25ml) 溶液, 在 27 °C 搅拌 25 分钟、在 51 ~ 56 °C 搅拌 2 小时、在室温搅拌 14 小时。把反应液添加到 1N 盐酸 (150ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (4 : 1 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到褐色固体状 5 - 苄基 - 3 - 苄氧羰基氨基吡啶 - 2 - 酮 542mg (81 %)。

(4) 向氢氧化钠 (60 % 油悬浮液, 77.9mg, 1.95mmol) 的 N, N - 二甲基甲酰胺 (DMF) (2.5ml) 悬浮液中, 在 21 ~ 25 °C 用 6 分钟时间滴加步骤 (3) 的目的化合物 (512mg, 1.53mmol) 的 DMF (5ml) 溶液。反应液在相同温度搅拌 40 分钟后, 在 12 °C 用 1 分钟时间滴加碘

乙酸乙酯 (0.19ml, 1.6mmol)。得到的反应液在 25 ~ 26 °C 搅拌 16 小时后, 添加到 1N 盐酸 (30ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (95 : 5 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色固体状 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) 乙酸乙酯 460mg (72 %)。

(5) 向步骤 (4) 的目的化合物 (438mg, 1.04mmol) 的甲醇 (20ml) 悬浮液中添加 2N 氢氧化钠水溶液 (2.6ml), 在室温搅拌。5 分钟后, 添加 1,4 - 二噁烷 (6ml), 在室温搅拌 2.5 小时。反应液用冰冷却, 添加 1N 盐酸 (20ml), 调成酸性后用氯仿萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 蒸出溶剂, 得到无色固体状标题化合物 401mg (98 %)。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.45-7.10 (m, 11H), 5.13 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.70 (s, 2H)
IR (KBr) 3350, 3000, 2875, 1715, 1650, 1575, 1520 cm⁻¹

参考例 8

N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基·二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] - 2 - 碘乙酰胺的合成

(1) 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 的标题化合物: 15.0g, 68.4mmol) 和三乙胺 (10.0ml, 71.7mmol) 的 THF (340ml) 溶液中添加氯乙酰氯 (5.5ml, 69mmol) 的 THF (30ml) 溶液, 在氮气氛围下在室温搅拌 20 小时。向反应液中添加乙酸乙酯 (400ml) 稀释, 进一步在室温下搅拌 1 小时。过滤除去不溶物, 用乙酸乙酯洗涤。滤液加到 1N 盐酸 (800ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥、萃取液浓缩, 得到无色固体状 N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) - 2 - 氯乙酰胺 20.5g。

(2) 步骤 (1) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物, 20.5g)、2,6 - 二甲基吡啶 (16.0ml, 137mmol) 和二氯甲烷 (150ml) 的混合物中添加三氟甲磺酸 (叔丁基·二甲基甲硅烷基) (23.0ml, 100mmol), 在室温下搅拌 16 小时, 将反应液添加到 1N 盐酸 (600ml)

中,用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法(89:11 己烷-乙酸乙酯)分离精制,得到无色固体状 N-[1-苄基-2-(叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧-3,3,3-三氟丙基]-2-氯乙酰胺 25.2g。

(3)步骤(2)的目的化合物(24.3g,59.3mmol)和碘化钠(26.6g,177mmol)的丙酮(180ml)溶液在室温搅拌18小时。减压蒸出丙酮后,将浓缩物溶解在乙酸乙酯中,并加进水(500ml)中,用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法(83:17 己烷-乙酸乙酯)分离精制,得到无色固体状标题化合物 29.2g(98%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 4.27 (dq, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 14.5, 2.2$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.5, 11.5$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.11 (s, 3H)
IR (KBr) 3280, 2920, 2890, 1650, 1550 cm^{-1}

参考例 9

3-苄氧羰基氨基-6-苯基吡啶-2-酮的合成

(1)乙酰苯(26.3ml,0.225mol)和N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛(100ml,0.753mol)的乙腈(450ml)溶液加热回流14小时。反应液冷却后浓缩,得到黄色半固体。向这种半固体的DMF(350ml)溶液中添加氯基乙酰胺(17.1g,0.204mol)和甲醇钠(23.9g,0.442mol),在100~110℃搅拌5小时。用冰水冷却后加水(1100ml),得到的溶液中加入10%盐酸调至pH5。抽吸过滤析出的固体,风干过夜,得到黄色固体状6-苯基吡啶-2-酮-3-甲腈11.2g(25%)。

(2)步骤(1)的目的化合物(11.1g,56.6mmol)、47%氢溴酸(37ml)和乙酸(80ml)的混合物加热回流12小时。反应混合物冷却至室温后用水(37ml)稀释,添加10%氢氧化钠水溶液调至pH5。抽吸滤取析出的固体,用10%盐酸和水洗涤。向这种固体中添加饱和碳酸氢钠水溶液(400ml)和1N氢氧化钠水溶液(300ml),得到的混合物用氯仿洗涤。在冰冷却下向水层中添加浓盐酸调至pH3~4,抽

吸滤取析出的固体。这种固体用水洗涤后,在 40℃减压干燥 14 小时,得到无色固体状 6-苯基吡啶-2-酮-3-羧酸 6.91g (57%)。

(3) 3-苄氧羰基氨基-6-苯基吡啶-2-酮的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(6.78g, 31.5mmol)在 1,4-二噁烷(175ml)中在三乙胺(5.29ml, 38.0mmol)的存在下用二苯基磷酰叠氮(7.45ml, 34.6mmol)处理,进而与苄醇(6.25ml, 63.0mmol)反应,得到淡黄褐色固体状标题化合物 5.33g (53%)。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 12.18 (brs, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.32-7.51 (m, 8H), 6.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H)
IR (KBr) 3380, 1725, 1640, 1520, 1500 cm⁻¹

参考例 10

(5-苄氧羰基氨基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙酸的合成

(1) 苯甲酰氯(70.3g, 0.500mol)的乙醚(330ml)溶液中,在冰冷却下用 1 小时时间滴加甲酰胺(22.5g, 0.500mol)的乙醇(23.0g, 0.499mol)溶液。在 0℃搅拌 30 分钟后,滤取析出物,用乙醚洗涤,真空干燥,得到无色固体状甲亚氨酸乙酯·盐酸盐 30.1g (55%)。

(2) N-(2,2-二乙氧基乙基)甲脒的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(30.1g, 0.275mol)在乙醇(250ml)溶液中,与氨基乙醛二甲基缩醛(36.6g, 0.275mol)反应,得到含有目的化合物的无色透明油状物 48.9g。

(3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物 48.9g)在乙醇(100ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(55ml, 0.27mol)反应,得到淡黄色油状目的化合物 12.2g。

(4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例 3 同样的方法进行。即,步骤(3)的目的化合物(11.9g, 41.9mmol)在吡啶(80ml)溶液中与碘化锂(14.0g, 105mmol)反应,得到褐色固体状目的化合物 8.19g (76%)。

(5) (5-苄氧羰基氨基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(4)的目的化合物(8.00g, 31.2mmol)在1,4-二噁烷(100ml)溶液中在三乙胺(8.7ml, 62mmol)存在下,与二苯基磷酰叠氮(7.7ml, 34mmol)反应,进而与苄醇(4.8ml, 46mmol)反应,得到无色固体状目的化合物7.97g(71%)。

(6) (5-苄氧羰基氨基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(5)的目的化合物(7.80g, 21.6mmol)在THF(80ml)溶液中用1N盐酸(60ml)处理,得到含有目的化合物的无色固体5.57g。

(7) (5-苄氧羰基氨基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(6)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物5.57g)在2-甲基-2-丙醇(150ml)和水(60ml)的混合溶剂中,在2-甲基-2-丁烯(21ml, 0.20mol)和磷酸二氢钠二水合物(21.8g, 0.140mol)存在下,用次氯酸钠(含量85%, 15.5g, 0.146mol)处理,得到无色结晶状标题化合物4.82g。

mp 216-220°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (s, 2H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1720, 1650, 1605, 1525 cm⁻¹

参考例 11

(5-苄氧羰基氨基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)乙酸的合成

(1) N-(2,2-二乙氧基乙基)乙脒的合成用与参考例2同样的方法进行。即,乙亚氨酸乙酯盐酸盐(25.0g, 0.202mol)在乙醇(150ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(31ml, 0.21mol)反应,得到含有目的化合物的淡绿色油状物44.1g。

(2) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-甲基嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物44.1g)在乙醇(75ml)溶

液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯 (43ml, 0.21mol) 反应, 得到黄色固体状目的化合物 34.1g (从乙亚氨酸乙酯盐酸盐计算的收率 57 %)。

(3) 1 - (2, 2 - 二乙氧基乙基) - 2 - 甲基嘧啶 - 6(1H) - 酮 - 5 - 羧酸的合成用与参考例 3 同样的方法进行。即, 步骤 (2) 的目的化合物 (33.9g, 114mmol) 在吡啶 (170ml) 溶液中, 与碘化锂 (36.6g, 251mmol) 反应, 得到淡褐色固体状目的化合物 14.7g (48 %)。

(4) (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (3) 的目的化合物 (14.3g, 52.9mmol) 在 1, 4 - 二噁烷 (170ml) 溶液中, 在三乙胺 (15.0ml, 107mmol) 存在下, 与二苯基磷酰叠氮 (13.5ml, 60.2mmol) 反应, 进而与苄醇 (8.2ml, 79mmol) 反应, 得到无色固透明油状目的化合物 14.8g (75 %)。

(5) (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (14.6g, 38.9mmol) 在 THF (140ml) 溶液中用 1N 盐酸 (100ml) 处理, 得到含有目的化合物的茶褐色不定形物 12.0g。

(6) (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (5) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 12.0g) 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (250ml) 和水 (110ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (41ml, 0.39mol) 和磷酸二氢钠二水合物 (42.5g, 272mmol) 存在下, 用次氯酸钠 (含量 85 %, 30.2g, 284mmol) 处理, 得到无色固体状标题化合物 10.8g。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8 (brs, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.41 (s, 3H)

IR (KBr) 3600-2200, 1710, 1650, 1605, 1520 cm^{-1}

参考例 12

[5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成

(1) 向邻甲苯酰胺 (13.5g, 0.100mol) 的二氯甲烷 (150ml) 溶

液中添加四氟硼酸三乙基氧鎗的二氯甲烷溶液（1.0M, 106ml, 0.106mol）后，在室温搅拌14小时。减压蒸出2/3的二氯甲烷，向浓缩物中添加乙醚（400ml），在冰冷却下搅拌3小时。滤取析出物，用乙醚洗涤，真空干燥，得到2-甲基苯甲亚氨酸乙酯氢四氟硼酸盐无色固体21.7g（86%）。

（2）向步骤（1）的目的化合物（6.25g, 24.9mmol）的乙醇（30ml）溶液中滴加单乙醇胺（1.80ml, 29.8mmol）之后，在室温搅拌15小时。减压蒸出乙醇，得到的浓缩物添加到1N氢氧化钠水溶液（150ml）中，用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥，减压蒸出溶剂，得到含有N-（2-羟基乙基）-2-甲基苄胺的无色透明油状物5.31g。

（3）1-（2-羟基乙基）-2-（邻甲苯基）嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即，步骤（2）的目的化合物（上述反应得到的粗生成物5.31g）在乙醇（14ml）溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯（6.0ml, 30mmol）反应，得到无色固体状目的化合物4.52g。

（4）步骤（3）的目的化合物（4.13g, 13.7mmol）和2,6-甲基吡啶（2.3ml, 20mmol）的二氯甲烷（50ml）溶液中添加三氟甲磺酸（叔丁基·二甲基甲硅烷基）（4.0ml, 17mmol），在室温搅拌8小时。将反应液加入1N盐酸（150ml）中，用氯仿萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液（150ml）和饱和食盐水洗涤后，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法（氯仿）分离精制，得到无色固体状1-〔2-（叔丁基·二甲基甲硅烷基）氧乙基〕-2-（邻甲苯基）嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯5.70g（100%）。

（5）1-〔2-（叔丁基·二甲基甲硅烷基）氧乙基〕-2-（邻甲苯基）嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即，步骤（4）的目的化合物（11.3g, 27.1mmol）在吡啶（55ml）溶液中与碘化锂（11.6g, 86.7mmol）反应，得到无色固体状目的化合物7.21g（68%）。

（6）1-（叔丁基·二甲基甲硅烷基）氧-2-〔5-苄氧羰基氧基-6-氧代-2-（邻甲苯基）-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙烷的合成用与参考例2同样的方法进行。即，步骤（5）的目的化合物

(6.86g, 17.7mmol) 在 1,4 - 二噁烷 (70ml) 中, 在三乙胺 (4.9ml, 35mmol) 存在下, 与二苯基磷酰叠氮 (4.8ml, 21mmol) 反应, 进而与苄醇 (2.7ml, 26mmol) 反应, 得到淡黄色油状的。目的化合物与苄醇的混合物 5.66g (44 %)。

- 5 (7) 向步骤 (6) 的目的化合物 (与苄醇的混合物, 5.66g, 7.86mmol) 的 THF (40ml) 溶液中添加氟化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 10ml, 10mmol), 在室温搅拌 5 小时。将反应液加到水 (150ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法 (50 : 50 乙酸乙酯 - 己烷) 分离
- 10 精制, 得到无色无定形的 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醇 2.95g (99 %)。

- (8) 步骤 (7) 的目的化合物 (2.83g, 7.46mmol) 与三乙胺 (3.1ml, 22mmol) 的二氯甲烷 (25ml) 溶液中, 在冰冷却下添加三氧化硫 - 吡啶配合物 (3.56g, 22.4mmol) 的二甲基亚砷 (25ml) 溶液, 在 0 °C 搅拌 4 小时。反应液添加到冰冷却的饱和食盐水 (100ml), 用乙酸乙酯萃取。萃取液用 0.5N 盐酸 (100ml) 和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩, 得到无色无定形的 [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛 2.72g (97 %)。
- 15

- (9) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (8) 的目的化合物 (2.60g, 6.89mmol) 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (45ml) 和水 (20ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (7.3ml, 69mmol) 和磷酸二氢钠二水合物 (7.52g, 48.2mmol) 存在下, 用次氯酸钠 (含量 85 %, 5.35g, 50.3mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 2.43g (90 %)。
- 20
- 25

mp 191 - 193 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 8H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)

- 30 IR (KBr) 3600-2200, 1730, 1655, 1605, 1515 cm⁻¹

参考例 13

〔5-苄氧羰基氨基-2-(4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙酸的合成

(1) 4-氯苄甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 对氯苄腈(25.6g, 0.186 mol)在乙醇(250ml)溶液
5 用氯化氢处理, 得到无色结晶状目的化合物36.8g(90%)。

(2) 4-氯-N-(2,2-二乙氧基乙基)苄胺的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(35.6g, 0.162mol)在乙醇(120ml)溶液中, 与氨基乙醛二乙基缩醛(26ml, 0.18mol)
10 反应, 得到含有目的化合物的淡黄色油状物48.3g。

(3) 2-(4-氯苯基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物48.3g)在乙醇(70ml)溶液中, 与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(36ml, 0.18mol)反
15 应, 得到淡黄色油状目的化合物46.3g。

(4) 2-(4-氯苯基)-1-(2,2-二乙氧基乙基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即, 步骤(3)的目的化合物(45.7g, 116mmol)在吡啶(165ml)溶液中与碘化锂(37.2g, 278mmol)反应, 得到淡褐色结晶状目的化合物33.0g(78
20 %)。

(5) 〔5-苄氧羰基氨基-2-(4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(4)的目的化合物(32.2g, 87.8mmol)在1,4-二噁烷(260ml)溶液中, 在三乙胺(24.5ml, 176mmol)存在下, 与二苯基磷酰叠氮(21.5ml, 95.9mmol)反应, 进而与苄醇(12ml, 0.16mol)反应, 得到无色固体状、目的化合物与苄醇的混合物39.3g(85%)。
25

(6) 〔5-苄氧羰基氨基-2-(4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(5)的目的化合物(与苄醇的混合物, 38.7g, 73.9mmol)在THF(250ml)溶液中用1N盐酸(190ml)处理, 得到含有目的化合物的无色固体状混合物36.8g。
30

(7) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(6)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物36.8g)在2-甲基-2-丙醇(460ml)和水(190ml)的混合溶剂中, 在2-甲基-2-丁烯(78ml, 0.74mol)和磷酸二氢钠二水合物(84.2g, 540mmol)存在下, 用次氯酸钠(含量80%, 58.5g, 517mmol)处理, 得到无色结晶状标题化合物26.6g。

mp 220-224°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.29 (brs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3320, 1725, 1665, 1610, 1515 cm⁻¹

15 参考例 14

[5-苄氧羰基氨基-2-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

(1) 4-甲氧基苄甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 茴香腈(25.6g, 0.199mol)在乙醇(250ml)溶液中使用氯化氢处理, 得到淡红色结晶状目的化合物40.5g(94%)。

(2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-甲氧基苄脒的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(38.8g, 0.180mol)在乙醇(130ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(29ml, 0.20mol)反应, 得到含有目的化合物的无色透明油状物60.2g。

(3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物60.2g)在乙醇(70ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(40.5ml, 0.200mol)反应, 得到淡黄色油状目的化合物33.6g。

(4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-甲氧基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即, 步骤(3)的目的化合物(33.0g, 84.5mmol)在吡啶(120ml)溶液

中与碘化锂 (27.1g, 202mmol) 反应, 得到无色结晶状目的化合物 25.1g (82 %)。

(5) [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (24.6g, 67.9mmol) 在 1,4 - 二噁烷 (200ml) 溶液中, 在三乙胺 (19ml, 0.14mol) 存在下, 与二苯基磷酰叠氮 (16.8ml, 74.9mmol) 反应, 进而与苄醇 (9.1ml, 88mmol) 反应, 得到无色结晶状目的化合物 18.8g (59 %)。

(6) [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (5) 的目的化合物 (18.1g, 38.7mmol) 在 THF (130ml) 溶液中用 1N 盐酸 (100ml) 处理, 得到含有目的化合物的无色固体状混合物 16.5g。

(7) [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (6) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 16.5g) 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (240ml) 和水 (100ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (41ml, 0.39mol) 和磷酸二氢钠二水合物 (44.1g, 283mmol) 存在下, 用次氯酸钠 (含量 85 %, 28.8g, 271mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 14.4g。

mp 195-200°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (brs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1660, 1600 cm⁻¹

参考例 15

[5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成

(1) 4 - 硝基苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 4 - 硝基苄腈 (26.5g, 0.179mol) 在乙醇 (250ml) 溶液中用氯化氢处理, 得到无色结晶状目的化合物 35.7g (86 %)。

(2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-硝基苄脒的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(34.7g, 0.150mol)在乙醇(120ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(24ml, 0.17mol)反应,得到含有目的化合物的淡黄色固体42.4g。

5 (3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-硝基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物42.4g)在乙醇(65ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(34ml, 0.17mol)反应,得到淡黄色结晶状目的化合物49.0g。

10 (4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-硝基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即,步骤(3)的目的化合物(48.1g, 0.119mol)在吡啶(160ml)溶液中与碘化锂(38.1g, 0.285mol)反应,得到无色结晶状目的化合物26.7g(59%)。

15 (5) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(4)的目的化合物(26.2g, 69.4mmol)在1,4-二噁烷(220ml)溶液中,在三乙胺(19ml, 0.14mol)存在下,与二苯基磷酰叠氮(17.9ml, 79.8mmol)反应,进而与苄醇(10.5ml, 0.101mol)反应,得到淡黄色结晶状目的化合物24.5g(73%)。

20 (6) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(5)的目的化合物(24.0g, 49.7mmol)在THF(185ml)溶液中用1N盐酸(140ml)处理,得到淡黄色结晶状目的化合物20.4g(100%)。

25 (7) [5-苄氧羰基氨基-2-(4-硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(6)的目的化合物(20.2g, 49.5mmol)在2-甲基-2-丙醇(310ml)和水(130ml)的混合溶剂中,在2-甲基-2-丁烯(52ml, 0.49mol)和磷酸二氢钠二水合物(56.4g, 362mmol)存在下,用次氯酸钠(含量85%, 36.9g, 347mmol)处理,得到无色结晶状标题化合物20.3g(97%)。

mp 240-243°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H),

5 4.53 (s, 2H)

IR (KBr) 3650-2800, 1720, 1670, 1610, 1530, 1505 cm⁻¹

参考例 16

〔5-苄氧羰基氨基-2-(3,5-二硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙酸的合成

(1) 3,5-二硝基苯甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 3,5-二硝基苄腈(25.2g, 0.130mol)在乙醇(250ml)溶液中用氯化氢处理, 得到淡褐色结晶状目的化合物34.5g(96%)。

15 (2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-3,5-二硝基苄腈的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(34.4g, 0.125mol)在乙醇(130ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(24ml, 0.17mol)反应, 得到含有目的化合物的红褐色固体46.8g。

20 (3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(3,5-二硝基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物46.8g)在乙醇(65ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(34ml, 0.17mol)反应, 得到无色结晶状目的化合物37.3g。

25 (4) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(3,5-二硝基苯基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即, 步骤(3)的目的化合物(36.7g, 81.5mmol)在吡啶(120ml)溶液中与碘化锂(26.2g, 0.196mol)反应, 得到褐色结晶状目的化合物22.6g(66%)。

30 (5)〔5-苄氧羰基氨基-2-(3,5-二硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基〕乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(4)的目的化合物(22.2g, 52.6mmol)在1,4-二噁烷(200ml)溶液中, 在三乙胺(14.5ml, 0.104mol)存在

下,与二苯基磷酰叠氮(14.2ml,63.3mmol)反应,进而与苄醇(8.2ml,79mmol)反应,得到褐色油状的、目的化合物与苄醇的混合物5.38g(17%)。

(6) [5-苄氧羰基氨基-2-(3,5-二硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(5)的目的化合物(与苄醇的混合物,5.37g,8.86mmol)在THF(110ml)溶液中用2N盐酸(80ml)处理,得到含有目的化合物的黑油油状物5.55g。

(7) [5-苄氧羰基氨基-2-(3,5-二硝基苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(6)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物5.55g)在2-甲基-2-丙醇(60ml)和水(25ml)的混合溶剂中,在2-甲基-2-丁烯(9.4ml,89mmol)和磷酸二氢钠二水合物(9.68g,62.0mmol)存在下,用次氯酸钠(含量85%,6.88g,64.7mmol)处理,得到褐色固体状标题化合物与二乙醚的混合物3.94g。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.5 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.59 (s, 2H)

IR (KBr) 3320, 3070, 1715, 1660, 1505 cm^{-1}

参考例 17

[5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(3-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

(1) 氯仿(100ml)与乙醇(200ml)的混合液中在冰冷却下用1小时时间滴加乙酰氯(190ml,2.67mol)。在0℃搅拌30分钟后,用1.5小时时间滴加3-氟基吡啶(25.5g,245mmol)的氯仿(300ml)溶液。在室温搅拌17小时后,滤取析出物,用氯仿洗涤,真空干燥,得到无色结晶状3-吡啶甲亚氨酸乙酯盐酸盐50.5g(92%)。

(2) 步骤(1)的目的化合物(50.0g,0.224mol)的乙醇(200ml)溶液在冰冷却下添加氨基乙醛二乙基缩醛(37ml,0.25mol)和三乙胺(35ml,0.25mol)之后,在室温搅拌5小时,减压蒸出乙醇,得到

浓缩物添加到 1N 氢氧化钠水溶液 (600ml) 中, 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到 N - (2, 2 - 二乙氧基乙基) - 3 - 吡啶甲脒的黄色油状物 55.0g。

(3) 1 - (2, 2 - 二乙氧基乙基) - 2 - (3 - 吡啶基) 嘧啶 - 6(1H) - 酮 - 5 - 羧酸乙酯的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (2) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 55.0g) 在乙醇 (100ml) 溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯 (51ml, 0.25mol) 反应, 得到无色结晶状目的化合物 53.0g。

(4) 1 - (2, 2 - 二乙氧基乙基) - 2 - (3 - 吡啶基) 嘧啶 - 6(1H) - 酮 - 5 - 羧酸的合成用与参考例 3 同样的方法进行。即, 步骤 (3) 的目的化合物 (50.2g, 139mmol) 在吡啶 (200ml) 溶液中与碘化锂 (43.1g, 322mmol) 反应, 得到茶褐色固体状目的化合物 33.0g (66 %)。

(5) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (32.5g, 97.5mmol) 在 1, 4 - 二噁烷 (250ml) 溶液中, 在三乙胺 (27ml, 0.19mol) 存在下, 与二苯基磷酸叠氮 (26ml, 0.12mol) 反应, 进而与苄醇 (15ml, 0.14mol) 反应, 得到无色结晶状目的化合物 30.8g (72 %)。

(6) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (5) 的目的化合物 (29.9g, 68.2mmol) 在 THF (250ml) 溶液中用 1N 盐酸 (180ml) 处理, 得到含有目的化合物的褐色固体 25.4g。

(7) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (6) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物, 25.4g) 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (430ml) 和水 (180ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (72ml, 0.68mol) 和磷酸二氢钠二水合物 (74.5g, 478mmol) 存在下, 用次氯酸钠 (含量 85 %, 53.0g, 498mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 17.4g。

mp 189-190°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (dd,

$J = 4.9, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.56 (dd, $J = 7.9, 4.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.57 (s, 2H)

5 IR (KBr) 3380, 1720, 1660, 1600, 1510 cm^{-1}

参考例 18

[5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

10 (1) 向4-氟基吡啶(23.9g, 0.230mol)的甲醇(200ml)溶液中添加甲醇钠的甲醇溶液(5.0M, 5.0ml, 25mmol)之后, 在室温搅拌7小时。添加乙酸(1.5ml, 26mmol)使反应中止后, 在冰冷却下, 添加氨基乙醛二乙基缩醛(38ml, 0.26mmol), 在室温搅拌14小时。减压蒸出甲醇, 得到的浓缩物添加到0.5N氢氧化钠水溶液(500ml)中,
15 用氯仿萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到含有N-(2,2-二乙氧基乙基)-4-吡啶甲脒的无色固体80.6g。

(2) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-吡啶基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(1)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物80.6g)在乙醇
20 (100ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(52ml, 0.26mol)反应, 得到无色结晶状目的化合物54.9g。

(3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(4-吡啶基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸的合成用与参考例3同样的方法进行。即, 步骤(2)的目的化合物(56.7g, 179mmol)在吡啶(220ml)溶液中与碘化锂(57.5g, 430mmol)反应, 得到淡红褐色结晶状目的化合物32.1g
25 (54%)。

(4) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 步骤(3)的目的化合物(30.8g, 92.4mmol)在1,4-二噁烷(230ml)溶液中存在下与二苯基磷酸叠氮(24ml, 0.11mol)反应, 进而与苄醇(14ml, 0.14mol)反应, 得到无色结晶状目的化合物28.4g (70%)。
30

(5) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙醛的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(4)的目的化合物(27.7g, 63.2mmol)在THF(250ml)溶液中用1N盐酸(180ml)处理,得到含有目的化合物的无色固体24.7g。

- 5 (6) [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(4-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(5)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物24.7g)在2-甲基-2-丙醇(400ml)和水(170ml)的混合溶剂中,在2-甲基-2-丁烯(67ml, 0.63mol)和磷酸二氢钠二水合物(69.0g, 442mmol)存在下,用次氯酸钠(含量85%, 49.1g, 461mmol)处理,得到黄色结晶状标题化合物21.7g。

mp 216 - 219 °C

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.3 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.55 (s, 2H)

IR (KBr) 3370, 3260, 1725, 1665, 1595, 1525 cm⁻¹

参考例 19

- 20 [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(4-噻吩基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸的合成

(1) 2-噻吩甲亚氨酸乙酯盐酸盐的合成用与参考例2同样的方法进行。即, 2-噻吩甲腈(25.2g, 0.231mol)在乙醇(250ml)溶液中用氯化氢处理,得到无色结晶状目的化合物16.3g(37%)。

- 25 (2) N-(2,2-二乙氧基乙基)-2-噻吩甲脒的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(16.1g, 84.0mmol)在乙醇(65ml)溶液中与氨基乙醛二乙基缩醛(13.5ml, 92.8mmol)反应,得到含有目的化合物的无色透明油状物30.4g。

- 30 (3) 1-(2,2-二乙氧基乙基)-2-(2-噻吩基)嘧啶-6(1H)-酮-5-羧酸乙酯的合成用与参考例2同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(上述反应得到的粗生成物30.4g)在乙醇(40ml)溶液中与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(19ml, 94mmol)反应,

得到淡黄色固体状目的化合物 18.1g。

(4) 1 - (2,2 - 二乙氧基乙基) - 2 - (2 - 噻吩基) 嘧啶 - 6(1H) - 酮 - 5 - 羧酸的合成用与参考例 3 同样的方法进行。即, 步骤 (3) 的目的化合物 (17.7g, 48.3mmol) 在吡啶 (65ml) 溶液中与碘化锂 (15.5g, 116mmol) 反应, 得到淡褐色结晶状目的化合物 12.2g (75%)。

(5) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛二乙基缩醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (11.7g, 34.6mmol) 在 1, 4 - 二噁烷 (100ml) 溶液中, 在三乙胺 (9.5ml, 68mmol) 存在下, 与二苯基磷酸叠氮 (8.5ml, 38mmol) 反应, 进而与苄醇 (4.5ml, 43mmol) 反应, 得到淡黄色油状的、目的化合物与苄醇的混合物 13.9g (83%)。

(6) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙醛的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (5) 的目的化合物 (与苄醇的混合物, 13.7g, 28.3mmol) 在 THF (100ml) 溶液中用 1N 盐酸 (75ml) 处理, 得到含有目的化合物的淡黄色油状混合物 11.8g。

(7) [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸的合成用与参考例 2 同样的方法进行。即, 步骤 (6) 的目的化合物 (上述反应得到的粗生成物 11.8g) 在 2 - 甲基 - 2 - 丙醇 (175ml) 和水 (75ml) 的混合溶剂中, 在 2 - 甲基 - 2 - 丁烯 (30ml, 0.28mol) 和磷酸二氢钠二水合物 (32.2g, 206mmol) 存在下, 用次氯酸钠 (含量 80%, 22.4g, 198mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物 10.4g。

mp 151-152°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.44 (brs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.86 (s, 2H)

IR (KBr) 3600-2200, 1730, 1650, 1600, 1530, 1500 cm⁻¹

实施例 1

2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 5 (1) (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙酸 (参考例 2 标题化合物, 8.57g, 22.6mmol) 和 3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物, 5.91g, 27.0mmol) 的 DMF (75ml) 溶液中添加 WSCI 的盐酸盐 (5.20g, 27.2mmol) 和 HOBT (6.10g, 45.1mmol), 在室温搅拌 16 小时。将
10 反应液添加到 0.5N 盐酸 (500ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (83 : 17 氯仿 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色结晶状 2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基丙
15 基) 乙酰胺 11.4g (87 %)。

mp 198-202°C

- ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08-7.54 (m, 15H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.41 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.07 (m,
20 1H), 3.90(m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.1, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3430, 3370, 3260, 3080, 1705, 1660, 1600, 1520 cm⁻¹

- (2) 向上述羟基化合物 (2.00g, 3.44mmol) 的二甲基亚砜
25 (DMSO) (15ml) 和甲苯 (15ml) 溶液中添加 WSCI 的盐酸盐 (6.60g, 34.4mmol) 和二氯乙酸 (1.1ml, 13mmol), 在室温下搅拌 2.5 小时。反应液添加到 1N 盐酸 (150ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (83 : 17 氯仿 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得
30 到无色结晶状标题化合物 1.29g (65 %)。此物用氯仿 - 己烷 (1 : 1) 重结晶, 得到无色结晶 858mg。

mp 186 - 188 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.40 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.30-7.42 (m, 7 H), 7.10-7.22 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 3H), 3.12 (dd, $J = 14.1, 2.1$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.1, 11.4$ Hz, 1H)

5 IR (KBr) 3280, 1725, 1650, 1600, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 579 (MH^+)

实施例 2

2 - (5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苄基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基)
10 - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 1 的标题化合物 (734mg, 1.27mmol) 的乙醇 (20ml) 和 THF (20ml) 混合溶液中添加 1N 盐酸 (0.2ml) 之后, 在氮气氛围下添加 10 % Pd/C (270mg), 在氢气氛围下在室温搅拌 6 小时。过滤除去 Pd/C, 用乙醇洗涤, 滤液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (91:9 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到淡黄色结晶状标题化合物 466mg (83 %)。
15 此物用氯仿 - 己烷 (3:1) 重结晶, 得到无色结晶 343mg。

mp 208-211 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09-7.35 (m, 10H), 4.18-4.36 (m, 3H), 3.12 (dd, $J = 14.1, 2.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H)

20 IR (KBr) 3420, 3260, 3050, 1645, 1610, 1540, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 445 (MH^+)

实施例 3

25 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苄基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苄基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即 [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苄基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 3 标题化合物, 与苄醇的混合物, 1.90g, 4.48mmol)

在 DMF (15ml) 中用 3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物, 1.00g, 4.56mmol)、 WSCI 的盐酸盐 (1.03g, 5.37mmol) 和 HOBT (1.21g, 8.95mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 2.49g (93 %)。

5

mp 242-245°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 4H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.2Hz, 1H), 7.16-7.24 (m, 5H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H)

10

IR (KBr) 3410, 3250, 1705, 1660, 1600, 1525 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (2.08g, 3.48mmol) 在 DMSO (15ml) 和甲苯 (15ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (6.67g, 34.8mmol) 和二氯乙酸 (1.1ml, 13mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 1.26g (61 %)。

15

mp 103-107°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 7H), 7.08-7.21 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

20

IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 597 (MH⁺)

25

实施例 4

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 3 标题化合物 (705mg, 1.18mmol) 在乙醇 (20ml)、 THF (20ml) 和 1N 盐酸 (0.2ml) 混合溶剂中, 在 10 % Pd/C (250mg) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡黄色结晶状标题化合物 217mg (40 %)。

30

mp 133-135°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.30 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H),
7.28 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 5H), 7.09 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.35 (d, J
= 16.4 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H),

5 2.60 (dd, J= 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3270, 1645, 1615, 1545, 1500 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 463 (MH⁺)

实施例 5

10 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1,6 -
二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)
乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) -
1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟
15 基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧
羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基]
乙酸 (参考例 4 标题化合物, 3.00g, 7.63mmol) 在 DMF (25ml) 中
用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合
物, 1.76g, 8.03mmol), WSCI 的盐酸盐 (1.76g, 9.18mmol) 和 HOBT
20 (2.06g, 15.2mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 4.23g (93 %)。

mp 232-234°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J =
8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33
25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 5H), 7.11
(dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H),
4.43 (d, J= 16.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H),
3.91 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.2,
10.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)

IR (KBr) 3370, 3260, 1705, 1660, 1600, 1525, 1500 cm⁻¹

30

(2) 上述羟基化合物 (3.00g, 5.05mmol) 在 DMSO (25ml)
和甲苯 (25ml) 混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (9.67g, 50.4mmol) 和

二氯乙酸 (1.6ml, 19mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 2.34g (78 %)。

mp 173-175°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.13-7.22 (m, 9H), 5.18 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.22-4.33 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)

IR (KBr) 3300, 1725, 1655, 1605, 1520, 1500 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 593 (MH⁺)

实施例 6

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (对甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 5 标题化合物 (500mg, 0.844mmol) 的甲醇 (20ml) 和甲酸 (1.0ml) 混合溶液中在氮气氛围下添加 10 % Pd/C (199mg), 在室温搅拌 14 小时。过滤除去 Pd/C, 用乙醇洗涤。滤液的浓缩液添加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤, 减压蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (95:5 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到无色结晶状标题化合物 235mg (61 %)。此物用氯仿重结晶, 得到无色结晶 152mg。

mp 200-203°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.31 (s, 1H), 7.09-7.22 (m, 9H), 4.36 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)

IR (KBr) 3410, 3290, 1640, 1620, 1550 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 459 (MH⁺)

实施例 7

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)

乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 5 标题化合物, 3.00g, 7.63mmol) 在 DMF (25ml) 中用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物, 1.76g, 8.03mmol), WSCI 的盐酸盐 (1.76g, 9.18mmol) 和 HOBT (2.06g, 15.2mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 4.54g (100 %)。

mp 235-237°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.4Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.91 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)
IR (KBr) 3450, 3360, 3280, 3090, 2950, 1705, 1660, 1600, 1555, 1520 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (3.00g, 5.05mmol) 在 DMSO (25ml) 和甲苯 (25ml) 混合溶液用 WSCI 的盐酸盐 (9.67g, 50.4mmol) 和二氯乙酸 (1.6ml, 19mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 2.24g (75 %)。

mp 128-132°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31-7.37 (m, 2 H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 6H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 11.2, 2.2 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)
IR (KBr) 3300, 2960, 1690, 1660, 1615, 1515 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 593 (MH⁺)

实施例 8

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺
5 的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 7 标题化合物 (1.28g, 2.16mmol) 的乙醇 (20ml)、THF (20ml) 和 1N 盐酸 (0.4ml) 混合溶液中, 在 10 % Pd/C (460mg) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡黄色结晶状标题化合物 330mg (33 %)。

10

mp 177-181°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10-7.21 (m, 6H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.21 ((dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

15

IR (KBr) 3410, 3360, 1650, 1615, 1540, 1520 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 459 (MH⁺)

实施例 9

20 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - [N - (苄基) 氨基甲酰] 丙基] 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2(R) - 羟基 - 3 - [N - (苄基) 氨基甲酰] 丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 3 标题化合物, 与苄醇的混合物, 380mg, 0.897mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 溶液中, 用 N - [4(S) - 氨基 - 2, 2 - 二氟 - 3(R) - 羟基 - 5 - 苯基戊酰基]
25 苄胺 (参考例 6 标题化合物 300mg, 0.897mmol)、HOBt (242mg, 1.79mmol) 和 WSCI 的盐酸盐 (206mg, 1.08mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 590mg (92 %)。
30

mp 223-224°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.55-7.17 (m, 19H), 6.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.50-3.80 (m, 6H), 2.82-2.49 (m, 2H)

5 IR (KBr) 3400, 3280, 1720, 1650, 1605, 1525, 1500 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (390mg, 0.550mmol) 在 DMSO (3ml) 和甲苯 (3ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (1.09g, 5.69mmol) 和二氯乙酸 (0.176g, 2.13mmol) 处理, 得到无色固体状标题化合物
10 262mg (67%)。

mp 185-186°C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 8.43 (s, 1H), 7.47-7.12 (m, 19 H), 5.18 (s, 2H), 4.52-4.24 (m, 6H), 3.14 (dd, J = 14.3, 3.9 Hz, 1H), 2.59 (dd, J= 14.3, 9.7 Hz, 1H)

15 IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1520 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 712 (MH⁺)

实施例 10

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 氟苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 -
20 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3,3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - [N - (苄基) 氨基甲酰] 丙基] 乙酰胺的合成

实施例 9 标题化合物 (150mg, 0.210mmol) 的 THF (5ml) 和甲醇 (3ml) 混合溶液中, 在氮气氛围下添加 10% Pd/C (60mg) 和甲酸 (0.3ml), 搅拌 48 小时。过滤除去催化剂, 有 THF 洗涤。滤液浓
25 缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (90:10 氯仿 - 甲醇)、进而用制备 TLC (90:10 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到淡黄色固体状标题化合物 20.0mg (16%)。

mp 90-91°C

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.47 (s, 1H), 7.38-6.96 (m, 14H), 5.24 (m, 1H), 4.57-4.22 (m, 4H), 3.50-3.23 (m, 1H), 3.00-2.77 (m, 1H), 1.59 (brs, 2H)

IR (KBr) 3300, 3050, 2920, 1750, 1650, 1605, 1540, 1510 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 578 (MH⁺)

实施例 11

2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺
5 的合成

(1) 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) 乙酸 (参考例
10 7 标题化合物 380mg, 0.968mmol) 在 DMF (10ml) 中用 3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物, 249mg, 1.14mmol), WSCI 的盐酸盐 (277mg, 1.45mmol) 和 HOBT (158mg, 1.17mmol) 处理, 得到微黄色固体状目的化合物 428mg (74 %)。

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H),
15 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.08 (m, 15H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.56, 4.39 (AB-q, J = 15.7 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 14.0, 10.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1650, 1590, 1510 cm⁻¹

20

(2) 上述羟基化合物 (407mg, 0.686mmol) 在 DMSO (5.2ml) 和甲苯 (10ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (1.31g, 6.83mmol) 和二氯乙酸 (0.23ml, 2.8mmol) 处理, 得到无色固体状标题化合物 118mg (29 %)。

25

mp 127-130°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41-7.08 (m, 15H), 6.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59, 4.38 (AB-q, J = 15.7 Hz, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.11 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H)

30

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 592 (MH⁺)

实施例 12

2 - (3 - 氨基 - 5 - 苄基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基)
- N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 11 的标题化合物
5 (78.6mg, 0.133mmol) 的 1,4 - 二噁烷 (2ml) 和 1N 盐酸 (0.4ml)
混合溶液中, 在 10 % Pd/C (22.9mg) 存在下, 在氢气氛围下反应,
得到淡黄色固体状标题化合物 39.0mg (64 %)。

mp 77-81°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.35-7.07 (m, 12H), 4.52, 4.27 (AB-
10 q, J = 15.4 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.11 (dd, J =
13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.8, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3250, 1650, 1580, 1530 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 458 (MH⁺)

15 实施例 13

2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1,2 - 二氢 - 1
- 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺
的合成

(1) 向 3 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 苯基吡啶 - 2 - 酮 (参考例 9 标
20 题化合物, 3.20g, 10.0mmol) 的 DMF (90ml) 悬浮液中添加氢氧化钠
(60 % 油悬浮液, 462mg, 11.6mmol), 在室温下搅拌 20 分钟。向其
中添加 N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 · 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3
- 三氟丙基] - 2 - 碘乙酰胺 (参考例 8 标题化合物, 5.77g,
11.5mmol), 在室温搅拌 13 小时。向反应液中添加 2N 盐酸 (100ml)
25 后, 将其混合液添加到 2N 盐酸 (200ml) 后, 用乙酸乙酯萃取。萃取
液用水和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。得到的残
渣用硅胶柱色谱法 (99:1 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色
无定形的 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1,2 - 二氢
- 1 - 吡啶基) - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 · 二甲基甲硅烷基)
30 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] 乙酰胺 2.49g (36 %)。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H),
7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.32-7.41 (m, 5H), 7.30

(d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 14.9, 2.4$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 14.9, 11.2$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)
 IR (KBr) 3400, 2920, 1720, 1670, 1640, 1600, 1510 cm^{-1}

(2) 向步骤(1)的目的化合物(2.00g, 2.88mmol)的 THF (15ml)溶液中添加氟化四丁铵的 THF 溶液(1.0M, 3.5ml, 3.5mmol), 在室温搅拌5小时。把反应液添加到水(100ml)中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。得到的残渣用硅胶柱色谱法(98:2 氯仿-甲醇)分离精制, 得到无色固体状 2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢-1-吡啶基)-N-[1-苄基-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]乙酰胺 1.30g (78%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.38 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 2.90 (dd, $J = 14.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 14.2, 10.5$ Hz, 1H)
 IR (KBr) 3350, 3270, 1720, 1660, 1640, 1590, 1555, 1515 cm^{-1}

(3) 上述羟基化合物(1.20g, 2.07mmol)在 DMSO (10ml)和甲苯(10ml)混合溶液中使用 WSCI 的盐酸盐(3.97g, 20.7mmol)和二氯乙酸(0.65ml, 7.9mmol)处理, 得到无色结晶状标题化合物 290mg (24%)。

mp 178-181°C

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 7H), 7.13-7.23 (m, 7H), 6.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 1H),

3.11 (dd, $J = 14.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 1720, 1665, 1640, 1600, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 578 (MH^+)

5 实施例 14

2 - (3 - 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 13 标题化合物 (79.5mg, 0.138mmol) 在乙醇 (5ml) 溶液中, 在 10 % Pd/C (20mg) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡褐色结晶状标题化合物 40mg (65 %)。

mp 197-200°C

15 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O} + \text{TFA-d}_4$) δ 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.17-7.27 (m, 7H), 6.25(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.39 (AB-q, $J = 16.7$ Hz, 2H), 4.27 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 13.9, 2.5$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.9, 11.5$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1655, 1625, 1585, 1510 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 444 (MH^+)

20 实施例 15

2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

25 (1) 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 碘 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 - 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 13 同样的方法进行。即, 3 - 苄氧羰基氨基 - 5 - 碘吡啶 - 2 - 酮 (参考例 7 的中间体, 7.40g, 20.0mmol) 在 DMF (170ml) 中用氢化钠 (60 % 油中, 924mg, 23.1mmol) 处理, 进而用 N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 - 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] - 2 - 碘乙酰胺 (参考例 8 标题化合物, 11.0g, 21.9mmol) 处理, 得到淡褐色无定形目的化合物 13.2g, (88 %)。

30

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.53 (AB-q, J = 15.8 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.5, 2.1 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3350, 2920, 1720, 1665, 1630, 1585, 1505 cm⁻¹

10 (2) 步骤(1)的目的化合物(5.22g, 7.02mmol)、THF(15ml)、四(三苯膦)钯(1.62g, 1.40mmol)、苯基硼酸(1.71g, 14.0mmol)的乙醇(40ml)溶液和碳酸钠水溶液(2M, 40ml)的混合液在90℃搅拌4小时。将反应液添加到水(100ml)中,用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥,减压浓缩。得到的残渣用

15 硅胶柱色谱法(75:25己烷-乙酸乙酯)分离精制,得到淡褐色无定形2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-5-苯基-1,2-二氢-1-吡啶基)-N-[1-苄基-2-(叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧-3,3,3-三氟丙基]乙酰胺4.62g(95%)。

20 ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m, 6H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 14.5, 2.3 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 14.5, 11.2 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H),

25 0.23 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3400, 2900, 1720, 1640, 1585, 1510 cm⁻¹

(3) 2-(3-苄氧羰基氨基-2-氧代-5-苯基-1,2-二氢-1-吡啶基)-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-羟基丙基)

30 乙酰胺的合成用与实施例13同样的方法进行。即,步骤(2)的目的化合物(4.18g, 6.02mmol)在THF(30ml)中用氟化四丁铵(7.3mmol)处理,得到淡褐色固体状目的化合物3.37g(97%)。

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H),
 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.42-7.48 (m,
 6H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 4H),
 7.16 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.68 (d, J =
 15.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (m, 1H),
 2.97 (dd, J = 13.9, 2.6 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 13.9, 10.5 Hz, 1H)
 IR (KBr) 3370, 3280, 3050, 2910, 1720, 1650, 1590, 1560, 1515 cm⁻¹

(4) 上述羟基化合物 (2.65g, 4.57mmol) 在 DMSO (25ml)
 和甲苯 (25ml) 混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (4.38g, 22.8mmol) 和
 二氯乙酸 (0.19ml, 2.3mmol) 处理, 得到淡褐色结晶状标题化合物 2.08g
 (79%)。

mp 147-151°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 8.17 (s, 1H), 7.34-7.50 (m, 10H),
 7.18-7.24 (m, 4H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 6.9 Hz,
 1H), 5.20 (s, 2H), 4.72 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 15.7 Hz,
 1H), 4.27 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.6, 2.6 Hz,
 1H), 2.65 (dd, J = 13.6, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3440, 3370, 3300, 1725, 1660, 1650, 1605, 1550, 1510 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 578 (MH⁺)

实施例 16

2 - (3 - 氨基 - 2 - 氧代 - 5 - 苯基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基)
 - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 15 标题化合物 (878mg,
 1.52mmol) 在乙醇 (25ml) 的 1N 盐酸 (0.2ml) 混合溶剂中, 在 10%
 Pd/C (323mg) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色结晶状标题化
 合物 451mg (67%)。

mp 211-213°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.38-7.47 (m, 4H), 7.32 (t, J = 7.2
 Hz, 1H), 7.17-7.27 (m, 4H), 7.09 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H),

6.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 13.6, 2.5$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.6, 11.5$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1665, 1635, 1580, 1535 cm^{-1}

5

MS (CI, positive) m/z 444 (MH^+)

实施例 17

2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 (1) 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 13 同样的方法进行。即, 3 - 苄氧羰基氨基吡啶 - 2 - 酮 (参考例 7 中间体, 2.00g, 8.19mmol) 在 DMF (75ml) 中用氢化钠 (60 % 油中, 365mg, 9.13mmol) 处理, 15 进而用 N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] - 2 - 碘乙酰胺 (参考例 8 标题化合物, 4.50g, 8.97mmol) 处理, 得到无色无定形目的化合物 4.84g (96 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.11 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.54 (AB-q, $J = 15.7$ Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 14.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 14.5, 11.3$ Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

25

IR (KBr) 3370, 2920, 2850, 1720, 1670, 1645, 1590, 1510 cm^{-1}

(2) 2 - (3 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与参考例 13 同样的方法进行。即, 步骤 (1) 的目的化合物 (4.46g, 7.22mmol) 在 THF (35ml) 中用氟化四丁铵 (8.7mmol) 处理, 得到无色固体状目的化合物 3.55g (98 %)

30

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H),
7.81 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J
= 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.1 Hz, 2H),
7.22 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.05 (dd, J =
6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H),
5.17 (s, 2H), 4.56 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 15.7 Hz, 1H),
4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 2.77
(dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3280, 1720, 1665, 1645, 1595, 1555, 1510 cm⁻¹

(3) 上述羟基化合物 (1.53g, 3.04mmol) 在 DMSO (15ml) 和甲苯 (15ml) 混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (3.50g, 18.3mmol) 和二氯乙酸 (0.15ml, 1.8mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 1.21g (79%)。

mp 113-117°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 7.80 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H),
7.37-7.43 (m, 4H), 7.34 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.20-7.26 (m, 4H), 7.16
(t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 7.1
Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 15.7
Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz,
1H), 2.65 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3290, 1720, 1660, 1645, 1600, 1505 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 502 (MH⁺)

25 实施例 18

2 - (3 - 氨基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 17 的标题化合物 (620mg, 1.24mmol) 在乙醇 (25ml) 和 1N 盐酸 (0.2ml) 混合溶剂中, 在 10% Pd/C (386mg) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色结晶状标题化合物 181mg (40%)。

mp 106-112°C

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆ +D₂O) δ 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.17-7.24 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.7, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1655, 1630, 1565 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 368 (MH⁺)

10 实施例 19

2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基)
- N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成
15 成用与实施例 1 同样的方法进行。即, (5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙酸 (参考例 10 标题化合物, 1.20g, 3.96mmol) 在 DMF (15ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物, 911mg, 4.16mmol), WSCI 的盐酸盐 (912mg, 4.76mmol) 和 HOBt (1.07g, 7.92mmol) 处理,
20 得到无色结晶状目的化合物 1.85g (93 %)。

mp 200-203°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 2.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.1, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1660, 1610, 1520 cm⁻¹

30 (2) 上述羟基化合物 (1.30g, 2.58mmol) 在 DMSO (12ml) 和甲苯 (12ml) 的混合溶液中, 用 WSCI 的盐酸盐 (2.46g, 12.8mmol) 和二氯乙酸 (0.43ml, 5.2mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物

722mg (56 %) .

mp 132-134°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 4H), 7.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.8, 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.8, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 1655, 1615, 1520 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 503 (MH⁺)

实施例 20

2 - (5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 6 同样的方法合成. 即, 实施例 19 标题化合物 (385mg, 0.766mmol) 在甲醇 (6ml) 溶液中, 用甲酸 (0.3ml) 和 10 % Pd/C (165mg) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 100mg (35 %) .

mp 129-131°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.28 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.7, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.7, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3430, 3270, 3060, 1680, 1650, 1610, 1550 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 369 (MH⁺)

实施例 21

2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行. 即, (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - 甲基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙酸 (参考例 11

标题化合物, 3.00g, 9.45mmol) 在 DMF (30ml) 溶液中用 3-氨基-1,1,1-三氟-4-苄基-2-丁醇(参考例1标题化合物 2.17g, 9.90mmol)、WSCI 的盐酸盐(2.17g, 11.3mmol) 和 HOBT (2.56g, 18.9mmol) 处理, 得到无色固体状目的化合物 4.44g (91%)。

5

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.73 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.8, 2.7$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.8, 11.2$ Hz, 1H), 1.99 (s, 3H)

10

IR (KBr) 3380, 3280, 1725, 1665, 1615, 1515 cm^{-1}

(2) 上述羟基化合物 (3.00g, 5.79mmol) 在 DMSO (25ml) 和甲苯 (25ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (5.55g, 28.9mmol) 和二氯乙酸 (1.0ml, 12mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 2.45g (82%)。

15

mp 115-118°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.14 (s, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 7.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 4H), 7.16 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.79 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.5, 12.1$ Hz, 1H), 1.87 (s, 3H)

20

IR (KBr) 3300, 1690, 1645, 1610, 1525 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 517 (MH^+)

25

实施例 22

2-(5-氨基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基)-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-氧代丙基)乙酰胺的合成

用与实施例 6 同样的方法合成。即, 实施例 21 标题化合物 (1.42g, 2.75mmol) 在甲醇 (20ml) 溶液中, 用甲酸 (1.0ml) 和 10% Pd/C (583mg) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 435mg (41%)。

30

mp 117 - 120 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.27-7.21 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.6, 2.7$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.6, 12.1$ Hz, 1H), 1.78 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3270, 1685, 1635, 1615, 1540 cm^{-1}

5 MS (CI, positive) m/z 383 (MH^+)

实施例 23

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)

10 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙
15 酸 (参考例 12 标题化合物 1.20g, 3.05mmol) 在 DMF (15ml) 溶液中使用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 标题化合物 709mg, 3.23mmol)、WSCl 的盐酸盐 (701mg, 3.66mmol) 和 HOBT (824mg, 6.10mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 1.66g (92 %)。

20 mp 217-221 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 0.5H), 8.86 (s, 0.5H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 8.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.5H), 7.46-7.10 (m, 12H), 7.01 (m, 2H), 6.60 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.46 (d, $J = 16.4$ Hz, 0.5H), 4.26 (d, $J = 16.2$ Hz, 0.5H), 4.15 (d, $J = 16.2$ Hz, 0.5H),
25 3.96 (m, 1.5H), 3.85 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.12 (s, 1.5H), 2.02 (s, 1.5H)

IR (KBr) 3370, 3270, 1700, 1660, 1605, 1515 cm^{-1}

(2) 上述羟基化合物 (1.30g, 2.19mmol) 在 DMSO (10ml)
30 和甲苯 (10ml) 的混合溶液中使用 WSCI 的盐酸盐 (2.09g, 10.9mmol) 和二氯乙酸 (0.36ml, 4.4mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 1.30g (100 %)。

mp 127 - 129 °C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.40 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 5 H),
7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26-7.00 (m,
7H), 5.19 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.5 Hz, 0.5H), 4.33 (d, J = 16.0 Hz,
0.5H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.07 (s, 1.5H),
1.95 (s, 1.5H)
IR (KBr) 3380, 3250, 3040, 1725, 1680, 1640, 1605, 1510 cm⁻¹
MS (CI, positive) m/z 593 (MH⁺)

10 实施例 24

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (邻甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1
- 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺
的合成

用与实施例6同样的方法合成。即, 实施例23的标题化合物 (742mg,
1.25mmol) 在甲醇 (8ml) 溶液中用甲酸 (0.4ml) 和 10 % Pd/C
(271mg) 处理, 得到无色无定形标题化合物 410mg (72 %) 。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.40-6.95 (m, 10H), 4.40 (d, J = 16.5
Hz, 0.5H), 4.32 (d, J = 16.2 Hz, 0.5H), 4.15-3.95 (m, 2H), 3.07 (m,
1H), 2.54 (m, 1H), 2.04 (s, 1.5H), 1.95 (s, 1.5H)
IR (KBr) 3400, 1655, 1605 cm⁻¹
MS (CI, positive) m/z 459 (MH⁺)

实施例 25

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氯苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6
- 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙
基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氯苯基) - 6 - 氧代
- 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2
- 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与参考例 1 同样的方法进行。即, [5 -
苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 氯苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧
啶基] 乙酸 (参考例 13 的标题化合物, 2.50g, 6.04mmol) 在 DMF
(20ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参

考例 1 的标题化合物, 1.39g, 6.34mmol)、WSCI 的盐酸盐 (1.39g, 7.25mmol) 和 HOBt (1.63g, 1.21mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 3.72g (100%)。

mp 257-262°C

- 5 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 8H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.71 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.93 (dd, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H)
- 10 IR (KBr) 3420, 3260, 1705, 1660, 1600, 1520 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (2.71g, 4.41mmol) 在 DMSO (25ml) 和甲苯 (25ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (4.23g, 22.1mmol) 和二氯乙酸 (0.75ml, 9.1mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 2.53g (94%)。

- 15 mp 199-201°C
- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42-7.30 (m, 7H), 7.20-7.12 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.1, 2.4 Hz, 1H),
- 20 2.59 (dd, J = 14.1, 11.6 Hz, 1H)
- IR (KBr) 3370, 1730, 1640, 1600, 1515 cm⁻¹
- MS (CI, positive) m/z 613, 615 (MH⁺)

实施例 26

- 25 2-[5-氨基-2-(4-氯苯基)-6-氧代-1,6-二氢-1-嘧啶基]-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-氧代丙基)乙酰胺的合成

- 实施例 25 的标题化合物 (561mg, 0.915mmol) 与茴香醚 (0.32ml, 2.9mmol) 的二氯甲烷 (12ml) 溶液中, 在冰冷却下添加三氟甲磺酸 (0.50ml, 5.7mmol) 之后, 在 0°C ~ 室温搅拌 1 小时。在冰冷却下添加饱和碳酸氢钠水溶液 (12ml), 搅拌 30 分钟后, 把反应液添加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐
- 30

水洗涤, 减压浓缩得到结晶。其结晶用乙酸乙酯洗涤后, 真空干燥, 得到无色结晶状标题化合物 372mg (85 %)。

mp 197-200°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 5H), 4.38 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1545 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 479, 481 (MH⁺)

实施例 27

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, (5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) 乙酸(参考例 14 的标题化合物, 5.00g, 12.2mmol)在 DMF (40ml) 溶液中, 用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 的标题化合物, 2.94g, 13.4mmol)、WSCl 的盐酸盐 (2.81g, 14.7mmol) 和 HOBt (3.29g, 24.3mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 7.23g (97 %)。

mp 217-221°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 14.4, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.4, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3360, 3270, 3060, 2930, 1700, 1655, 1605, 1525 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (4.00g, 6.55mmol) 在 DMSO (30ml) 和甲苯 (30ml) 的混合溶液中, 用 WSCI 的盐酸盐 (6.12g, 31.9mmol) 和二氯乙酸 (1.05ml, 12.7mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 3.27g (82%)。

5

mp 172-174°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 5 H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.36-4.27 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.14 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.2, 11.5 Hz, 1H)

10

IR (KBr) 3300, 1725, 1650, 1605 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 609 (MH⁺)

实施例 28

15

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 甲氧基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 26 同样的方法合成。即, 实施例 27 的标题化合物 (497mg, 0.817mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 溶液中, 用茴香醚 (0.28ml, 2.6mmol) 和三氟甲磺酸 (0.43ml, 4.9mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 377mg (97%)。

20

mp 137-140°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.30 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 7H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 14.2, 11.5 Hz, 1H)

25

IR (KBr) 3400, 3260, 3050, 1635, 1605, 1540 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 475 (MH⁺)

30

实施例 29

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 羟基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙

酰胺的合成

实施例 28 的标题化合物 (375mg, 0.790mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中添加三溴化硼的二氯甲烷溶液 (1.0M, 16ml, 16mmol), 在室温搅拌 24 小时, 添加甲醇 (3ml), 搅拌 10 分钟后, 反应液添加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (91:9 氯仿 - 甲醇) 和逆相柱色谱法 (67:33 水 - 乙腈) 分离精制, 得到淡褐色固体状标题化合物 168mg (46 %)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.31 (s, 1H), 7.25-7.12 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.38 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 13.8, 11.3 Hz, 1H)
IR (KBr) 3300, 1650, 1605, 1510 cm⁻¹
MS (CI, positive) m/z 461 (MH⁺)

实施例 30

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 15 的标题化合物, 14.2g, 33.5mmol) 在 DMF (120ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 的标题化合物, 8.08g, 36.9mmol)、WSCl 的盐酸盐 (7.71g, 40.2mmol) 和 HOBt (9.05g, 67.0mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 19.4g (93 %)。

mp 238-242°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz,

1H), 7.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.13-7.06 (m, 3H), 6.71 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.48 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 14.1, 2.7$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.1, 10.9$ Hz, 1H)

5 IR (KBr) 3360, 3270, 1720, 1660, 1590, 1510 cm^{-1}

(2) 上述羟基化合物 (9.85g, 15.7mmol) 在 DMSO (75ml) 和甲苯 (75ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (12.9g, 67.3mmol) 和二氯乙酸 (2.6ml, 32mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物
10 8.94g (91%)。

mp 117-121°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.44 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.47 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 14.1, 2.3$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 14.1, 11.7$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3290, 3050, 1725, 1640, 1595, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 624 (MH^+)

20 实施例 31

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 26 同样的方法进行。即, 实施例 30 的标题化合物
25 (587mg, 0.941mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 溶液中用茴香醚 (0.33ml, 3.0mmol) 和三氟甲磺酸 (0.55ml, 6.2mmol) 处理, 得到淡褐色结晶状标题化合物 287mg (62%)。

mp 130-134°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.18-7.08 (m, 5H), 4.45 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 14.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J =$

14.1, 11.7 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1615, 1520 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 490 (MH^+)

5 实施例 32

2 - [2 - (4 - 氨基苯基) - 5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 实施例 30 的标题化合物 (2.00g, 3.21mmol) 的 THF (30ml) 和水 (13ml) 混合溶液中加入铁粉 (2.15g, 38.5mmol) 和 1N 盐酸 (1.7ml) , 在室温搅拌 18 小时。反应液用硅藻土过滤, 不溶物用乙酸乙酯充分洗涤。滤液添加到饱和碳酸氢钠水溶液 (150ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。此萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (50 : 50 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离
15 精制, 得到无色结晶状标题化合物 1.59g (83 %) 。

mp 98-101°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.48-7.16 (m, 10H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.95-5.55 (br, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.26 (brt, J = 9.6 Hz, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.64 (dd, J = 14.0 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 1645, 1605 cm^{-1}

MS (SIMS, positive) m/z 594 (MH^+)

25 实施例 33

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 氨基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 2 同样的方法进行。即, 实施例 30 的标题化合物 (196mg, 0.314mmol) 在乙酸 (3ml) 和高氯酸 (70 % , 3 滴) 的混合溶液中, 在 10 % Pd/C (100mg) 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡黄色粉末状结晶标题化合物 68mg (44 %) 。

mp > 210 °C (分解)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 6H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.38 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.23 (brt, J = 9.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.1, 11.2 Hz, 1H)

IR (KBr) 3275, 1650, 1605, 1505 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 460 (MH⁺)

10 实施例 34

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 二甲胺基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 32 标题化合物 (235mg, 0.396mmol) 的甲醇 (10ml) 和福尔马林 (2ml) 混合溶液在氮气氛围下添加 10 % Pd/C (89mg), 在氢气置换氛围下, 在室温搅拌 1.5 小时。过滤除去 Pd/C, 用甲醇洗涤。滤液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (75 : 25 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色结晶状标题化合物 135mg (55 %)。此物用氯仿 - 己烷 (50 : 50) 重结晶, 得到无色结晶 56mg。

20 mp 220-222°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 5H), 7.15 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.16 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.65 (dd, J = 14.3, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3390, 3280, 1715, 1650, 1605 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 622 (MH⁺)

实施例 35

30 2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 二甲胺基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 26 同样的方法进行。实施例 34 的标题化合物 (53mg, 0.085mmol) 在二氯甲烷 (3ml) 溶液中用茴香醚 (0.03ml, 0.3mmol) 和三氟甲磺酸 (0.05ml, 0.6mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 36mg (87 %) 。

5

mp 219-223°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.31 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.66 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

10

IR (KBr) 3280, 1635, 1605 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 488 (MH⁺)

实施例 36

2 - [5 - 甲胺基 - 2 - (4 - 二甲胺基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 34 标题化合物 (90mg, 0.148mmol) 的甲醇 (4ml) 和甲酸 (0.2ml) 混合溶液中, 在氮气氛围下添加 10 % Pd/C (31mg), 在氢气氛围下搅拌 16 小时。过滤除去 Pd/C, 用甲醇洗涤。滤液的浓缩液添加到饱和碳酸氢钠水溶液 (50ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤, 减压蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (97 : 3 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到淡黄色结晶状标题化合物 46mg (62%)。此物用氯仿 - 己烷 (50 : 50) 重结晶, 得到淡黄色结晶 23mg。

25

mp 270-275°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.27-7.17 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

30

IR (KBr) 3360, 1635, 1605cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 502 (MH⁺)

实施例 37

2 - [2 - (4 - 乙酰胺基苯基) - 5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 5 实施例 32 标题化合物 (310mg, 0.522mmol) 的 THF (8ml) 溶液中添加碳酸钠 (220mg, 2.08mmol) 之后, 在冰冷却下添加乙酰氯 (0.07ml, 1mmol), 在 0 °C 搅拌 1 小时。反应液添加到 1N 盐酸 (40ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液 (40ml) 和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。此萃取液浓缩得到的残渣用硅胶柱色谱法 (95 : 5 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到无色结晶状标题化合物 330mg (99 %)。

mp 235-240°C

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 7H), 5.19 (s, 2H), 4.44 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.0, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.0, 11.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 1720, 1650, 1595 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 636 (MH⁺)

20 实施例 38

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 乙酰胺基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 25 用与实施例 6 同样的方法合成。即, 实施例 37 标题化合物 (107mg, 0.168mmol) 在甲醇 (5ml) 溶液中用甲酸 (0.25ml) 和 10 % Pd/C (38mg) 处理, 得到淡黄色固体状标题化合物 39mg (46 %)。

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.25-7.14 (m, 7H), 4.38 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.5, 2.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.9, 2.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.9, 11.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H)

IR (KBr) 3280, 1650, 1595, 1530, 1505 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 502 (MH⁺)

实施例 39

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 三氟甲磺酰氨基苯基) - 6
- 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟
5 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 32 的标题化合物 (300mg, 0.505mmol) 与三乙胺 (0.09ml,
0.6mmol) 的 THF (10ml) 溶液中, 在 - 78 °C 添加无水三氟甲磺酸
(0.10ml, 0.59mmol), 在 - 78 °C 搅拌 1.5 小时。向反应液中加水
(2ml), 在室温搅拌 30 分钟后, 把反应混合液加到水 (50ml) 中,
10 用乙酸乙酯萃取。萃取液用无水硫酸镁干燥, 减压蒸出溶剂, 得到的残
渣用硅胶柱色谱法 (75 : 25 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无
色结晶状标题化合物 312mg (85 %)。此物用氯仿 - 己烷 (50 : 50)
重结晶, 得到无色结晶 223mg。

15 mp 135-138°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 7.45-7.33 (m, 7H), 7.27
(d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.36 (brs, 2H),
4.25 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.0, 2.4 Hz, 1H),
2.59 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 1H)

20 IR (KBr) 3300, 1725, 1650, 1515 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 726 (MH⁺)

实施例 40

2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 三氟甲磺酰氨基苯基) - 6 - 氧代 -
1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧
25 代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 26 同样的方法进行。即, 实施例 39 的标题化合物
(100mg, 0.138mmol) 在二氯甲烷 (8ml) 溶液中用茴香醚 (0.05ml,
0.5mmol) 和三氟甲磺酸 (0.075ml, 0.85mmol) 处理, 得到无色结晶
状标题化合物 77mg (94 %)。

30 mp 188-191°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (s,
1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 4.42-4.30 (m, 2H),

4.26 (dd, $J = 11.5, 2.4$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.9, 2.4$ Hz, 1H),
 2.59 (dd, $J = 13.9, 11.5$ Hz, 1H)
 IR (KBr) 3400, 3250, 3050, 1645, 1615, 1555 cm^{-1}
 MS (SIMS, positive) m/z 592 (MH^+)

5

实施例 41

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (4 - 异丙氧羰基氨基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 用与实施例 37 同样的方法进行。即, 实施例 32 的标题化合物 (300mg, 0.505mmol) 在 THF (8ml) 溶液中, 在碳酸钠 (106mg, 1.00mmol) 的存在下, 与氯碳酸异丙酯 (0.12ml, 1.1mmol) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 320mg (93 %)。

mp 219-221°C

15

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.38 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 7H), 5.18 (s, 2H), 4.95 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.9, 11.4$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)

20

IR (KBr) 3250, 1720, 1690, 1655, 1605, 1500 cm^{-1}
 MS (CI, positive) m/z 680 (MH^+)

实施例 42

25 2 - [5 - 氨基 - 2 - (4 - 异丙氧羰基氨基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 41 的标题化合物 (88mg, 0.13mmol) 在甲醇 (5ml) 溶液中, 在 10 % Pd/C (29mg) 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡黄色结晶状标题化合物 52mg (73 %)。

30

mp 131-135°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.31 (s,

1H), 7.23-7.12 (m, 7H), 4.94 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 14.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.0, 11.3$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H)

5

IR (KBr) 3380, 1690, 1660, 1610, 1510 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 546 (MH^+)

实施例 43

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (3, 5 - 二硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (3, 5 - 二硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 2 - (3, 5 - 二硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 16 的标题化合物, 与二乙醚的混合物, 3.74g, 7.08mmol) 在 DMF (25ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1, 1, 1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 的标题化合物, 1.78g, 8.12mmol), WSCI 的盐酸盐 (1.63g, 8.50mmol) 和 HOBT (1.91g, 14.1mmol) 处理, 得到深褐色固体状目的化合物 4.06g (86 %)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.94 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 5H), 6.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 14.1, 2.9$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 14.1, 10.6$ Hz, 1H)

25

IR (KBr) 3280, 3090, 1720, 1665, 1510 cm^{-1}

30

(2) 上述羟基化合物 (3.22g, 4.80mmol) 在 DMSO (20ml) 和甲苯 (20ml) 的混合溶液中, 用 WSCI 的盐酸盐 (4.60g, 24.0mmol) 和二氯乙酸 (0.80ml, 9.7mmol) 处理, 得到淡褐色结晶状标题化合物

2.70g (84 %) 。

mp 154-157°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 5 H), 5.20 (s, 2H), 4.48 (brs, 2H), 4.09 (dd, J = 11.7, 2.5 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.7, 2.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.7, 11.7 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3070, 1725, 1655, 1540, 1515 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 687 (M+H₂O+H⁺)

实施例 44

2 - [5 - 氨基 - 2 - (3, 5 - 二硝基苯基) - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

15 用与实施例 26 同样的方法进行。实施例 43 的标题化合物 (405mg, 0.606mmol) 在二氯甲烷 (7ml) 溶液中, 用茴香醚 (0.21ml, 1.9mmol) 和三氟甲磺酸 (0.29ml, 3.3mmol) 处理, 得到黄色结晶状标题化合物 305mg (94 %) 。

mp 206-209°C

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.91 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.10-7.01 (m, 5H), 4.45 (brs, 2H), 4.10 (dd, J = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 13.7, 2.6 Hz, 1H), 2.50 (dd, J = 13.7, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3070, 1660, 1605, 1540 cm⁻¹

25 MS (CI, positive) m/z 535 (MH⁺)

实施例 45

2 - [2 - (3, 5 - 二氨基苯基) - 5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 32 同样的方法进行。即, 实施例 43 的标题化合物 (887mg, 1.33mmol) 在 THF (13ml) 和水 (6ml) 的混合溶液中用

铁粉 (890mg, 15.9mmol) 和 1N 盐酸 (0.7ml) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物 788mg (97 %)。

mp 178-181°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.34 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.00 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 14.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.2, 11.4$ Hz, 1H)

10 IR (KBr) 3420, 3330, 1680, 1645, 1600, 1520 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 609 (MH^+)

实施例 46

15 2 - [5 - 氨基 - 2 - (3,5 - 二氨基苯基) - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法进行。实施例 45 的标题化合物 (150mg, 0.246mmol) 在甲醇 (5ml) 和 THF (3ml) 的混合溶液中, 在 10 % Pd/C (56mg) 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡褐色结晶状标题化合物 104mg (89 %)。

mp 127-130°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.26 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.16-7.12 (m, 3H), 5.93 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 14.0, 11.2$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3320, 1650, 1600, 1520 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 475 (MH^+)

30 实施例 47

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)

基)乙酰胺的合成

(1) 2-[5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(3-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-羟基丙基)乙酰胺的合成用与实施例1同样的方法进行。即, [5-苄氧羰基氨基-6-氧代-2-(3-吡啶基)-1,6-二氢-1-嘧啶基]乙酸(参考例17的标题化合物, 2.50g, 6.57mmol)在DMF(25ml)溶液中用3-氨基-1,1,1-三氟-4-苯基-2-丁醇(参考例1的标题化合物, 1.51g, 6.89mmol)、WSCl的盐酸盐(1.51g, 7.88mmol)和HOBT(1.77g, 13.1mmol)处理, 得到无色结晶状目的化合物3.58g(94%)。

mp 205-209°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 3H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.88 (sext, J = 7.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 10.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3370, 3280, 3050, 1720, 1665, 1600, 1515 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物(2.76g, 4.75mmol)在DMSO(20ml)和甲苯(20ml)的混合溶液中用WSCl的盐酸盐(4.55g, 23.7mmol)和二氯乙酸(0.80ml, 9.7mmol)处理, 得到无色结晶状标题化合物2.39g(87%)。

mp 88-91°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.69 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 6H), 7.20-7.10 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.41 (m, 2H), 4.20 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1595, 1510 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 580 (MH^+)

实施例 48

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (3 - 吡啶基) - 1,6 - 二氢 -
5 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法合成。即, 实施例 47 的标题化合物
(200mg, 0.345mmol) 在甲醇 (6ml) 和 THF (4ml) 的混合溶液中,
在 10 % Pd/C (144mg) 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色固
10 体状标题化合物 111mg (72 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.63 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.50
(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 7.9,$
4.8 Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 5H), 4.35 (AB-q, $J = 16.9$ Hz, 2H), 4.20
15 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.0, 2.3$ Hz, 1H), 2.58
(dd, $J = 14.0, 11.3$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3410, 3270, 1690, 1650, 1605, 1535 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 446 (MH^+)

实施例 49

20 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (4 - 吡啶基) - 1,6
- 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙
基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (4 - 吡啶基)
- 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2
25 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 -
苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (4 - 吡啶基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧
啶基] 乙酸 (参考例 18 的标题化合物, 2.66g, 6.57mmol) 在 DMF
(25ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苄基 - 2 - 丁醇 (参
考例 1 的标题化合物, 1.51g, 6.89mmol)、WSCl 的盐酸盐 (1.51g,
30 7.88mmol) 和 HOBT (1.77g, 13.1mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状目
的化合物 3.59g (94 %)。

mp 213 - 217 $^{\circ}\text{C}$

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 3H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.42 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.89 (sext, J = 7.1 Hz, 1H), 2.94 (dd, J = 14.2, 2.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 10.6 Hz, 1H)
IR (KBr) 3380, 3270, 1725, 1660, 1595, 1515 cm⁻¹

(2) 上述羟基化合物 (2.79g, 4.80mmol) 在 DMSO (20ml) 和甲苯 (20ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (4.60g, 24.0mmol) 和二氯乙酸 (0.80ml, 9.7mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物 2.24g (81%)。

mp 182-185°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.20-7.12 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0, 11.5 Hz, 1H)
IR (KBr) 3380, 3290, 3030, 1725, 1660, 1595, 1515 cm⁻¹
MS (CI, positive) m/z 580 (MH⁺)

实施例 50

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (4 - 吡啶基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 2 同样的方法进行。实施例 49 的标题化合物 (250mg, 0.431mmol) 在甲醇 (6ml) 和 THF (4ml) 的混合溶液中, 在 10% Pd/C (114mg) 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到淡黄色固体标题化合物 161mg (84%)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.52 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.19-7.13 (m, 5H), 4.38 (d, J = 16.1

Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 14.1, 2.5$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3420, 3360, 3050, 1650, 1615, 1595, 1540 cm^{-1}

5 MS (CI, positive) m/z 446 (MH^+)

实施例 51

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 (1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 羟基丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 1 同样的方法进行。即, [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 19 的标题化合物, 2.00g, 4.84mmol) 在 DMF
15 (20ml) 溶液中用 3 - 氨基 - 1,1,1 - 三氟 - 4 - 苯基 - 2 - 丁醇 (参考例 1 的标题化合物, 1.11g, 5.06mmol)、WSCI 的盐酸盐 (1.11g, 5.79mmol) 和 HOBT (1.31g, 9.69mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状目的化合物 2.66g (94 %)。

mp 228-230°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 6H), 6.98 (dd, $J = 5.1, 3.8$ Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H),
25 3.95 (m, 1H), 3.02 (dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.1, 11.0$ Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3260, 1705, 1660, 1595, 1525 cm^{-1}

(2) 上述羟基化合物 (1.80g, 3.07mmol) 在 DMSO (15ml)
30 和甲苯 (15ml) 的混合溶液中用 WSCI 的盐酸盐 (2.94g, 15.3mmol) 和二氯乙酸 (0.50ml, 6.1mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物 1.47g (82 %)。

mp 108-111°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.36 (s, 1H), 7.75 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 5 H), 6.97 (dd, J = 5.1, 3.8 Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.73 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 13.8, 2.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 13.8, 11.8 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 1720, 1640, 1595, 1530 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 585 (MH⁺)

实施例 52

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (2 - 噻吩基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 26 同样的方法进行。即, 实施例 51 的标题化合物 (760mg, 1.30mmol) 在二氯甲烷 (15ml) 溶液中用茴香醚 (0.45ml, 4.1mmol) 和三氟甲磺酸 (0.70ml, 7.9mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物 415mg (71 %)。

mp 198-201°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.60 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 6H), 6.91 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.64 (brs, 1H), 4.68 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.18 (dd, J = 13.9, 2.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.9, 11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3400, 3250, 1640, 1605, 1530 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 481 (MH⁺)

实施例 53

2 - [5 - [4 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苄基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苄基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 - 二甲基甲硅烷基)

氧-3,3,3-三氟丙基]乙酰胺的合成用与参考例8的中间体N-[1-苄基-2-(叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧-3,3,3-三氟丙基]-2-氯乙酰胺的合成同样的方法进行。即,实施例1步骤(1)的目的化合物(3.50g, 6.03mmol)在二氯甲烷(60ml)中,用2,6-二甲基吡啶(1.05ml, 9.04mmol)和三氟甲磺酸(叔丁基·二甲基甲硅烷酯)(2.92ml, 12.7mmol)处理,得到微红色粉末状目的化合物3.94g (94%)。

mp 131.0-139.0°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52-7.11 (m, 15H), 5.19 (s, 2H), 4.39 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.74-2.69 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

IR (KBr) 3330, 3190, 3050, 3000, 2950, 2920, 2880, 2850, 1730, 1720, 1715, 1695, 1680, 1665, 1650, 1640, 1635, 1605, 1560, 1540, 1535, 1520 cm⁻¹

(2) 2-(5-氨基-6-氧代-2-苄基-1,6-二氢-1-嘧啶基)-N-[1-苄基-2-(叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧-3,3,3-三氟丙基]乙酰胺的合成用与实施例2同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(3.50g, 5.04mmol)在乙醇(50ml)和THF(15ml)的混合溶液中,在10% Pd/C(350mg)存在下,在氢气氛围下反应,得到淡黄色固体状目的化合物2.22g(79%)。

mp 142-153°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46-7.12 (m, 11H), 5.11 (s, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 2H), 2.71 (dd, J = 14.8, 11.1 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3290, 3050, 3020, 2950, 2920, 2890, 2850, 1720, 1700, 1680, 1675, 1665, 1660, 1640, 1605, 1575, 1540, 1535, 1520, 1505 cm⁻¹

(3) 从氯化钠(60%油中, 1.60g, 40.0mmol)与烯丙醇(100ml)制备的醇盐溶液中,在冰冷却下添加4-(羟甲基)苯甲酸

甲酯 (3.32g, 20.0mmol), 在室温搅拌 6 小时。向反应液中添加 1N 盐酸调至 pH3, 减压浓缩。向残渣中添加乙酸乙酯 (150ml), 依次用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (5:2 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到淡黄色油状 4 - 羟甲基苯甲酸烯丙酯 3.59g (93 %) ,

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.11-5.97 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H)

IR (neat) 3400, 3080, 2920, 2870, 1930, 1715, 1705, 1700, 1690, 1645, 1635, 1610, 1575, 1505 cm^{-1}

(4) 步骤 (2) 的目的化合物 (500mg, 2.07mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中, 在冰冷却下添加三乙胺 (2.30ml, 0.892mmol) 和三光气 (150mg, 0.505mmol), 搅拌 30 分钟。在冰冷却下向反应混合物中添加 4 - 羟甲基苯甲酸烯丙酯 (1.04g, 6.28mmol), 在室温搅拌过夜。向反应液中添加乙酸乙酯 (120ml), 用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。向残渣的 THF (5ml) 溶液中添加氯化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 1.07ml, 1.07mmol), 在室温搅拌 2 天。向反应液中添加乙酸乙酯 (150ml), 用水和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (9:1 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色固体。得到的固体用乙酸乙酯 - 己烷 (1:20) 重结晶, 得到无色结晶状 2 - [5 - [4 - (烯丙氧羰) 苄氧羰基] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 2 - 羟基 - 3,3,3 - 三氟丙基) 乙酰胺 453mg (76 %) ,

mp 126.0 - 135.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.01 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.8H), 8.27 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.2H), 8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.55-7.09 (m, 10H), 6.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.2H), 6.72 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.8H), 6.12-5.99 (m, 1H), 5.45-5.42, 5.39-5.36 (m, 1H), 5.22-5.03 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.42

(d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H),
3.94-3.87 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 0.8H), 2.82 (dd, $J =$
13.9, 7.2 Hz, 0.2H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz, 0.8H), 2.65 (dd, J
= 13.9, 7.9 Hz, 0.2H)

5 IR (KBr) 3280, 3050, 3020, 2920, 1735, 1715, 1700, 1695, 1660, 1650,
1645, 1635, 1605, 1560, 1545, 1525, 1520, 1515, 1505 cm^{-1}

(5) 向步骤(4)目的化合物(400mg, 0.602mmol)的二氯
甲烷(25ml)溶液中添加 Dess - Martin periodinane (510mg,
10 1.20mmol), 在室温搅拌过夜。反应混合物用乙醚(20ml)稀释之后,
添加含有硫代硫酸钠(25g/100ml)的饱和碳酸氢钠水溶液(20ml),
在室温搅拌2小时。将有机层分离, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐
水洗涤之后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法(4:1
二氯甲烷-乙酸乙酯)分离精制, 得到淡褐色油状2-[5-[4-(烯
15 丙氧羰基)苄氧羰基]氨基-6-氧代-2-苯基-1,6-二氢-1-
嘧啶基]-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-氧代丙基)乙酰按
287mg (72%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz,
20 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J =$
7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 5H), 6.11-6.00
(m, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.83-4.8
(m, 2H), 4.40 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.27
(dd, $J = 11.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 13.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.66
25 (dd, $J = 13.9, 11.3$ Hz, 1H)
IR (KBr) 3320, 3290, 3050, 2920, 1715, 1705, 1695, 1665, 1660, 1650,
1635, 1625, 1620, 1615, 1600, 1570, 1565, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

(6) 向步骤(5)目的化合物(200mg, 0.302mmol)的二氯甲
烷(10ml)溶液中添加三苯膦(31.7mg, 0.121mmol)和四(三苯基)
30 钨(69.8mg, 0.0604mmol)。用冰浴冷却。向混合物中添加吡咯烷
(26.6 μl , 0.320mmol), 搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯(20ml)
稀释后, 用15%碳酸氢钠水溶液萃取。得到的水层用1N盐酸调至pH2,

用二氯甲烷萃取后，用无水硫酸镁干燥，减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法（19:1 - 9:1 - 4:1 二氯甲烷-甲醇）分离精制，得到无色油状物。得到的油状物溶解在乙酸乙酯（100ml）中，用水洗涤后，用无水硫酸镁干燥。溶液减压浓缩至2ml，添加己烷（20ml）使结晶析出，
5 得到无色粉末状标题化合物 62.6mg（33%）。

mp 202.0-207.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.41 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 5H), 5.27 (s, 10 2H), 4.40 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 11.3, 2.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3250, 3050, 3000, 2900, 2780, 2600, 2450, 2300, 1730, 1715, 1705, 1695, 1685, 1650, 1645, 1630, 1570, 1560, 1540, 1520, 1510, 1505 cm⁻¹
15

MS (SIMS, positive) m/z 641 (水合物, MH⁺), 623 (MH⁺)

实施例 54

2 - [5 - [3 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成
20

(1) 间苯二甲酸二甲酯 (40.0g, 0.206mol) 与 1, 1 - 二甲基胍 (78.3ml, 1.03mol) 的混合物在室温搅拌 17 小时，然后在加热回流下搅拌 21 小时。反应混合物浓缩后，用二氯甲烷洗涤。得到的粉末中添
25 加水 (300ml) 和 1N 盐酸 (300ml)，滤取析出的固体。得到的固体减压干燥后，用氯仿 - 甲醇 (9 : 1) 重结晶，得到无色结晶状 3 - 甲氧羰基苯甲酸 9.05g (24 %)。

mp 178.0-183.5°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (td, J = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 7.8, 1H), 3.97 (s, 3H)
30

IR (KBr) 3450, 3090, 3000, 2950, 2800, 2650, 2550, 2320, 1725, 1605, 1580 cm⁻¹

(2) 在冰冷却下, 向 3-甲氧羰基苯甲酸 (4.00g, 27.8mmol) 的 THF (100ml) 悬浮液中添加硼烷-二甲基硫醚配合物 (10M, 4.44ml, 44.4mmol) 在室温搅拌 17 小时。向反应混合物中加水 (50ml), 减压蒸出溶剂, 直至达到 50ml。得到的悬浮液用乙酸乙酯萃取, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。若蒸出溶剂, 则得到无色油状物 3.50g (95%)。从氢化钠 (60% 油分散液, 1.68g, 42.1mmol) 和烯丙醇 (100ml) 制备的醇盐溶液中, 在冰冷却下添加以上得到的油状物, 在室温搅拌 17 小时。向反应液中添加 1N 盐酸调至 pH 3, 减压蒸馏。向残渣中添加乙酸乙酯 (200ml), 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂, 得到的残渣用硅胶柱色谱法 (5:2 己烷-乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色油状 3-羟甲基苯甲酸烯丙酯 2.89g (71%)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.09-6.00 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.85-4.81 (m, 2H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H)
IR (neat) 3400, 3080, 3000, 2930, 2880, 1715, 1705, 1695, 1680, 1665, 1660, 1645, 1635, 1610, 1585, 1575 cm⁻¹

(3) 2-[5-[3-(烯丙氧羰基)苄氧羰基]氨基-6-氧代-2-苯基-1,6-二氢-1-嘧啶基]-N-(1-苄基-2-羟基-3,3,3-三氟丙基)乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 实施例 53 步骤 (2) 的目的化合物 (500mg, 2.07mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中与三乙胺 (2.30ml, 0.892mmol)、三光气 (150mg, 0.505mmol) 和 3-羟甲基苯甲酸烯丙酯 (1.04g, 6.28mmol) 反应, 得到的油状物在 THF (5ml) 中用氯化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 1.07ml, 1.07mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 465mg (78%), mp 192.0-195.0°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 0.8H), 8.27 (d, J = 9.1 Hz, 0.2H), 8.06 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.28 (m, 10H), 6.79 (d, J = 6.6 Hz, 0.2H), 6.72 (d, J = 7.0 Hz, 0.2H),

6.13-5.99 (m, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 0.8H), 2.82 (dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz, 0.2H), 2.74 (dd, $J = 14.2, 10.2$ Hz, 0.8H), 2.65 (dd, $J = 13.9, 7.9$ Hz, 0.2H)
 IR (KBr) 3420, 3370, 3320, 3250, 3080, 3050, 3005, 2920, 1730, 1720, 1705, 1690, 1675, 1660-1645, 1640, 1635, 1620, 1600, 1595, 1585, 1575, 1560, 1540, 1520-1505 cm^{-1}

(4) 2 - [5 - [3 - (烯丙氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (3) 的目的化合物 (400mg, 0.602mmol) 在二氯甲烷 (25ml) 中用 Dess - Martin periodinane (510mg, 1.20mmol) 处理, 得到淡褐色油状目的化合物 329mg (82 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 8.40 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.75-7.7. (m, 1H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 6.17-6.10 (m, 1H), 5.43-5.38 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.84-4.81 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 14.2, 2.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.2, 11.5$ Hz, 1H)
 IR (KBr) 3280, 3050, 3010, 2920, 1720-1695, 1670, 1660, 1650-1640, 1630, 1615, 1600, 1565, 1560, 1540, 1525, 1505 cm^{-1}

(5) 2 - [5 - [3 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (4) 的目的化合物 (200mg, 0.302mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中与三苯膦 (31.7mg, 0.121mmol)、四(三苯膦) 钯(69.8mg, 0.0604mmol) 和吡咯烷 (26.6 μl , 0.320mmol) 反应, 得到无色粉末状标题化合物 64.2mg (34 %)。

mp 213.0-215.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 4.39 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.3, 1.9 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 13.4, 1.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 13.4, 11.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3250, 3050, 2900, 1735, 1720, 1705, 1690, 1650, 1640, 1635, 1620, 1605, 1565, 1560, 1535, 1520, 1515, 1505 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 641 (水合物, MH⁺), 623 (MH⁺)

实施例 55

2 - (5 - 异丙氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 2 标题化合物 (200mg, 0.452mmol) 的 THF (10ml) 溶液中, 在冰冷却下添加碳酸钠 (128mg, 1.21mmol) 和氯碳酸异丙酯 (68.8μl, 0.605mmol), 在室温搅拌 17 小时。向反应液中添加乙酸乙酯 (70ml), 用饱和氯化铵水溶液和饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (19:1 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到无色结晶状标题化合物 168mg (66 %)。

mp 170.0 - 172.0 (分解)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 4.89 (m, 1H), 4.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.1, 2.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

IR (KBr) 3420, 3370, 3260, 3050, 3010, 2980, 2920, 2880, 1720 ~ 1700, 1695, 1685, 1680, 1675, 1670, 1660, 1655~1640, 1635, 1620, 1600,

1575, 1565, 1560, 1545, 1530, 1520, 1505 cm⁻¹

实施例 56

2 - (5 - 甲氧草酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 5 用与实施例 55 同样的方法合成。即，实施例 2 的标题化合物 (600mg, 1.36mmol) 在 THF (30ml) 中，与碳酸钠 (400mg, 3.77mmol) 和甲氧草酰氯 (167 μ l, 1.76mmol) 反应，得到淡黄色结晶状标题化合物 467mg (65 %)。

mp 210.0-211.0°C

- 10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H)

- 15 IR (KBr) 3450, 3300, 3050, 2950, 2850, 1760, 1735, 1715, 1705, 1695, 1690, 1675, 1670, 1650, 1620, 1600, 1560, 1545, 1520, 1505 cm⁻¹
MS (CI, positive) m/z 531 (MH⁺)

实施例 57

- 20 2 - (5 - 甲氧丙二酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 用与实施例 55 同样的方法合成。即，实施例 2 的标题化合物 (600mg, 1.36mmol) 在 THF (30ml) 中与碳酸钠 (400mg, 3.77mmol) 和甲氧丙二酰氯 (189 μ l, 1.76mmol) 反应，得到淡黄色结晶状标题化合物 293mg (40 %)。

mp 76.5-77.5°C

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.43 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3280, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1680, 1670, 1650, 1615, 1605, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505 cm^{-1}
MS (CI, positive) m/z 545 (MH^+)

5

实施例 58

2 - (5 - 甲氧琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物 (600mg, 1.36mmol) 在 THF (30ml) 中与碳酸钠 (400mg, 3.77mmol) 和甲氧琥珀酰氯 (217 μl , 1.76mmol) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 576mg (76 %)。

15

mp 78.5-79.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14-3.11 (m, 1H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.62-2.56 (m, 3H)

20

IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 1730, 1720, 1700, 1690, 1650, 1605, 1560, 1550, 1520, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 559 (MH^+), 527

25

实施例 59

2 - (5 - 甲氧戊二酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物 (900mg, 2.03mmol) 在 THF (45ml) 中与碳酸钠 (600mg, 5.66mmol) 和甲氧戊二酰氯 (364 μl , 2.63mmol) 反应, 得到无色固体状标题化合物 762mg (66 %)。

mp 74.5-75.5°C

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H)
- IR (KBr) 3290, 3050, 3010, 2930, 1720, 1650, 1600, 1560, 1540, 1535, 1520, 1505 cm⁻¹
- MS (CI, positive) m/z 573 (MH⁺)

实施例 60

- 2 - (5 - 羟基草酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 实施例 56 标题化合物 (350mg, 0.660mmol) 的 THF (20ml) 溶液中添加 0.1N 氢氧化钠水溶液 (6.60ml), 在室温搅拌 2 小时。向反应液中添加 1N 盐酸 (0.726ml), 减压浓缩。所得到的悬浮液用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, 有机层用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂, 残留物用乙酸乙酯 - 己烷 (1 : 5) 重结晶, 得到淡黄色结晶状标题化合物 313mg (92%)。

mp 193.0-195.0°C

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.4 Hz, 1H)
- IR (KBr) 3400, 3350, 3300, 3050, 3020, 2920, 1730, 1720, 1650, 1620, 1605, 1575, 1560, 1550, 1520, 1505 cm⁻¹
- MS (CI, positive) m/z 517 (MH⁺), 499, 473

实施例 61

2 - (5 - 羟基丙二酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

- 5 用与实施例 60 同样的方法合成。即，实施例 57 的标题化合物 (280mg, 0.514mmol) 在 THF (15ml) 中，与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (5.14ml) 反应，得到淡黄色结晶状标题化合物 251mg (92 %)。

mp 126.0-128.0°C

- 10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13-12 (bs, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.14 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.42 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 14.3, 2.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.3, 11.4 Hz, 1H)

- 15 IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1720, 1705, 1700, 1695, 1685, 1670, 1665, 1650, 1635, 1615, 1600, 1580, 1560, 1545, 1520, 1505 cm⁻¹

实施例 62

- 20 2 - (5 - 羟基琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 60 同样的方法合成。即，实施例 58 的标题化合物 (360mg, 0.645mmol) 在 THF (15ml) 中与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (6.45ml) 反应，得到无色结晶状标题化合物 311mg (88 %)。

- 25 mp 100.0-101.0°C

- 30 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13-11.5 (bs, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.42 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.13 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H)

IR (KBr) 3250, 3050, 2920, 1730, 1720, 1700, 1690, 1680, 1670, 1660, 1645, 1600, 1560, 1540, 1535, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 545 (MH^+), 527

5 实施例 63

2 - (5 - 苯甲酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物 (300mg, 0.678mmol) 在 THF (15ml) 中与碳酸钠 (200mg, 1.89mmol) 和苯甲酰氯 (106 μl , 0.908mmol) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 271mg (73 %)。

mp 225.0-227.0 $^{\circ}\text{C}$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.42 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.38-7.36 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.14 (dd, J = 14.1, 2.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.1, 11.4 Hz, 1H)

20 IR (KBr) 3380, 3300, 3050, 3020, 2950, 2920, 1740, 1700, 1680, 1650, 1630, 1595, 1580, 1560, 1550, 1540, 1525, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 549 (MH^+)

实施例 64

25 2 - (6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 5 - 苯乙酰氨基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物 (300mg, 0.678mmol) 在 THF (30ml) 中与碳酸钠 (200mg, 1.89mmol) 和苯乙酰氯 (120 μl , 0.908mmol) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 188mg (50 %)。

mp 210.0 - 211.0 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.53-7.12 (m, 17H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.13 (dd, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)

5 IR (KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1700, 1685, 1675, 1650, 1600, 1560, 1550, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 563 (MH^+)

实施例 65

10 2 - (5 - 肉桂酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物(300mg, 0.678mmol) 在 THF (30ml) 中与碳酸钠 (200mg, 1.89mmol) 和肉桂酰氯 (151mg, 0.908mmol) 反应, 得到淡黄色结晶状标题化合物 176mg (45 %) ,

mp 238.0-240.0°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.59 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 5H), 4.47 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 14.1, 2.2 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.1, 11.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3050, 3020, 1760, 1720, 1705, 1700, 1680, 1675, 1670, 1655, 1645, 1620, 1600, 1575, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

25 MS (CI, positive) m/z 575 (MH^+)

实施例 66

30 2 - (5 - 苯磺酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

实施例 2 标题化合物 (400mg, 0.900mmol) 的 THF (30ml) 溶液中, 在冰冷却下添加吡啶 (362 μl , 4.50mmol) 和苯磺酰氯 (138 μl ,

1.08mmol), 在室温搅拌 7 小时。向反应液中添加苯磺酰氯 (69.0 μ l, 0.540mmol), 在室温搅拌 17 小时。再次向反应液中添加苯磺酰氯 (69.0 μ l, 0.540mmol), 在室温搅拌 8 小时。向反应液中添加乙酸乙酯 (70ml), 用饱和磷酸二氢钾水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (4:3 二氯甲烷-乙酸乙酯) 分离精制, 得到无色油状物。得到的油状物用乙酸乙酯-己烷 (1:20) 结晶, 得到无色粉末状标题化合物 396mg (75%)。

mp 92.0-94.0°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.42-7.23 (m, 4H), 7.20-7.12 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.19 (m, 3H), 3.12 (dd, J = 14.0, 2.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.0, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3300, 3200, 3050, 1760, 1720, 1700, 1680, 1675, 1670, 1650, 1630, 1620, 1600, 1595, 1585, 1560, 1540, 1530, 1520, 1505 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 585 (MH⁺)

实施例 67

2-[6-氧代-2-苯基-5-(对甲苯磺酰)氨基-1,6-二氢-1-嘧啶基]-N-(1-苄基-3,3,3-三氟-2-氧代丙基)乙酰胺的合成

用与实施例 66 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物(400mg, 0.900mmol) 在 THF (30ml) 中与吡啶 (362 μ l, 4.50mmol) 和对甲苯磺酰氯 (412mg, 2.16mmol) 反应, 得到无色粉末状标题化合物 399mg (74%)。

mp 91.0-93.0°C

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.35-4.18 (m, 3H), 3.11 (dd, J = 13.9, 1.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.9, 11.4 Hz, 1H)

IR (KBr) 3500, 3300, 3200, 3050, 3020, 2950, 2920, 1760, 1720, 1700,

1685, 1650, 1635, 1625, 1605, 1595, 1580, 1560, 1545, 1535, 1520,
1510 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 599 (MH^+)

5 实施例 68

2 - (5 - 甲磺酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基) - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

10 用与实施例 66 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物 (400mg, 0.900mmol) 在 THF (30ml) 中与吡啶 (362 μl , 4.50mmol) 和甲磺酰氯 (140 μl , 1.80mmol) 反应, 得到无色粉末状标题化合物 307mg (65 %)。

mp 93.0-96.0 $^{\circ}\text{C}$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.14 (dd, $J = 14.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 14.2, 11.6$ Hz, 1H)

20 IR (KBr) 3300, 3200, 3050, 3020, 2920, 1760, 1720, 1700, 1680, 1655, 1635, 1620, 1600, 1560, 1545, 1530, 1520, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 523 (MH^+), 306

实施例 69

25 2 - [5 - [4 - (羧基) 苯磺酰] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 实施例 2 标题化合物 (400mg, 0.900mmol) 的 THF (30ml) 溶液中, 在冰冷却下添加吡啶 (362 μl , 4.50mmol) 和 4 - (氯磺酰) 苯甲酸 (298mg, 1.35mmol), 在室温搅拌 16 小时。向反应液中添加饱和磷酸二氢钾水溶液 (20ml) 和乙酸乙酯 (30ml), 水层分离后用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。蒸出溶剂, 残渣用逆相 (ODS) 柱色谱法 (55:45 甲醇 - 水) 分离, 洗

脱液减压浓缩至 100ml 之后, 冷冻干燥得到无色油状物。得到的油状物用逆相 (ODS) 高速液体色谱法 (50:50 ~ 80:20 乙腈 - 水) 分离精制, 得到无色粉末状标题化合物 43mg (7.6 %), 还得到粉末状 2 - [5 - [4 - (甲氧羰基) 苯磺酰] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺 57mg (9.9 %)。

· 标题化合物:

mp 127.0-130.0°C
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14-12.5 (bs, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.09 (m, 3H), 8.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 7H), 4.31-4.19 (m, 3H), 3.10 (dd, J = 14.1, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.1, 11.1 Hz, 1H)
 IR (KBr) 3350, 3320, 3180, 3030, 2600, 2450, 2300, 1730, 1710, 1700, 1695, 1690, 1680, 1675, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1570, 1560, 1540, 1525, 1515, 1500 cm⁻¹
 MS (CI, positive) m/z 647 (MH⁺)

· 2 - [5 - [4 - (甲氧羰基) 苯磺酰] 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺

mp 195.0-210.0°C
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.10 (m, 3H), 8.01 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 7H), 4.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)
 IR (KBr) 3280, 3200, 3050, 2950, 1715, 1680, 1670, 1660, 1650, 1640, 1630, 1620, 1600, 1580, 1560, 1540, 1530, 1520, 1515, 1500 cm⁻¹
 MS (CI, positive) m/z 661 (MH⁺)

实施例 70

2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 -

苯基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - (3 - 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苄基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 · 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 2 同样的方法进行。即, 实施例 13 步骤 (1) 的目的化合物 (10.6g, 15.3mmol) 在 THF (70ml) 溶液中, 在 10 % Pd/C (2.00g) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色固体状目的化合物 6.97g (81 %)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 5H), 7.15 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.36-4.20 (m, 3H), 4.08 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.9, 11.1 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H)

IR (KBr) 3380, 3040, 2900, 2830, 1680, 1635, 1590, 1530 cm⁻¹

(2) 2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苄基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 · 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3,3,3 - 三氟丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (1) 的目的化合物 (500mg, 0.893mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中与三乙胺 (1.00ml, 7.20mmol)、三光气 (150mg, 0.505mmol) 和 4 - 羟甲基苯甲酸甲酯 (450mg, 2.71mmol) 反应, 得到淡黄色结晶状目的化合物 548mg (81 %)。

mp 79-80°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.36 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 14.9, 11.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)

IR (KBr) 3450, 3350, 3280, 3050, 3000, 2950, 2930, 2880, 2840, 1735, 1720, 1680, 1650, 1645, 1640, 1625, 1560, 1540, 1520, 1510 cm^{-1}

(3) 2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苄基 - 1,2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 2 - 羟基 - 3,3,3 - 三氟丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (2) 的目的化合物 (450mg, 0.598mmol) 在 THF (5ml) 中用氯化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 0.718ml, 0.718mmol) 处理, 得到淡黄色结晶状目的化合物 340mg (89 %)。

mp 217.0-218.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.11 (dd, J = 1.9, 7.9 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.39 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.91 (dd, J = 14.2, 2.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 14.9, 10.2 Hz, 1H)

IR (KBr) 3780, 3450, 3380, 3270, 3000, 3020, 2940, 1735, 1725, 1705, 1700, 1695, 1660, 1645, 1640, 1605, 1595, 1560, 1535, 1520, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 638 (MH^+), 472, 253

(4) 向步骤 (3) 的目的化合物 (300mg, 0.470mmol) 的 DMSO (3ml) 和甲苯 (3ml) 混合溶液中添加 WSCI 的盐酸盐 (451mg, 2.35mmol) 和二氯乙酸 (19.4 μ l), 在室温搅拌 5 小时。向反应液中添加乙酸乙酯 (100ml) 之后, 用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (4 : 1 二氯甲烷 - 乙酸乙酯) 分离精制, 得到淡黄色结晶状标题化合物 176mg (59 %)。

mp 186.0-189.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (d,

J = 7.5 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 14.2, 11.2 Hz, 1H)

5 IR (KBr) 3380, 3290, 3070, 3010, 2930, 1715, 1665, 1640, 1600, 1590, 1560, 1520, 1510 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 636 (MH^+), 470, 253

实施例 71

10 2 - [3 - [4 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

15 实施例 70 标题化合物 (110mg, 0.173mmol) 的 THF (1ml) 溶液中添加氢氧化锂 (18.2mg, 0.433mmol) 的水溶液 (0.3ml) , 在室温搅拌过夜。向反应混合物中添加 1N 盐酸调至 pH 3 , 减压浓缩。残渣溶解在乙酸乙酯 (100ml) 中, 用水和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (75 : 25 : 1 - 二氯甲烷 - 乙酸乙酯 - 乙酸) 分离精制, 得到无色结晶状标题化合物 52mg (48 %)。

20 mp 214.0-216.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 7H), 6.16 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.11 (dd, J = 14.3, 2.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.3, 11.3 Hz, 1H)

25 IR (KBr) 3350, 3280, 3080, 2930, 2610, 2500, 2300, 1750, 1735, 1720, 1705, 1695, 1680, 1660, 1635, 1610, 1600, 1590, 1560, 1535, 1525, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 622 (MH^+), 470, 444, 253

30 实施例 72

2 - [3 - [3 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 -

2-氧代丙基)乙酰胺的合成

(1) 2-[3-[3-(甲氧羰基)苄氧羰基]氨基-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢-1-吡啶基]-N-(1-苄基-2-(叔丁基·二甲基甲硅烷基)氧-3,3,3-三氟丙基)乙酰胺的合成用与实
 5 施例53同样的方法进行。即,实施例70步骤(1)的目的化合物(500mg, 0.893mmol)在二氯甲烷(10ml)中与三乙胺(1.00ml, 7.20mmol)、三光气(150mg, 0.505mmol)和3-羟甲基苯甲酸甲酯(450mg, 2.71mmol)反应,得到淡黄色结晶状目的化合物549mg(81%)。

mp 69-71°C

10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.39 (d, J = 16.3 Hz, 1H),
 15 4.33 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.93 (dd, J = 14.9, 2.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 14.9, 11.2 Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)
 IR (KBr) 3370, 3290, 3050, 3010, 2930, 2920, 2850, 1720, 1675, 1640, 1600, 1580, 1510 cm⁻¹

20

(2) 2-[3-[3-(甲氧羰基)苄氧羰基]氨基-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢-1-吡啶基]-N-(1-苄基-2-羟基-3,3,3-三氟丙基)乙酰胺的合成用与实施例53同样的方法进行。即,步骤(1)的目的化合物(450mg, 0.598mmol)在THF(5ml)
 25 中用氟化四丁铵的THF溶液(1.0M, 0.718ml, 0.718mmol)处理,得到淡黄色结晶状目的化合物381mg(99%)。

mp 208.0-209.5°C

30 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (dt, J = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.20

(m, 5H), 7.15 (m, 1H), 6.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.43 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.95 (dd, $J = 14.3, 2.9$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.3, 10.2$ Hz, 1H)

5 IR (KBr) 3350, 3250, 3050, 3020, 3000, 2950, 1720, 1675, 1640, 1605, 1590, 1560, 1520 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 638 (MH^+), 472, 253

10 (3) 2 - [3 - [3 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (2) 的目的化合物 (74.2mg, 0.116mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中与 Dess - Martin periodinane (98.7mg, 0.233mmol) 反应, 得到淡黄色结晶状标题化合物 42.6mg (58 %)。

15 mp 197.0-199.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 1H), 7.33 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 5H), 6.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (dd, $J = 14.2, 2.2$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.2, 11.4$ Hz, 1H)

20 IR (KBr) 3350, 1715, 1660, 1640, 1585, 1540, 1520, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 636 (MH^+), 508, 470, 253

25

实施例 73

2 - [3 - [3 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 6 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 71 同样的方法合成。即, 实施例 72 的标题化合物 (65.9mg, 0.104mmol) 在 THF (1ml) 中用氢氧化锂 (4.79mg, 0.114mmol) 的水溶液 (0.3ml) 处理, 得到淡黄色结晶状标题化合物

13mg (20 %)。

mp 205.0-207.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.5 Hz, 1H),
8.01 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H),
7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 1H),
7.33 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.20-7.10 (m, 5H),
6.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (m, 1H),
3.11 (dd, J = 14.2, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 14.2, 11.3 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 2900, 1720, 1705, 1690, 1680, 1675, 1665, 1660, 1640,
1620, 1585, 1560, 1515, 1505 cm⁻¹

MS (CI, positive) m/z 622 (MH⁺), 510, 470, 253

实施例 74

2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2
- 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙
基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - (3 - 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基) -
N - [1 - 苄基 - 2 - (叔丁基 · 二甲基甲硅烷基) 氧 - 3, 3, 3 - 三氟
丙基] 乙酰胺的合成用与实施例 2 同样的方法进行。即, 实施例 17 步
骤 (1) 的目的化合物 (15.0g, 24.3mmol) 在 THF (120ml) 溶液中,
在 10 % Pd/C (2.60g) 存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色固体状
目的化合物 11.4g (97 %)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J =
7.4 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 6.42
(dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 5.96 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H),
4.44 (ABq, J = 15.0 Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.97 (dd, J =
14.3, 2.1 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 14.3, 11.3 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H),
0.22 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

IR (KBr) 3420, 3300, 3200, 3050, 2900, 2830, 1680, 1640, 1590, 1560,
1530 cm⁻¹

(2) 2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 2 - 羟基 - 3, 3, 3 - 三氟丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (1) 的目的化合物 (1.00g, 2.07mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中与三乙胺 (2.30ml, 16.6mmol)、三光气 (347mg, 1.17mmol) 和 4 - 羟甲基苯甲酸甲酯 (1.04g, 6.28mmol) 反应, 得到淡黄色油状物 (与 4 - 羟甲基苯甲酸甲酯的混合物)。得到的油状物在 THF (5ml) 中用氟化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 2.48ml, 2.48mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 905mg (78 %)。

10

mp 177.5-178.5°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 14.1, 2.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H)

15

IR (KBr) 3350, 3280, 3070, 3010, 3000, 2930, 1730, 1720, 1650, 1580, 1560, 1520, 1515, 1505 cm⁻¹

20

MS (CI, positive) m/z 562 (MH⁺), 396, 369

(3) 2 - [3 - [4 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (2) 的目的化合物 (300mg, 0.470mmol) 在二氯甲烷 (60ml) 中与 Dess - Martin periodinane (566mg, 1.34mmol) 反应, 得到微红色结晶状标题化合物 258mg (86 %)。

25

mp 131.5-133.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79 (dd, J = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.10 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82

30

(dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 6.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H),
4.61 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H),
3.85 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 13.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.8,$
11.6 Hz, 1H)

IR (KBr) 3350, 3290, 3050, 3020, 2990, 2950, 1720, 1715, 1710, 1700,
1695, 1690, 1660, 1650, 1645, 1635, 1630, 1625, 1615, 1580, 1560,
1520, 1515 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 560 (MH^+), 394, 369, 343, 303

10 实施例 75

2 - [3 - [4 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二
氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)
乙酰胺的合成

用与实施例 71 同样的方法合成。即, 实施例 74 的标题化合物
15 (150mg, 0.268mmol) 在 THF (2ml) 中用氢氧化锂 (25.2mg,
0.600mmol) 的水溶液 (0.5ml) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 30mg
(21 %)。

mp 163.0-164.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H),
20 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 1.5, 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (d, J
= 8.3 Hz, 2H), 7.30-7.10 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82
(dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H),
4.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H),
3.12 (dd, $J = 13.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.9, 11.6$ Hz, 1H)

25 IR (KBr) 3260, 3050, 2950, 2600, 2450, 2300, 1730, 1720, 1700, 1680,
1670, 1650, 1640, 1580, 1560, 1545, 1535, 1505 cm^{-1}

MS (CI, positive) m/z 546 (MH^+), 528, 510, 394, 376, 366, 350

实施例 76

30 2 - [3 - [3 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2
- 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙
基) 乙酰胺的合成

(1) 2 - [3 - [3 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 2 - 羟基 - 3, 3, 3 - 三氟丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 实施例 74 步骤 (1) 的目的化合物 (1.00g, 2.07mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中与三乙胺 (2.30ml, 16.6mmol)、三光气 (347mg, 1.17mmol) 和 3 - 羟甲基苯甲酸甲酯 (1.04g, 6.28mmol) 反应, 得到淡黄色油状物 (与 3 - 羟甲基苯甲酸甲酯的混合物)。所得到的油状物在 THF (5ml) 中用氟化四丁铵的 THF 溶液 (1.0M, 2.48ml, 2.48mmol) 处理, 得到无色结晶状目的化合物 830mg (72 %)。

10

mp 172.0-173.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 1.7, 6.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.58 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.97 (dd, J = 14.1, 2.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H)

IR (KBr) 3380, 3270, 3080, 3050, 3005, 2995, 2920, 1730, 1715, 1660, 1645, 1585, 1555, 1505 cm⁻¹

15

20

MS (CI, positive) m/z 562 (MH⁺), 396, 369

(2) 2 - [3 - [3 - (甲氧羰基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成用与实施例 53 同样的方法进行。即, 步骤 (1) 的目的化合物 (300mg, 0.470mmol) 在二氯甲烷 (60ml) 中与 Dess - Martin periodinane (566mg, 1.34mmol) 反应, 得到微红色结晶状标题化合物 269mg (90 %)。

mp 116.5-118.0°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.4, 7.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 6.18

30

(t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.41
 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 13.9$,
 2.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.9$, 11.6 Hz, 1H)
 IR (KBr) 3520, 3350, 3300, 3200, 3090, 3080, 3010, 2930, 2840, 1730,
 1720, 1680, 1645, 1600, 1560, 1545, 1525, 1520, 1510 cm^{-1}
 MS (CI, positive) m/z 560 (MH^+), 394, 366, 343

实施例 77

2 - [3 - [3 - (羧基) 苄氧羰基] 氨基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二
 10 氢 - 1 - 吡啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基)
 乙酰胺的合成

用与实施例 71 同样的方法合成。即, 实施例 76 的标题化合物
 (150mg, 0.268mmol) 在 THF (2ml) 中用氢氧化锂 (25.2mg,
 0.600mmol) 的水溶液 (0.5ml) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 50mg
 15 (34 %)。

mp 137.0-138.5°C

^1H -NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14-11.5 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.19 (d,
 $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 1.5$, 7.4 Hz,
 1H), 7.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25-7.15 (m,
 20 5H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.82 (dd, $J = 6.9$, 1.7 Hz, 1H), 6.17
 (t, $J = 7.21$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.59 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.40
 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.11 (dd, $J = 13.8$, 2.6 Hz, 1H),
 2.64 (dd, $J = 13.8$, 11.6 Hz, 1H)
 IR (KBr) 3500, 3360, 3300, 3200, 3050, 1730, 1680, 1675, 1665, 1645,
 25 1635, 1595, 1580, 1575, 1510, 1505 cm^{-1}
 MS (CI, positive) m/z 546 (MH^+), 528, 394, 376

实施例 78

2 - (5 - 乙酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - 苯基 - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧
 30 啉基) - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 2 的标题化合物

(559mg, 1.26mmol)在 THF (10ml)中与碳酸钠 (372mg, 3.51mmol)和乙酰氯 (0.10ml, 1.4mmol)反应, 得到无色结晶状标题化合物 509mg (83 %)。

mp 110-112°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.73 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 5H), 4.42 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 13.9, 2.2$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 13.9, 11.5$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H)

10 IR (KBr) 3300, 1640, 1515 cm^{-1}

MS (SIMS, positive) m/z 487 (MH^+)

实施例 79

2 - [2 - (4 - 氟苯基) - 5 - 甲氧琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 4 的标题化合物 (600mg, 1.30mmol)在 THF (12ml)中与碳酸钠 (384mg, 3.62mmol)和甲氧琥珀酰氯 (0.18ml, 1.5mmol)反应, 得到无色无定形标题化合物 736mg (98 %)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.73 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 7H), 4.45 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 14.2, 2.1$ Hz, 1H), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H)

IR (KBr) 3300, 1720, 1655, 1645, 1605, 1525, 1500 cm^{-1}

实施例 80

2 - [2 - (4 - 氟苯基) - 5 - 羟基琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 1,6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3,3,3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

用与实施例 60 同样的方法合成。即, 实施例 79 的标题化合物 (347mg, 0.602mmol)在 THF (10ml)中与 0.1N 氢氧化钠水溶液

(10ml) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 295mg (87 %)。

mp 140-147°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.75 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22-7.12 (m, 7H), 4.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.9, 2.0 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 13.9, 11.5 Hz, 1H), 2.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H)

IR (KBr) 3320, 3280, 3060, 1680, 1655, 1645, 1600, 1540, 1520 cm⁻¹

10 MS (SIMS, negative) m/z 561[(M-H)⁻]

实施例 81

2 - [5 - 甲氧琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

15 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 8 的标题化合物 (350mg, 0.763mmol) 在 THF (8ml) 中与碳酸钠 (226mg, 2.13mmol) 和甲氧琥珀酰氯 (0.11ml, 0.89mmol) 反应, 得到无色无定形标题化合物 250mg (57 %)。

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.72 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21-7.12 (m, 6H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.38 (brs, 2H), 4.21 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 14.2, 2.4 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.31 (s, 3H)

IR (KBr) 3250, 1720, 1645, 1510 cm⁻¹

25

实施例 82

2 - [5 - 羟基琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - (1 - 苄基 - 3, 3, 3 - 三氟 - 2 - 氧代丙基) 乙酰胺的合成

30 用与实施例 60 同样的方法合成。即, 实施例 81 的标题化合物 (203mg, 0.355mmol) 在 THF (5ml) 中与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (5ml) 反应, 定量得到无色无定形标题化合物。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (brs, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 9H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 (brs, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 2.71 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.59 (dd, J = 14.0, 11.2 Hz, 1H), 2.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H)

实施例 83

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1 - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - [N - (羧甲基) 氨基甲酰] 丙基] 乙酰胺的合成

(1) 向 DL - 苯丙氨酸 (25.26g, 0.1529mol) 的 1, 4 - 二噁烷 (300ml)、1N 氢氧化钠水溶液 (153ml) 和水 (153ml) 的溶液中, 在冰冷却下滴加二聚碳酸二叔丁酯 (39ml, 0.17mol)。得到的混合物边徐徐回到室温边搅拌 21 小时之后, 浓缩到约 200ml。向浓缩液中添加乙酸乙酯 (450ml), 在冰冷却下添加柠檬酸调至 pH3, 分离有机层, 水层用乙酸乙酯进一步萃取。合并的有机层水洗、用无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩。残渣用乙酸乙酯 - 己烷结晶, 得到无色结晶状 N - 叔丁氧羰基 - DL - 苯丙氨酸 35.42g (87 %)。

(2) 向步骤 (1) 目的化合物 (10.37g, 39.08mmol) 的二氯甲烷 (300ml) 溶液中, 添加三乙胺 (5.6ml, 40mmol)、六氟磷酸苯并三唑 - 1 - 基氧三 (二甲胺基) 磷 (17.33g, 39.18mmol)、N, O - 二甲基羟胺盐酸盐 (4.23g, 43.4mmol) 和三乙胺 (6.0ml, 43mmol), 在室温搅拌 3 小时, 向反应液中添加三乙胺 (2.1ml, 15mmol), 25 分钟后进一步添加三乙胺 (1.0ml, 7.2mmol), 搅拌 10 分钟。反应液用二氯甲烷 (1000ml) 稀释, 依次用 3N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (1 : 1 乙酸乙酯 - 己烷) 分离后, 用乙酸乙酯 - 己烷重结晶, 得到无色结晶状 N^α - 叔丁氧羰基 - DL - 苯丙氨酸 - N - 甲氧基 - N - 甲基酰胺 10.17g (84 %)。

(3) 步骤 (2) 目的化合物 (10.01g, 32.46mmol) 的乙醚 (325ml) 和 THF (100ml) 混合溶液中添加氢化锂铝 (1.54g, 40.6mmol), 在室温搅拌 40 分钟。反应液用冰冷却, 添加硫酸氢钾水

溶液 (7.74g / 160ml)。得到的混合物搅拌 40 分钟后,用乙醚 (400ml) 稀释,分离有机层。水层进一步用乙醚萃取,得到的有机层合并,依次用 3N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压蒸出溶剂,得到无色固体状 N - 叔丁氧羰基 - DL - 苯丙氨酸 7.36g (91 %)。

(4) 活性锌粉 (4.76g, 72.8mmol) 和 THF (15ml) 的混合物中,用 10 分钟时间边照射超声波边滴加步骤 (3) 目的化合物 (7.23g, 29.0mmol) 和溴二氟乙酸乙酯 (9.3ml, 73mmol) 的 THF (65ml) 溶液。得到的混合物边时而搅拌边用超声波照射 27 分钟后,加热回流 7 分钟。反应混合物用冰冷却,添加 1N 硫酸氢钾水溶液 (100ml), 进一步用 1N 硫酸氢钾水溶液 (200ml) 稀释,用二氯甲烷萃取。萃取液用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (65 : 35 己烷 - 乙酸乙酯) 和硅胶柱色谱法 (2 : 1 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制,得到无色固体状 4(S*) - [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R*) - 羟基 - 5 - 苯基戊酸乙酯 3.38g (31 %)

(5) 向步骤 (4) 目的化合物 (2.14g, 5.74mmol) 的 THF (12ml) 溶液中滴加 1N 氢氧化钠水溶液 (5.9ml)。得到的溶液在室温搅拌 2.5 小时后,减压下蒸出 THF。得到的水溶液用水 (10ml) 稀释后冷冻干燥,得到微黄色固体状 4(S*) - [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R*) - 羟基 - 5 - 苯基戊酸钠 2.14g (100 %)。

(6) 向步骤 (5) 的目的化合物 (1.62g, 4.43mmol)、HOBT (1.21g, 8.97mmol) 和甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐 (1.51g, 4.46mmol) 和 DMF (20ml) 溶液中添加 N - 乙基吗啉 (0.57ml, 4.5mmol) 和 WSCI 的盐酸盐 (907mg, 4.73mmol), 在室温搅拌 19 小时。反应液用水稀释,用乙酸乙酯萃取。萃取液依次用饱和碳酸氢钠水溶液、10 % 柠檬酸水溶液和饱和食盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥后,减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (3 : 2 己烷 - 乙酸乙酯) 分离精制,得到无色油状 2 - [4(S*) - [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R*) - 羟基 - 5 - 苯基戊酰氟基] 乙酸苄酯 1.51g (69 %)。

(7) 向步骤 (6) 目的化合物 (1.47g, 2.99mmol) 的 1, 4 - 二噁烷 (5ml) 溶液中添加氯化氢的 1, 4 - 二噁烷溶液 (5.3N, 20ml), 在室温搅拌 30 分钟。反应液减压浓缩后,残渣用乙醚结晶,得到无色

固体状 2 - [4(S*) - 氨基 - 2,2 - 二氟 - 3(R*) - 羟基 - 5 - 苯基戊酰
氨基] 乙酸苄酯盐酸盐 1.40g (96 %) .

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (brs, 1H), 8.07 (brs, 3H), 7.43-7.23
(m, 11H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (brs, 2H), 3.97-3.87 (1H), 3.68 (dd, J =
5 9.8, 4.5 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 9.8,
4.5 Hz)

IR (KBr) 3150, 2900, 1745, 1670, 1560 cm⁻¹

(8) 用 [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1,
10 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸(参考例 5 标题化合物, 653mg,
1.66mmol)、步骤 (7) 目的化合物 (710mg, 1.66mmol), 同实施例 1
一样形成酰胺键之后, 进行氧化。得到的化合物同实施例 2 一样脱保护,
得到淡褐色固体状标题化合物。

mp 128-132°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J =
15 7.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28-7.05 (m, 9H), 5.13 (brs, 2H), 4.93 (m,
1H), 4.41 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.81 (d, J
= 5.7 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.3,
9.8 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)

20 IR (KBr) 3250, 3000, 2900, 1645, 1600, 1520 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 560 (水合物, MH⁺), 542 (MH⁺)

实施例 84

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1
25 - 嘧啶基] - N - [1 - 苄基 - 3,3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - [N -
(羧乙基) 氨基甲酰] 丙基] 乙酰胺的合成

(1) 代替甘氨酸苄酯对甲苯磺酸盐的是使用 β - 丙氨酸苄酯对甲
苯磺酸盐, 通过与实施例 83 同样的反应, 得到无色油状 3 - [4(S*)
- [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2,2 - 二氟 - 3(R*) - 羟基 - 5 - 苯基戊
30 酰氨基] 丙酸苄酯 871mg (78 %) .

(2) 通过与实施例 83 步骤 (7) 同样的反应, 从步骤 (1) 的
目的化合物得到淡黄色固体状 3 - [4(S*) - 氨基 - 2,2 - 二氟 - 3(R*)

- 羟基 - 5 - 苯基戊酰氨基] 丙酸苄酯盐酸盐 740mg (100 %) 。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.10 (brs, 3H), 7.44-7.24 (m, 10H), 7.18 (brs, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.93 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.10 (dd, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 13.4, 10.3 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H)

IR (KBr) 3400, 3150, 3000, 2900, 1715, 1680, 1540 cm⁻¹

(3) 用 [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 5 标题化合物, 629mg, 1.60mmol), 步骤 (2) 目的化合物 (705mg, 1.59mmol), 同实施例 1 一样形成酰胺键之后, 进行氧化。得到的化合物同实施例 2 一样脱保护, 得到微褐色固体状标题化合物。

mp > 152 °C (分解)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (brs, 1H), 8.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.03 (m, 9H), 5.13 (brs, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.41, 4.36 (ABq, J = 16.5 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)

IR (KBr) 3275, 3050, 2900, 1645, 1600, 1530 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 574 (水合物, MH⁺), 556 (MH⁺)

实施例 85 ~ 93

用与实施例 83 和 84 同样的方法, 合成了表 6 ~ 7 中所示的化合物。

实施例 94

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - (乙氧羰基) 丙基] 乙酰胺的合成

(1) 4(S) - 氨基 - 2, 2 - 二氟 - 3(R) - 羟基 - 5 - 苯基戊酸乙酯盐酸盐的合成用与实施例 83 步骤 (7) 同样的方法进行。即, 4(S) - [(叔丁氧羰基) 氨基] - 2, 2 - 二氟 - 3(R) - 羟基 - 5 - 苯基戊酸乙酯 (参考例 6 的中间体化合物, 908mg, 2.43mmol) 用氯化氢的 1, 4 - 二噁烷溶液 (4N, 6ml) 处理, 得到无色固体状目的化合物 750mg

(100 %) 。

(2) 向 [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] 乙酸 (参考例 5 标题化合物, 950mg, 2.41mmol), 步骤 (1) 目的化合物 (748mg, 2.41mmol) 和 HOBt 一水合物 (651mg, 4.82mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中添加三乙胺 (0.40ml, 2.9mmol) 和 WSCI 的盐酸盐 (508mg, 2.65mmol), 在室温搅拌 17 小时。反应液倾入 0.5N 盐酸 (60ml) 中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥后, 减压浓缩。残渣用硅胶柱色谱法 (98:2 氯仿 - 甲醇) 分离精制, 得到无色固体状 2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2(R) - 羟基 - 3 - (乙氧羰基) 丙基] 乙酰胺 1.77g (96 %) 。

(3) 用与实施例 53 同样的方法, 即, 步骤 (2) 的目的化合物 (1.70g, 2.21mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 溶液中用 Dess - Martin periodinane (1.49g, 3.51mmol) 处理, 得到无色结晶状标题化合物 1.30g (91 %) 。

mp 138-140°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.36-7.17 (m, 10H), 5.19 (s, 2H), 4.86 (m, 1H), 4.48 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

IR (KBr) 3290, 3020, 2920, 1775, 1725, 1655, 1595, 1515 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 647 (MH⁺)

实施例 95

2 - [5 - 苄氧羰基氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - 羧基丙基] 乙酰胺的合成

用与实施例 60 同样的方法进行。即, 实施例 94 的标题化合物 (200mg, 0.309mmol) 在 THF (4ml) 溶液中与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (4ml)

反应, 得到无色结晶状标题化合物 171mg (89 %)。

mp 109-113°C

- ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H),
 5 8.42 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H),
 7.36-7.17 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.13
 (dd, J = 14.3, 4.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.3, 9.4 Hz, 1H), 2.31 (s,
 3H)
 IR (KBr) 3350, 3020, 1720, 1655, 1505 cm⁻¹
 10 MS (SIMS, positive) m/z 619 (MH⁺)

实施例 96

2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1
 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - (乙氧
 羰基) 丙基] 乙酰胺的合成

- 15 用与实施例 2 同样的方法进行。即, 实施例 94 的标题化合物
 (930mg, 1.44mmol) 在甲醇 (10ml) 溶液中, 在 10 % Pd/C (306mg)
 的存在下, 在氢气氛围下反应, 得到无色结晶状标题化合物 682mg (92
 %)。

- 20 mp 146-147°C
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31-7.09 (m,
 10H), 5.12 (s, 2H), 4.85 (m, 1H), 4.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.36 (d,
 J = 16.5 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 14.1, 5.0
 Hz, 1H), 2.81 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.18 (t, J =
 7.1 Hz, 3H)
 25 IR (KBr) 3400, 3310, 3020, 1750, 1640, 1605, 1520 cm⁻¹
 MS (SIMS, positive) m/z 513 (MH⁺)

实施例 97

- 30 2 - [5 - 氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1
 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - 羧基丙
 基] 乙酰胺的合成

用与实施例 60 同样的方法进行。即, 实施例 96 的标题化合物

(90.2mg, 0.176mmol) 在 THF (2.5ml) 溶液中与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (2.5ml) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 71mg (83 %)。

mp 118-121°C

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 10H), 4.94 (m, 1H), 4.42 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.2, 9.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)

IR (KBr) 3400, 3300, 3050, 1690, 1655, 1605, 1555 cm⁻¹

10 MS (SIMS, negative) m/z 483[(M-H)⁻]

实施例 98

2 - [5 - 甲氧琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - (乙氧羰基) 丙基] 乙酰胺的合成

15 用与实施例 55 同样的方法合成。即, 实施例 96 的标题化合物(470mg, 0.917mmol) 在 THF (10ml) 溶液中与碳酸钠 (272mg, 2.57mmol) 和甲氧琥珀酰氯 (0.14ml, 1.1mmol) 反应, 得到无色无定形标题化合物 548mg (95 %)。

20 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.36-7.10 (m, 9H), 4.87 (m, 1H), 4.49 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 14.1, 9.0 Hz, 1H), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

25 IR (KBr) 3330, 1775, 1735, 1690, 1645, 1595, 1515 cm⁻¹

MS (SIMS, positive) m/z 627 (MH⁺)

实施例 99

30 2 - [5 - 羟基琥珀酰氨基 - 6 - 氧代 - 2 - (间甲苯基) - 1, 6 - 二氢 - 1 - 嘧啶基] - N - [1(S) - 苄基 - 3, 3 - 二氟 - 2 - 氧代 - 3 - 羧基丙基] 乙酰胺的合成

用与实施例 60 同样的方法进行。即, 实施例 98 的标题化合物

(265mg, 0.423mmol) 在 THF (10ml) 溶液中与 0.1N 氢氧化钠水溶液 (10ml) 反应, 得到无色结晶状标题化合物 208mg (84 %)。

mp 134-136°C

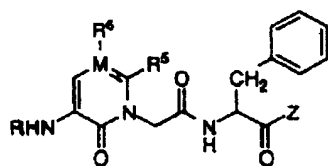
5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.0 (brs, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 9H), 4.96 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 14.2, 9.5 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)

IR (KBr) 3700-2300, 1755, 1720, 1700, 1680, 1655, 1605, 1510 cm^{-1}

10 MS (SIMS, positive) m/z 585 (MH^+)

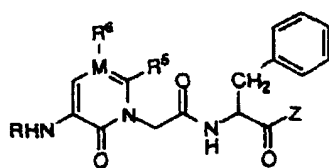
此外, 上述实施例得到的化合物汇总列于表 1 ~ 7 中。

表 1



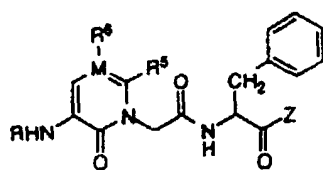
实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
1	CF ₃	N		-	
2	CF ₃	N		-	H
3	CF ₃	N		-	
4	CF ₃	N		-	H
5	CF ₃	N		-	
6	CF ₃	N		-	H
7	CF ₃	N		-	
8	CF ₃	N		-	H
9		N		-	
10		N		-	H
11	CF ₃	C	H		
12	CF ₃	C	H		H
13	CF ₃	C		H	
14	CF ₃	C		H	H
15	CF ₃	C	H		

表 2



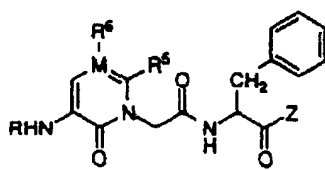
实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
16	CF ₃	C	H		H
17	CF ₃	C	H	H	
18	CF ₃	C	H	H	H
19	CF ₃	N	H	-	
20	CF ₃	N	H	-	H
21	CF ₃	N	Me	-	
22	CF ₃	N	Me	-	H
23	CF ₃	N		-	
24	CF ₃	N		-	H
25	CF ₃	N		-	
26	CF ₃	N		-	H
27	CF ₃	N		-	
28	CF ₃	N		-	H
29	CF ₃	N		-	H
30	CF ₃	N		-	

表 3



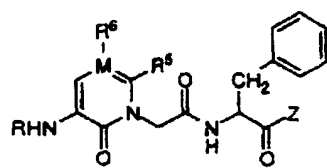
实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
31	CF ₃	N		-	H
32	CF ₃	N		-	
33	CF ₃	N		-	H
34	CF ₃	N		-	
35	CF ₃	N		-	H
36	CF ₃	N		-	Me
37	CF ₃	N		-	
38	CF ₃	N		-	H
39	CF ₃	N		-	
40	CF ₃	N		-	H
41	CF ₃	N		-	
42	CF ₃	N		-	H
43	CF ₃	N		-	
44	CF ₃	N		-	H
45	CF ₃	N		-	

表 4



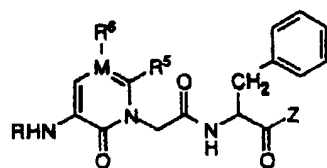
实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
46	CF ₃	N		-	H
47	CF ₃	N		-	
48	CF ₃	N		-	H
49	CF ₃	N		-	
50	CF ₃	N		-	H
51	CF ₃	N		-	
52	CF ₃	N		-	H
53	CF ₃	N		-	
54	CF ₃	N		-	
55	CF ₃	N		-	
56	CF ₃	N		-	
57	CF ₃	N		-	
58	CF ₃	N		-	
59	CF ₃	N		-	
60	CF ₃	N		-	

表 5



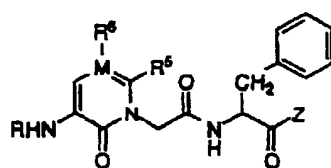
实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
61	CF ₃	N		-	
62	CF ₃	N		-	
63	CF ₃	N		-	
64	CF ₃	N		-	
65	CF ₃	N		-	
66	CF ₃	N		-	
67	CF ₃	N		-	
68	CF ₃	N		-	
69	CF ₃	N		-	
70	CF ₃	C		H	
71	CF ₃	C		H	
72	CF ₃	C		H	
73	CF ₃	C		H	
74	CF ₃	C	H	H	
75	CF ₃	C	H	H	

表 6



实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
76	CF ₃	C	H	H	
77	CF ₃	C	H	H	
78	CF ₃	N		-	
79	CF ₃	N		-	
80	CF ₃	N		-	
81	CF ₃	N		-	
82	CF ₃	N		-	
83		N		-	H
84		N		-	H
85		N		-	H
86		N		-	H
87		N		-	H
88		N		-	H
89		N		-	H
90		N		-	H

表 7



实施例序号	Z	M	R ⁵	R ⁶	R
91		N		-	H
92		N		-	H
93		N		-	H
94		N		-	
95		N		-	
96		N		-	H
97		N		-	H
98		N		-	
99		N		-	

实验例 1：本发明化合物对人类心脏胃促胰酶的抑制活性

本发明化合物 (I) 的抑制活性是以对人类心脏胃促胰酶的酰胺酶活性的抑制活性来衡量的，其有效性评价如下。

在最终浓度 2.5mM 的合成基质 N - 琥珀酰 - 丙氨酰 - 丙氨酰 - 脯氨酰 - 苯丙氨酸 - 对硝基苯胺存在下，以规定浓度系列 ($< \times 1$, $< \times 10$, $< \times 100$ 倍当量) 的本发明化合物对 5nM 的胃促胰酶引起的活性残存分数变化来定量抑制活性。抑制效果解析是利用双分子平衡反应线性化式的 Easson - Stedman 图 (Proc. Roy. Soc. B. 1936, 121, p 141) 的最小二乘法进行的。由这种解析得到的表观抑制常数 (K_{iapp})，和从反应液基质最终浓度及其它途径求出的 K_m 值计算的抑制常数 (K_i)，来评价抑制活性。酶反应初始速度的定量，是以分光光度法，根据 405nm 的吸光度增加，检测基质水解产生对硝基苯胺的生成量。本发明化合物的胃促胰酶抑制活性，是作为相对于抑制剂不存在下的酶活性而言抑制剂存在下的活性残存分数计算的，最后计入对酶使用的基质浓度在初速度保证吸光度以下的测定值，然后进行解析。

反应液组成是在含有 0.1 % Triton - X100、组成为 $Na_2B_4O_7$ (100mM) - KH_2PO_4 (50mM) 的缓冲液 (pH 9.0) 120 μ l 中添加 20 μ l 溶于 10 % 二甲基亚砷 (DMSO) 的本发明化合物、20 μ l 溶于同种缓冲液的 10 % 牛血清清蛋白、20 μ l 溶于 DMSO 的基质、和 20 μ l 胃促胰酶，使总量为 200 μ l。

酶添加后立即开始记录吸光度，然后以准确的等时间间隔的吸光度增加，记录成为一条进展曲线。

用以上的数据，必要时还要用反应结束时的吸光度与刚添加后的吸光度之差，来定量相对于不添加抑制剂的对照组而言添加了抑制剂的样品的残存活性并进行解析，或者，计算在一定时间间隔 (≥ 20 分钟) 内对照组和添加了抑制剂的样品的反应速度，并且以每 10 - 30 分钟向前推移这种速度计算，从各自的总反应时间内平均的各自的反应速度来定量同样的残存活性分数，即以这种方法解析抑制活性。

此外，对人类白血球弹性蛋白酶的抑制活性的测定，是使用 N - 甲氧琥珀酰 - 丙氨酰 - 丙氨酰 - 脯氨酰 - 缬氨酸 - 对硝基苯胺作为基质，使用含有 20mM $CaCl_2$ 和 0.1 % 吐温 80 的 0.1M Tris 盐酸 (pH 8.0) 作为缓冲液，其它与上述同样的组成和方法进行。

关于代表性的本发明化合物 (I) 的人类心脏胃促胰酶抑制活性试验结果列于表 8 中。

表 8

化合物	Ki (μM)	化合物	Ki (μM)
实施例 2	7.2	实施例 47	13.0
实施例 3	5.6	实施例 48	7.7
实施例 4	4.1	实施例 50	8.3
实施例 5	8.7	实施例 52	7.4
实施例 6	7.0	实施例 53	9.3
实施例 7	4.8	实施例 54	3.3
实施例 8	5.9	实施例 58	2.5
实施例 10	7.2	实施例 61	2.3
实施例 29	3.9	实施例 62	1.8
实施例 31	10.0	实施例 71	10.0
实施例 32	8.4	实施例 73	4.8
实施例 33	3.0	实施例 81	2.9
实施例 45	4.7	实施例 86	2.9
实施例 46	1.9	实施例 99	10.0

另一方面,对人类白血球弹性蛋白酶的抑制活性是任何一种化合物
5 都 $> 10^5 \mu\text{M}$ 。

从上述结果可以看出,本发明化合物 (I) 完全不抑制人类白血球弹性蛋白酶,而强烈抑制人类心脏胃促胰酶。

制剂例 1: 锭剂

- | | | |
|----|---------------------------------|--------|
| | (1) 本发明化合物 (I) | 10mg |
| 10 | (2) 直接压片用微粒 No.209 (富士化学公司) | 46.6mg |
| | 偏硅酸铝酸镁 | 20 % |
| | 玉米淀粉 | 30 % |
| | 乳糖 | 50 % |
| | (3) 结晶纤维素 | 24.0mg |
| 15 | (4) 羧甲基纤维素钙 | 4.0mg |
| | (5) 硬脂酸镁 | 0.4mg |
- (1)、(3) 和 (4) 均事先过 100 目筛。这种 (1)、(3)、

(4) 和 (2) 分别干燥, 下降到一定含水率之后, 以上述重量比用混合机混合。向完全均匀的混合粉末中添加 (5), 短时间 (30 秒) 混合, 混合粉末压片 (杵: 6.3mm $\varnothing$, 6.0mmR), 制成每片 85mg 的錠剂。

- 5 这种錠剂必要时也可以用常用胃溶性薄膜包衣剂 (例如聚乙烯基缩醛二乙胺基乙酸酯) 或食用着色剂包衣。

制剂例 2: 胶囊剂

- | | | |
|----|----------------|------|
| | (1) 本发明化合物 (I) | 50g |
| | (2) 乳糖 | 935g |
| 10 | (3) 硬脂酸镁 | 15g |

上述成分分别称量后均匀混合, 混合粉末灌装到硬胶囊中, 每个装 200mg。

制剂例 3: 注射剂

- | | | |
|----|---------------------|-------|
| | (1) 本发明化合物 (I) 的盐酸盐 | 5mg |
| 15 | (2) 蔗糖 | 100mg |
| | (3) 生理食盐水 | 10ml |

上述混合液用膜过滤器过滤后, 再进行除菌过滤, 此过滤液分注于无菌管形瓶中, 充入氮气后密封, 制成静脉内注射剂。

- 20 本发明的杂环类酰胺化合物及其药理学上可接受的盐, 对于包括人类在内的哺乳动物有优异的胃促胰酶群抑制作用, 可经口和非经口给药。因此, 可用作胃促胰酶抑制剂, 且可用于预防·治疗以血管紧张素 II 引起的各种疾病为首的、起因于胃促胰酶的各种疾病等。