



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101880280 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 16

(21) 申请号 201010148170. 6

代理人 吴贵明 张英

(22) 申请日 2007. 12. 21

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

2006907283 2006. 12. 22 AU

2007902479 2007. 05. 09 AU

2007903401 2007. 06. 25 AU

2007904114 2007. 07. 31 AU

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 487/04 (2006. 01)

C07D 513/04 (2006. 01)

C07D 498/04 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 31/18 (2006. 01)

A61P 31/16 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200780051562. 7 2007. 12. 21

(56) 对比文件

(73) 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所

地址 200032 上海市徐汇区零陵路 345 号

专利权人 爱维艾珂瑟有限公司

WO 2006/103399 A1, 2006. 10. 05, 摘要, 说明书第 99 页表 1 化合物.

WO 2007/039218 A1, 2007. 04. 12, 说明书第 34 页化合物 A5A, B, 实施例 1-35.

M. Tisler et al.. An improved synthesis of dimethyl diacetoxyfumarate and its condensation with heterocyclic amines. 《Organic Preparations and Procedures International》. 1990, 第 22 卷 (第 4 期), 532-534.

(72) 发明人 埃里克·戴尔·琼斯

乔纳森·艾伦·维克多·科茨

戴维·伊恩·罗兹

约翰·约瑟夫·戴德曼

尼古拉斯·安德鲁·范德格拉夫

莉萨·简·温菲尔德 内尔纳·天通

威廉·伊萨 尼尔·乔依

凯瑟琳·麦克法兰

审查员 郝小燕

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

责任公司 11240

权利要求书 2 页 说明书 108 页 附图 1 页

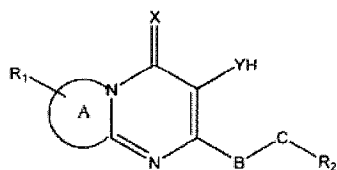
(54) 发明名称

双环嘧啶酮及其应用

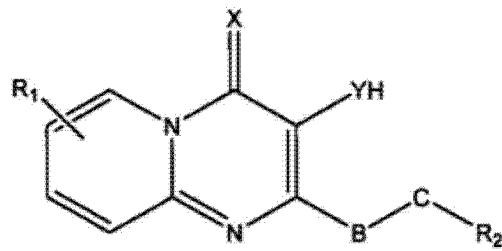
(57) 摘要

本发明提供了一种双环嘧啶酮及其应用。具体地, 本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。另外提供了一种治疗或预防受治疗者病毒感染的方法, 包括给予所述受治疗者有效量的化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。还提供了包含化学式 I 的化合物的药物组合物或药物。

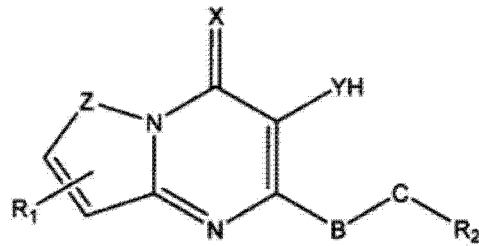
CN 101880280 B



1. 化学式 II 或 IV 的化合物或其药用盐,



II



IV

其中:

Z 是 NR_8 ; R_8 是 H;

X 为 O;

Y 为 O;

R_1 是 0-3 个取代基, 所述取代基中的每一个独立地选自自由 CN、 C_{1-10} 烷基、卤基、 NR_3R_4 组成的组;

R_3 和 R_4 与所连接的氮一起形成 5-7 元杂环, 所述杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态, 并且其中所述杂环在碳原子或氮原子处可选地被一个或多个选自芳基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基的取代基取代, 其中芳基是 C_6 - C_{10} 芳烃基团;

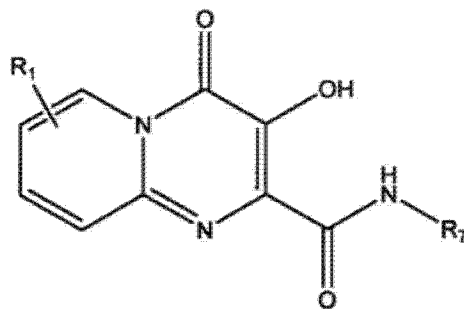
B 是 $-\text{C}(\text{O})-$;

C 为 $-\text{NH}-$;

R_2 为 R_7 ;

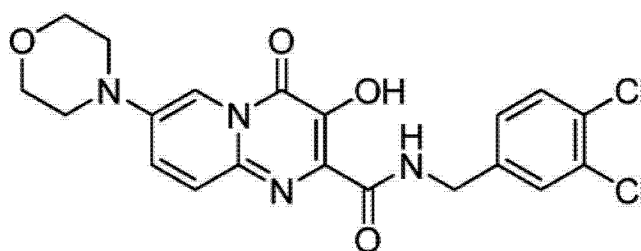
R_7 为烷芳基, 其中烷芳基可选地被一个或多个卤基取代, 并且其中烷芳基是苄基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, 所述化合物是化学式 VII 的化合物:



VII

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物,其中, NR_3R_4 是吗啉。
4. 根据权利要求 2 所述的化合物,其中, R_1 是各自独立地选自 NR_3R_4 的 0-3 个取代基。
5. 根据权利要求 4 所述的化合物,其中,在 R_1 取代基的至少一个中, R_3 和 R_4 与所连接的氮一起形成 5-7 元杂环,所述杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子,其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态,并且其中所述杂环在碳原子或氮原子处可选地被一个或多个选自芳基、C(O)C₁₋₄ 烷基、SO₂C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、CO₂C₁₋₄ 烷基的取代基取代,其中芳基是 C₆-C₁₀ 芳烃基团。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中, R_7 是氟苄基。
7. 根据权利要求 6 所述的化合物,其中, R_7 是 4- 氟苄基。
8. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中, R_7 是二氯苄基。
9. 根据权利要求 8 所述的化合物,其中, R_7 是 3, 4- 二氯苄基。
10. 根据权利要求 1 所述的化合物,具有以下化学式:



11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物或其药用盐在制备用于治疗或预防受治疗者中病毒感染的药物中的应用,其中所述病毒感染是 HIV 或 SIV 感染。
12. 一种药物组合物,包括根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

双环嘧啶酮以及其应用

[0001] 本申请是申请日为 2007 年 12 月 21 日、发明名称为“双环嘧啶酮以及其应用”的第 200780051562.7 号中国专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗病毒感染,尤其是 HIV 感染的新型双环嘧啶酮化合物以及其类似物。

背景技术

[0003] 称作“人免疫缺陷病毒”或“HIV”的逆转录病毒是逐步破坏免疫系统的复杂疾病的病原 (etioloical agent)。该疾病称作获得性免疫缺陷综合症或 AIDS。如在 2005 年 12 月,估计全世界四千万人患有 HIV 并且每年发生超过三百万人的死亡。

[0004] 逆转录病毒复制的特点包括病毒基因组反转录进入原病毒 (前病毒)DNA 中以及其整合进入宿主细胞基因组中。这些步骤是 HIV 复制所需要的,并且分别由病毒编码酶、逆转录酶以及整合酶介导。

[0005] HIV 感染遵循以下途径:病毒颗粒结合于细胞表面受体和共受体,导致病毒颗粒与细胞的融合。病毒的内含物被释放到细胞质中,在该细胞质中发生 HIV 基因组的反转录。通过一系列步骤,产生了双链原病毒 DNA 拷贝。原病毒 DNA 被转运到称作整合前复合体 (pre-integration complex) (PIC) (其包含整合酶和其他病毒和可能的细胞蛋白)的复合体中的细胞核。一旦在细胞核内,则借助于整合酶的作用,将原病毒 DNA 整合到宿主细胞基因组中。一旦被整合,则可以发生病毒基因组的转录和翻译,导致产生病毒蛋白和新病毒 RNA 基因组。这些蛋白和基因组装配在细胞表面上,并且取决于细胞类型,可能组装在其他细胞内膜区室中。然后使组装的颗粒开始从细胞生长出来并在该过程期间、或在该过程之后不久,通过病毒蛋白酶的作用成熟为感染 HIV 颗粒。

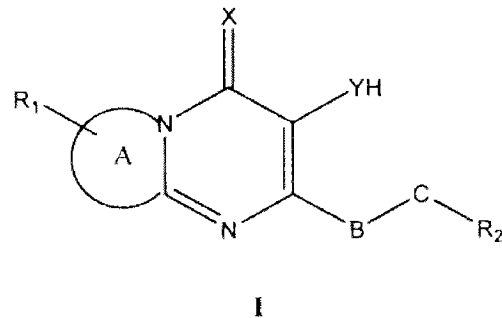
[0006] 原病毒基因组到宿主细胞基因组的整合需要整合酶的作用,其以至少三个步骤、可能四个步骤来进行该过程。第一步骤涉及将病毒基因组装配到稳定的核蛋白复合体中,其次,对来自基因组的 3' 端的两个核苷酸进行加工以产生具有游离 3'OH 残基的交错末端,以及第三,将这些末端转移到宿主细胞基因组中。最后步骤涉及在宿主基因组中插入位点的间隙填补和修复。对于是否整合酶进行该最后步骤或是否由细胞修复酶来进行该最后步骤,仍然存在一些猜想。

[0007] 目前,可以用出售的多种抑制剂来治疗 HIV 感染,其中抑制剂靶向逆转录酶、蛋白酶,或进入细胞。已知,用这些药物或这些药物的组合治疗 HIV 感染可有效地治疗 AIDS 和类似疾病。目前抑制剂的缺点包括抗性和许多副作用的迅速出现和增加的发生率,因此需要靶向如整合酶的蛋白质的新型抑制剂。

发明内容

[0008] 在第一个方面,本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药,

[0009]



[0010] 其中：

[0011] A 是稠合于含氮环的单环或双环（二环）芳族或杂芳族部分；

[0012] X 选自由 O 和 S 组成的组；

[0013] Y 选自由 O 和 S 组成的组；

[0014] R_1 是 0-3 个取代基，其每一个独立地选自由 CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-10} 烷基 PO_3H_2 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基 NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基 NR_3R_4 、卤基 (halo)、 NR_3R_4 、烷芳基、烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 $-O-$ 烷芳基、 $SO_2NR_3R_4$ 组成的组；

[0015] R_3 和 R_4 各自独立地选自由氢、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 $C_{1-10}NR_5R_6$ 、 $-NH(CO)(CO)NHC_{1-4}$ 烷基组成的组；或 R_3 和 R_4 与连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子，其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被一个或多个选自卤基、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 C_{1-4} 烷基、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR_5R_6 、 C_{1-4} 烷基 NR_5R_6 的取代基取代；

[0016] R_5 和 R_6 各自独立地选自由 H 和 C_{1-4} 烷基组成的组，或 R_5 和 R_6 与所连接的氮一起形成 5-7 元杂环，该杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子，其中 S 可以处于（是）S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态，并且其中所述杂环在碳原子或氮原子处可选地被一个或多个选自卤基和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

[0017] 当 R_1 是烷芳基或 $-O-$ 烷芳基时，所述烷芳基取代基的芳基基团可选地被选自 C_{1-10} 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基 NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基 NR_3R_4 、卤基、 NR_3R_4 、烷芳基、 $-O-$ 烷芳基、 $SO_2NR_3R_4$ 的取代基取代；

[0018] B 不存在或是 $-C(O)-$ ；[0019] C 不存在或选自由 $-O-$ 、 $-NH-$ 以及 $-NH-NH-C(O)-$ 组成的组；[0020] R_2 选自由杂芳基、杂环基、以及 R_7 组成的组；[0021] R_7 选自 H、烷芳基以及 C_{1-6} 烷基；[0022] 条件是如果 R_2 是 R_7 ，则 B 和 C 必须存在。

[0023] 在第二个方面，本发明提供了一种治疗或预防受治疗者中病毒感染的方法，包括给予所述受治疗者有效量的化学式 (I) 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。

[0024] 在第三个方面，提供了化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者中病毒感染的药物中的应用。

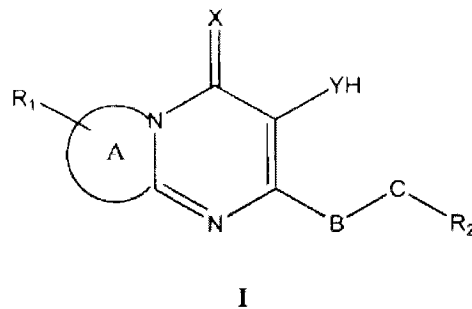
[0025] 在第四个方面，本发明提供了药物组合物，该药物组合物包括根据第一方面的化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂。

附图说明

[0026] 图 1 示出了在利用野生型和突变 HIV 整合酶的链转移测定中化合物（包括根据本发明的化合物）的活性表。突变酶包括突变 Q148K 并且对于公布的整合酶抑制剂如 S-1360、Raltegravir (MerckMK-0518) 以及 GS9137 (Gilead GS-9137) 具有抗性。

具体实施方式

[0027] 在第一个方面, 本发明提供了一种化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药,
[0028]



[0029] 其中：

[0030] A 是稠合于含氮环的单环或双环芳族或杂芳族部分；

[0031] X 选自由 O 和 S 组成的组；

[0032] Y 选自由 O 和 S 组成的组；

[0033] R_1 是 0-3 个取代基, 其各自独立地选自由 CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{1-10} 烷基 PO_3H_2 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基 NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基 NR_3R_4 、卤基、 NR_3R_4 、烷芳基、烷基杂芳基、芳基、杂芳基、 $-O-$ 烷芳基、 $SO_2NR_3R_4$ 组成的组；

[0034] R_3 和 R_4 各自独立地选自由氢、 CO_2C_{1-4} 烷基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 $C_{1-10}NR_5R_6$ 、 $-NH(CO)(CO)NHC_{1-4}$ 烷基组成的组；或 R_3 和 R_4 与所连接的氮一起形成 5-7 元杂环, 该杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中 S 可以处于 S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态, 并且其中所述杂环在碳原子或氮原子处可选地被一个或多个选自卤基、芳基、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、 SO_2C_{1-4} 烷基、 SO_2H 、 C_{1-4} 烷基、 CO_2H 、 CO_2C_{1-4} 烷基、 NR_5R_6 、 C_{1-4} 烷基 NR_5R_6 的取代基取代；

[0035] R_5 和 R_6 各自独立地选自由 H 和 C_{1-4} 烷基组成的组, 或 R_5 和 R_6 与所连接的氮一起形成 5-7 元杂环, 该杂环包含 0 至 2 个另外的选自 N、O 或 S 的杂原子, 其中 S 可以处于 (是) S、S(O) 或 S(O)₂ 氧化态, 并且其中所述杂环在碳或氮原子处可选地被一个或多个选自卤基和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

[0036] 当 R_1 是烷芳基或 $-O-$ 烷芳基时, 所述烷芳基取代基的芳基基团可选地被选自 C_{1-10} 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基 NR_3R_4 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基 NR_3R_4 、卤基、 NR_3R_4 、烷芳基、 $-O-$ 烷芳基、 $SO_2NR_3R_4$ 的取代基取代；

[0037] B 不存在或是 $-C(O)-$ ；

[0038] C 不存在或选自由 $-O-$ 、 $-NH-$ 以及 $-NH-NH-C(O)-$ 组成的组；

[0039] R_2 选自由杂芳基、杂环基、以及 R_7 组成的组；

[0040] R_7 选自 H、烷芳基以及 C_{1-10} 烷基；

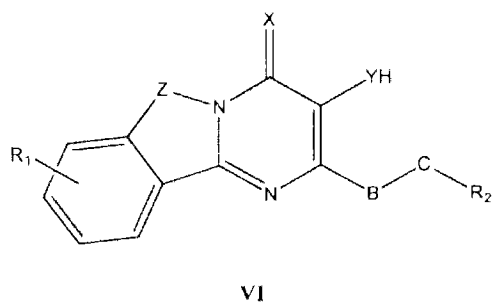
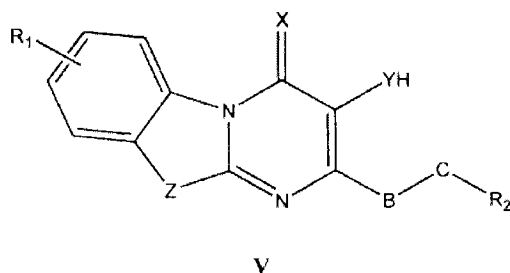
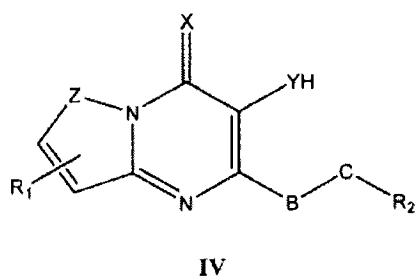
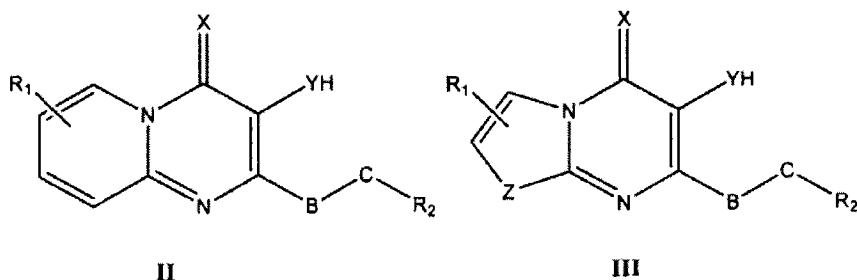
[0041] 条件是如果 R_2 是 R_7 , 则 B 和 C 必须存在。

[0042] 在一种优选的形式中, R_2 是杂芳基或杂环基。更优选地, R_2 被芳基或烷芳基取代。

[0043] 在一种优选的形式中， C_{2-10} 链烯基是烯丙基。

[0044] 在一种优选的形式中，化学式 I 的化合物选自化学式 II、III、IV、V 以及 VI 的化合物组成的组：

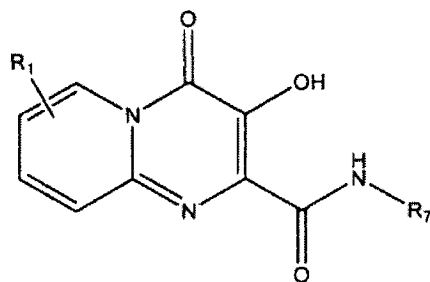
[0045]



[0046] 在化学式 III、IV 以及 V 的化合物中，Z 是 O、S 或 NR_8 ，其中 R_8 是 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基 NR_3R_4 、烷芳基、烷基杂芳基、芳基以及杂芳基。

[0047] 在进一步优选的形式中，化学式 I 的化合物是化学式 VII 的化合物：

[0048]



VII

- [0049] 在一种优选的形式中, NR₃R₄ 是吗啉。
- [0050] 在一种优选的形式中, R₇ 是氟苄基, 更优选 4- 氟苄基。
- [0051] 在另一种优选的形式中, R₇ 是二氯苄基, 更优选 3,4- 二氯苄基。
- [0052] 优选地, 杂芳基选自四唑、三唑、吡唑、咪唑、噁唑、噁二唑、噻唑、噻二唑组成的组。
- [0053] 优选地, 该化合物选自:
- [0054] 7- 溴 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0055] 3- 羟基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0056] 3- 羟基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺
- [0057] 7- 氯 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺
- [0058] 7- 氯 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0059] 7-(1,1- 二氧化物 - 异噻唑烷 -2- 基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0060] 7-(1,1- 二氧化物 - [1,2] 噻嗪烷 -2- 基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0061] 3- 羟基 -4- 氧代 -7- 哌啶 -1- 基 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0062] 3- 羟基 -7- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0063] 3- 羟基 -7-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0064] 4-[2-(4- 氟 - 苄基氨基甲酰基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -7- 基] - 哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯
- [0065] 7-(2- 二甲基氨基 - 乙基氨基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0066] 3- 羟基 -4- 氧代 -7-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基氨基) -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺
- [0067] N-[2-(4- 氟 - 苄基氨基甲酰基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -7- 基] -N', N' - 二甲基 - 乙二酰胺 (草酰胺)
- [0068] 3- 羟基 -7-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙基氨基) -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸

酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0069] 9- 二甲基氨基 -3- 羟基 -7- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0070] 9- 乙基 -3- 羟基 -7- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0071] 3- 羟基 -7- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 3- 氯 -2- 氟 - 苄基酰胺

[0072] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 (5- 甲基 -[1,3,4] 噁二唑 -2- 基甲基) - 酰胺

[0073] 7-(4- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸苄基酰胺

[0074] 7-(4- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0075] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 (1H- 四唑 -5- 基) - 酰胺

[0076] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -2-(2H- 四唑 -5- 基) - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮

[0077] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -2-(2H-[1,2,4] 三唑 -3- 羰基) - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮

[0078] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -2-(1H- 四唑 -5- 羰基) - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮

[0079] 3- 羟基 -8- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0080] 7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸

[0081] 7-(4- 氟 - 苄基) -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸

[0082] 3- 羟基 -6- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0083] 3- 羟基 -9- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0084] 7- 溴 -3- 羟基 -4- 硫代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0085] 3- 巯基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0086] 3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 N'-[2-(4- 氟 - 苄基) - 乙酰基] - 酰肼

[0087] 2-[5-(4- 氟 - 苄基) -[1,3,4] 噁二唑 -2- 基] -3- 羟基 - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮

[0088] 3- 羟基 -7-(吗啉 -4- 磺酰基) -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0089] 3- 羟基 -4- 氧代 -7- 氨磺 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0090] 7- 二甲基氨磺酰 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0091] 3- 羟基 -4- 氧代 -7- 吡咯烷 -1- 基甲基 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0092] 7- 二甲基氨基甲基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0093] 在第二个方面,本发明提供了一种治疗或预防受治疗者中病毒感染的方法,该方法包括给予所述受治疗者有效量的化学式 (I) 的化合物或其药用衍生物、盐或前药。

[0094] 在第三个方面,提供了化学式 I 的化合物或其药用衍生物、盐或前药在制备用于治疗或预防受治疗者中病毒感染的药物中的应用。

[0095] 优选地,第二和第三个方面的病毒感染是 HIV 或 SIV 感染。

[0096] 更优选地, HIV 或 SIV 感染包括对于其他整合酶抑制剂具有抗性的病毒株。甚至更优选地,该病毒株包括具有 Q148K 突变的 HIV 整合酶。本发明的某些化合物已显示出相对于 HIV 整合酶 (Q148K) 具有惊人的更高活性,其中 HIV 整合酶对于公布的整合酶抑制剂如 S-1360、Raltegravir (Merck MK-0518) 以及 GS9137 (Gilead GS-9137 具有抗性)。相对于 Q148K 显示特别高活性的化合物是实施例 6.13 的化合物 (参见图 1)。

[0097] Q148K 的抗性分布的参考文献的一个实例可以在 14th CROI (Conference on Retroviral and Opportunistic Infections), Los Angeles, February 27th 2007 from John Wai, Merck Research Labs, ' Nextgeneration inhibitors of HIV-I Integrase Strand Transfer :Structural diversity and resistance profiles 中找到。

[0098] 如在本文中所使用的,术语“卤基”或“卤素”是指氟 (氟基)、氯 (氯基)、溴 (溴基) 或碘 (碘基)。

[0099] 如在本文中所使用的,单独或在化合物术语如 NH(烷基) 或 N(烷基)₂ 中使用的术语“烷基”是指单价直链或支链烃基团,在适当的情况下,其具有 1 至 3 个、1 至 6 个、或 1 至 10 个碳原子。例如,适宜的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、正己基、2-、3- 或 4- 甲基戊基、2- 乙基丁基、正己基或 2-、3-、4- 或 5- 甲基戊基。

[0100] 如在本文中所使用的,术语“链烯基”是指在碳原子之间具有一个或多个双键的直链或支链烃基团。适宜的链烯基基团包括但不限于乙烯基、烯丙基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基以及己烯基。

[0101] 如在本文中所使用的,术语“环烷基”是指环烃基团。适宜的环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基以及环己基。

[0102] 如在本文中所使用的,术语“芳基”是指 C₆-C₁₀ 芳烃基团,例如苯基或萘基。

[0103] 术语“烷芳基”包括,例如,苄基。

[0104] 当单独或在化合物术语中使用,术语“杂环”包括单环、多环、稠合或共轭烃残基,优选 C₃₋₆, 其中一个或多个碳原子 (并且在合适的情况下,其连接有氢原子) 被杂原子取代,使得提供非芳族残基。原子之间的键可以是饱和的或不饱和的。适宜的杂原子包括 O、N 以及 S。在两个或更多个碳原子被取代的情况下,其可以是两个或更多相同杂原子或被不同杂原子取代。杂环基团的适宜实例可以包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、喹啉基、异喹啉基、硫代吗啉代、二噁烷基、2,2' - 二甲基 -[1,3]- 二氧戊环基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基等。

[0105] 术语“杂芳基”包括 5 元或 6 元杂芳香环,其包含选自 O、N 以及 S 的一个或多个杂原子。杂芳基基团的适宜实例包括呋喃基、苯硫基、四唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基等。杂芳香环可以稠合至 5 元或 6 元芳香环或杂芳香环以形成双环芳环体系例如苯并呋喃。

[0106] 除非另有说明,否则每个烷基、环烷基、烷芳基、芳基、杂环基、或杂芳基基团可以可选地被 C_1-C_3 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6 芳基、杂环基、杂芳基、 C_1-C_3 烷基 OH、烷芳基、OH、 OC_1-C_3 烷基、卤基、CN、 NO_2 、 CO_2H 、 $CO_2C_1-C_3$ 烷基、 $CONH_2$ 、 $CONH(C_1-C_3$ 烷基)、 $CON(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 、三氟甲基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_3$ 烷基) 或 $N(C_1-C_3$ 烷基) $_2$ 中的一种或多种取代。例如,可选项取的芳基基团可以是 4-甲基苯基或 4-羟基苯基基团,而可选项取的烷基基团可以是 2-羟基乙基、三氟甲基、或二氟甲基。每个可选的烷基、环烷基、烷芳基、芳基、杂环基、或杂芳基取代基还可以被可选项取。

[0107] 可选项取基的实例还包括适宜的氮保护基团(参见“Protective Groups in Organic Synthesis”Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience, 1999)。

[0108] 化学式 I 的化合物的盐优选为药用的,但应当明了,非药用盐也落在本发明的范围内,因为它们在药用盐的制备中可用作中间体。

[0109] 术语“药用衍生物”可以包括任何药用盐、水合物或前药,或任何其他化合物,其在给予受治疗者以后能够提供(直接或间接)化学式 I 的化合物或其抗菌活性代谢物或残余物。

[0110] 适宜的药用盐包括但不限于药用无机酸的盐如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸、以及氢溴酸的盐,或药用有机酸如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲基苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天门冬氨酸、谷氨酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、丹宁酸、抗坏血酸以及戊酸的盐。

[0111] 碱式盐包括但不限于那些由药用阳离子,如钠、钾、锂、钙、镁、锌、铵、烷基铵形成的碱式盐,如由三乙胺形成的盐,烷氧基铵如那些由乙醇胺形成的盐以及由乙二胺、胆碱或氨基酸,如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。关于药用盐的类型和它们的形成的一般信息是对于本领域技术人员来说是已知的,并且如在一般教科书,如“Handbook of Pharmaceutical salts”P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCH 中所描述的。

[0112] 碱性(basic)的含氮基团可以用这样的制剂加以季铵化,如低级烷基卤化物,如甲基、乙基、丙基、和丁基氯化物、溴化物以及碘化物;硫酸二烷基酯如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯;等等。

[0113] 羟基基团可以用包括低级烷基羧酸,如乙酸和 2,2-二甲基丙酸的基团加以酯化或用包括烷基磺酸,如甲基磺酸的基团加以磺化(参见例如,实施例 15.10 的化合物)。

[0114] 本发明还包括药物组合物,其包含化学式 I 的化合物的前药。本发明还包括通过给予化学式 I 的化合物的前药在受治疗者中治疗或预防病毒感染的方法。具有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的化学式 I 的化合物可以被转化成前药。

[0115] 前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基、或两个或更多(例如,两个、三个或四

个)氨基酸残基的多肽链共价连接于化学式 I 的化合物的游离氨基、羟基和羧酸基团。氨基酸残基包括 20 种天然存在的氨基酸(通常用三个字母符号表示)并且还包括 4- 羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸、3- 甲基组氨酸、正缬氨酸、 β - 丙氨酸、 γ - 氨基丁酸、瓜氨酸、同型半胱氨酸、同型丝氨酸(高丝氨酸)、鸟氨酸以及甲硫氨酸砜。前药还包括这样的化合物,其中碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺以及烷基酯通过羰基碳前药侧链而共价连接于化学式 I 的上述取代基。前药还包括化学式 I 的化合物的磷酸盐(酯)衍生物(如酸、酸的盐、或酯),其通过磷氧键连接于化学式 I 的化合物的游离羟基。

[0116] 还应当明了,化学式 I 的化合物可以具有不对称中心,因此能够以多于一种的立体异构形式存在。因此本发明还涉及在一个或多个不对称中心具有基本上纯同分异构形式的化合物,例如,大于约 90% ee,如约 95% 或 97% ee 或大于 99% ee, 以及其混合物,包括外消旋混合物。这样的异构体可以通过不对称合成来制备,例如利用手性中间体、或通过手性拆分。

[0117] 在第四方面,本发明提供了包括根据第一方面的化合物以及药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0118] 本发明的组合物可以包含如下所述的其他治疗剂,并且可以例如按照如在药物剂型(pharmaceutical formulation)领域熟知的那些技术,通过采用常规固体或液体载体或稀释剂、以及适合于所期望的给药模式类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、增香剂等)加以配制。

[0119] 可以通过任何适宜的方式来给予本发明的化合物,例如,胃肠道外,如通过皮下、静脉内、肌内、或脑池内注射或输注技术(例如,作为无菌注射水或非水溶液或悬浮液)。

[0120] 药物剂型包括那些用于口服、直肠、鼻、局部(包括颊和舌下)、阴道或胃肠道外(包括肌内、皮下以及静脉内)给予或具有适合于通过吸入法或吹入法给予的形式的剂型。本发明的化合物以及常规佐剂、载体或稀释剂由此可以被配制成药物组合物的形式以及其单位剂量,并且具有这样的形式使得可以用作固体,如片剂或经填充的胶囊剂,或液体如溶液、悬浮液、乳剂、酞剂或填充有相同成分的胶囊剂,均用于口服使用,具有栓剂的形式,用于直肠给予;或具有无菌注射溶液的形式,用于胃肠道外(包括皮下)使用。

[0121] 除了灵长类动物如人类以外,根据本发明的方法还可以治疗各种其他哺乳动物。例如,可以治疗包括但不限于奶牛,绵羊,山羊,马,狗,猫,豚鼠,大鼠或其他牛、绵羊、马科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿动物或小鼠物种的哺乳动物。然而,该方法还可以用于其他物种,如禽物种(例如,鸡)。

[0122] 以上述方法治疗的受治疗者是哺乳动物,其包括但不限于奶牛,绵羊,山羊,马,狗,猫,豚鼠,大鼠或其他牛、绵羊、马科动物、犬科动物、猫科动物、啮齿动物或小鼠物种,并且优选人(男性或女性)。

[0123] 术语“有效量”是指将诱导组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的主题组合物的量,该反应是科研人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的。

[0124] 如在治疗病毒感染,并且尤其是 HIV 感染的领域中的技术人员将明了的,术语“治疗”不一定指病毒感染被完全治愈。术语“治疗”包括病毒负荷量的任何减少和/或在接受治疗的受治疗者中复制的抑制。

[0125] 如在本文中所使用的,术语“组合物”旨在涵盖一种产品,其包括指定量的指定成

分,以及任何直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的产品。术语“药用”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与剂型的其他组分相容并且并不有害于其接受者。

[0126] 术语“给予”化合物是指向需要治疗的个体提供本发明的化合物。

[0127] 用于给予本发明的化合物的药物组合物可以方便地以剂量单位形式加以提供并且可以通过制药领域任何众所周知的方法加以制备。所有方法包括以下步骤:使活性组分与载体结合,其构成一种或多种辅助成分。通常,通过均匀和紧密地使活性组分与液体载体或磨碎的固体载体或两者结合,然后,如果有必要,使产品成形为所期望的剂型来制备药物组合物。在药物组合物中,包括足够量的活性目标化合物以对疾病过程或状态产生期望的效果。如在本文中所使用的,术语“组合物”旨在涵盖一种产品,其包括指定量的指定成分,以及任何直接或间接地由指定量的指定成分的组合产生的产品。

[0128] 药物组合物可以具有无菌注射含水或含油悬浮液的形式。可以按照已知的技术并利用上文已提及的那些适宜的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制这种悬浮液。无菌注射制剂 (preparation) 还可以是在非毒性胃肠道外用稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液,例如作为在 1,3-丁二醇中的溶液。在可以采用的可接受的赋形物(载体, vehicles) 和溶剂中有水、林格氏溶液以及等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的固定油,其包括合成的单甘油酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以用于注射剂的制备。

[0129] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包括其他治疗活性化合物,其通常用于治疗上述病理状态。按照传统制药原则,本领域普通技术人员可以选择用于联合疗法的适当药剂。治疗剂的组合可协同作用以实现治疗或预防上述各种障碍。利用这种方式,可以用每种药剂 (agent) 的更低剂量来获得治疗功效,从而降低有害副作用的潜力。

[0130] 当与本发明的化合物组合使用其他治疗剂时,它们的用量例如可以是如在 Physician Desk Reference (PDR) 中所提到的或如以其他方式由本领域普通技术人员所确定的。

[0131] 在治疗或预防需要 HIV 抑制或 HIV 整合酶抑制的病症中,适当的剂量水平将通常为约 0.01 至 500mg/kg 患者体重 / 天,其可以以单个或多个剂量给予。优选地,剂量水平将是约 0.1 至约 250mg/kg/ 天;更优选约 0.5 至约 100mg/kg/ 天。适宜的剂量水平可以是约 0.01 至 250mg/kg/ 天、约 0.05 至 100mg/kg/ 天、或约 0.1 至 50mg/kg/ 天。在该范围内,剂量可以是 0.05 至 0.5、0.5 至 5 或 5 至 50mg/kg/ 天。对于口服给药,优选以片剂的形式提供组合物,其中片剂包含 1.0 至 1000 毫克的活性组分,尤其是 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0、以及 1000.0 毫克的活性组分,用于对待治疗的患者的剂量进行症状调整。可以基于 1 至 4 次 / 天,优选一次或两次 / 天的方案来给予该化合物。

[0132] 然而,应当理解,用于任何特定患者的具体剂量水平和剂量频率可以变化并且将取决于各种因素,包括所采用的具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用的时间长度、年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食、给予的方式和时间、排泄率、药物组合、特定病症的严重性、以及经受治疗的宿主。

[0133] 为了可以更清楚地理解本发明的特性,现在将参照以下非限制性实施例来描述本发明的优选形式。

[0134] 实施例

[0135] 方法

[0136] HPLC 条件

[0137] 用 Waters 2690 Alliance System 进行所有 HPLC 测量。

[0138] 方法 1

[0139] 柱：

[0140] Waters Exterra C18 柱 (Part#186000410)，在 30°C 下，流速 0.4mL/ 分钟，在 254nm 处测量光谱

[0141] 缓冲剂：

[0142] 缓冲剂 A :100% 水，缓冲剂 B :100% 乙腈，缓冲剂 C :2% 含水 TFA

[0143] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0144]

85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{5\text{分钟}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{2\text{分钟}}$ 0%A:95%B:5%C $\xrightarrow{0.25\text{分钟}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.75\text{分钟}}$ 85%A:10%B:5%C

[0145] 方法 2

[0146] 柱：

[0147] Merck C18 Chromolith 柱 (Part#1.02129.0001)，在 30°C 下，流速 4mL/ 分钟，在 254nm 处测量光谱

[0148] 缓冲剂：

[0149] 缓冲剂 A :100% 水，缓冲剂 B :100% 乙腈，缓冲剂 C :2% 含水 TFA

[0150] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0151]

92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{2\text{分钟}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{1\text{分钟}}$ 80%A:15%B:5%C $\xrightarrow{0.15\text{分钟}}$ 92%A:3%B:5%C $\xrightarrow{0.85\text{分钟}}$ 92%A:3%B:5%C

[0152] 方法 3

[0153] 柱：

[0154] Merck C18 Chromolith 柱 (Part#1.02129.0001)，在 30°C 下，流速 4mL/ 分钟，在 254nm 处测量光谱

[0155] 缓冲剂：

[0156] 缓冲剂 A :100% 水，缓冲剂 B :100% 乙腈，缓冲剂 C :2% 含水 TFA

[0157] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0158]

85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{2.3\text{分钟}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.7\text{分钟}}$ 45%A:50%B:5%C $\xrightarrow{0.15\text{分钟}}$ 85%A:10%B:5%C $\xrightarrow{0.85\text{分钟}}$ 85%A:10%B:5%C

[0159] 方法 4

[0160] 柱：

[0161] Merck C18 Chromolith 柱 (Part#1.02129.0001)，在 30°C 下，流速 4mL/ 分钟，在 254nm 处测量光谱

[0162] 缓冲剂：

[0163] 缓冲剂 A :100% 水，缓冲剂 B :100% 乙腈，缓冲剂 C :2% 含水 TFA

[0164] 梯度：(线性梯度曲线 6)

[0165]

70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{2.3\text{分钟}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.7\text{分钟}}$ 20%A:75%B:5%C $\xrightarrow{0.15\text{分钟}}$ 70%A:25%B:5%C $\xrightarrow{0.85\text{分钟}}$ 70%A:25%B:5%C

[0166] 方法 5

[0167] 柱：

[0168] Phenomenex Gemini C18 柱 (Part#344382-3), 在 30℃ 下, 流速 0.4mL/ 分钟, 在 254nm 处测量光谱

[0169] 缓冲剂：

[0170] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2%含水 TFA

[0171] 梯度:(线性梯度曲线 6)

[0172]

49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{5\text{分钟}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{1\text{分钟}}$ 4%A:95%B:1%C $\xrightarrow{0.25\text{分钟}}$ 49%A:50%B:1%C $\xrightarrow{3.75\text{分钟}}$ 49%A:50%B:1%C

[0173] 方法 6

[0174] 柱：

[0175] Phenomenex Gemini C18 柱 (Part # 344382-3), 在 30℃ 下, 流速 0.4mL/ 分钟, 在 254nm 处测量光谱

[0176] 缓冲剂：

[0177] 缓冲剂 A :100%水, 缓冲剂 B :100%乙腈, 缓冲剂 C :2%含水 TFA

[0178] 梯度:(线性梯度曲线 6)

[0179]

69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4\text{分钟}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{1\text{分钟}}$ 39%A:60%B:1%C $\xrightarrow{0.25\text{分钟}}$ 69%A:30%B:1%C $\xrightarrow{4.75\text{分钟}}$ 69%A:30%B:1%C

[0180] 方法 7

[0181] 柱：

[0182] Waters Symmetry® C18 柱 (Part No WAT045905), 在 25℃ 下, 流速 1mL/ 分钟, 在 254nm 处测量光谱

[0183] 缓冲剂：

[0184] 缓冲剂 A :100%乙腈, 缓冲剂 B :0.1%含水 TFA

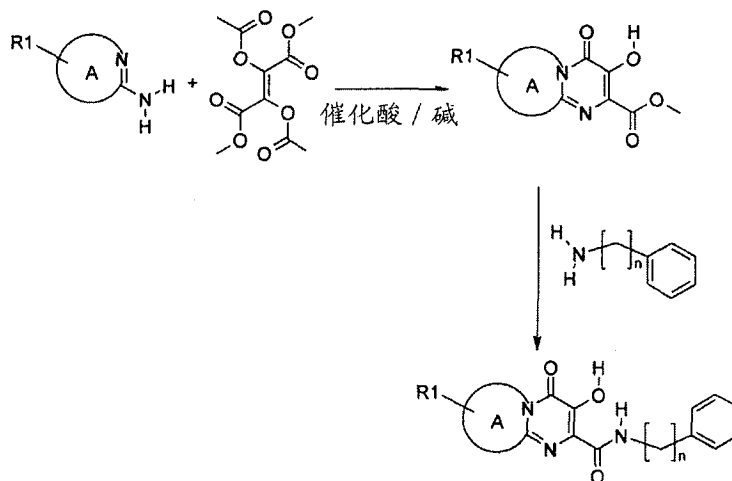
[0185] 梯度:(线性梯度曲线 6)

[0186]

10%A:90%B $\xrightarrow{5\text{分钟}}$ 10%A:90%B $\xrightarrow{10\text{分钟}}$ 100%A:0%B $\xrightarrow{10\text{分钟}}$ 100%A:0%B

[0187] 一般方案 (流程) 1 :合成

[0188]

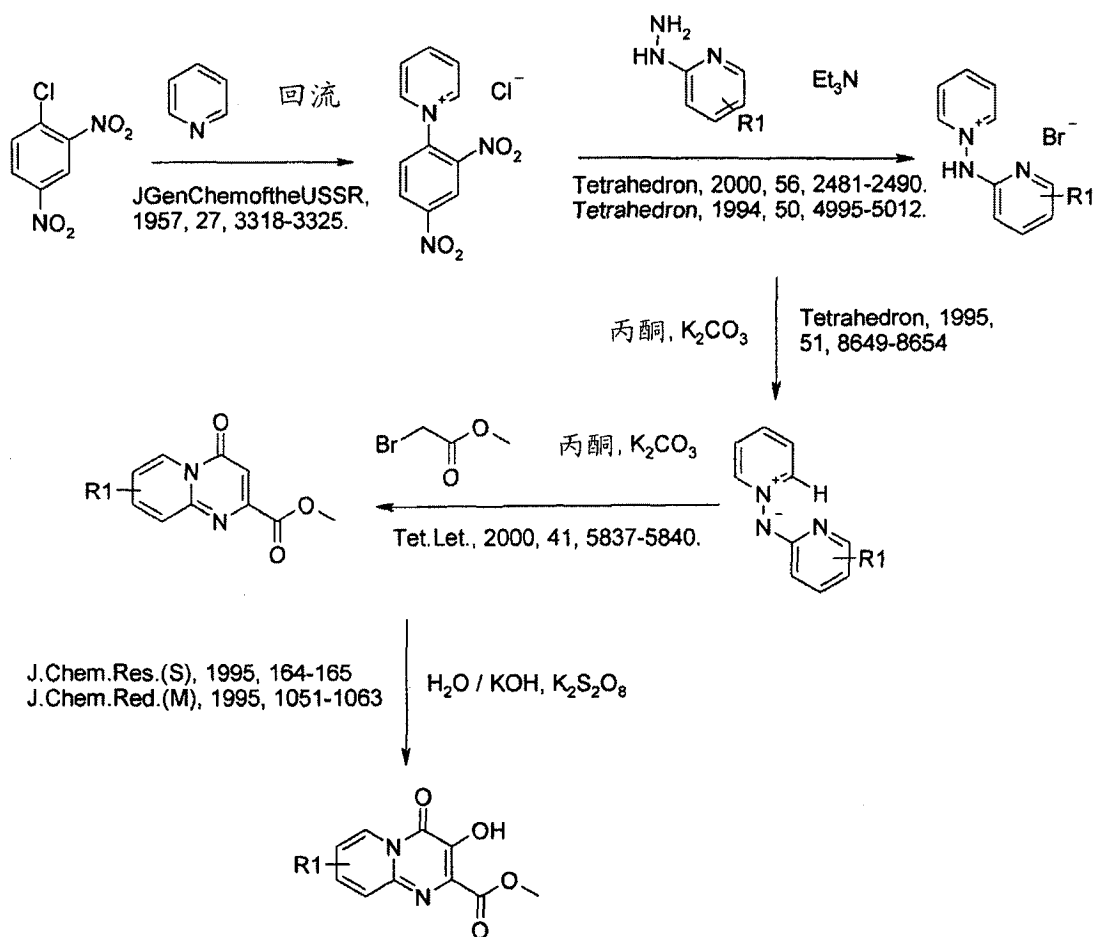


[0189] 一般程序 1:Organic Preparations and Procedures International,22(4), 1990,532-534 的改编

[0190] 如在方案 1 中,氨基化合物可以与富马酸衍生物或富马酸的适宜类似物进行反应,其中例如乙酰基基团可以被其他适宜的离去基团如甲苯磺酰基或甲磺酰基替换(取代)。反应可以在适宜的溶剂如甲醇、DME、DMA、DMSO、氯仿、THF 或二噁烷中进行。反应可以被加热或进行微波辐射(参见例如 B. R. Roberts & C. R. Strauss, Acc. Chem. Res. 2005, 38, 653-661, "Toward Rapid, 'Green' Predictable Microwave-assisted Synthesis")。反应可以在没有或有催化量的酸或碱存在的情况下进行。

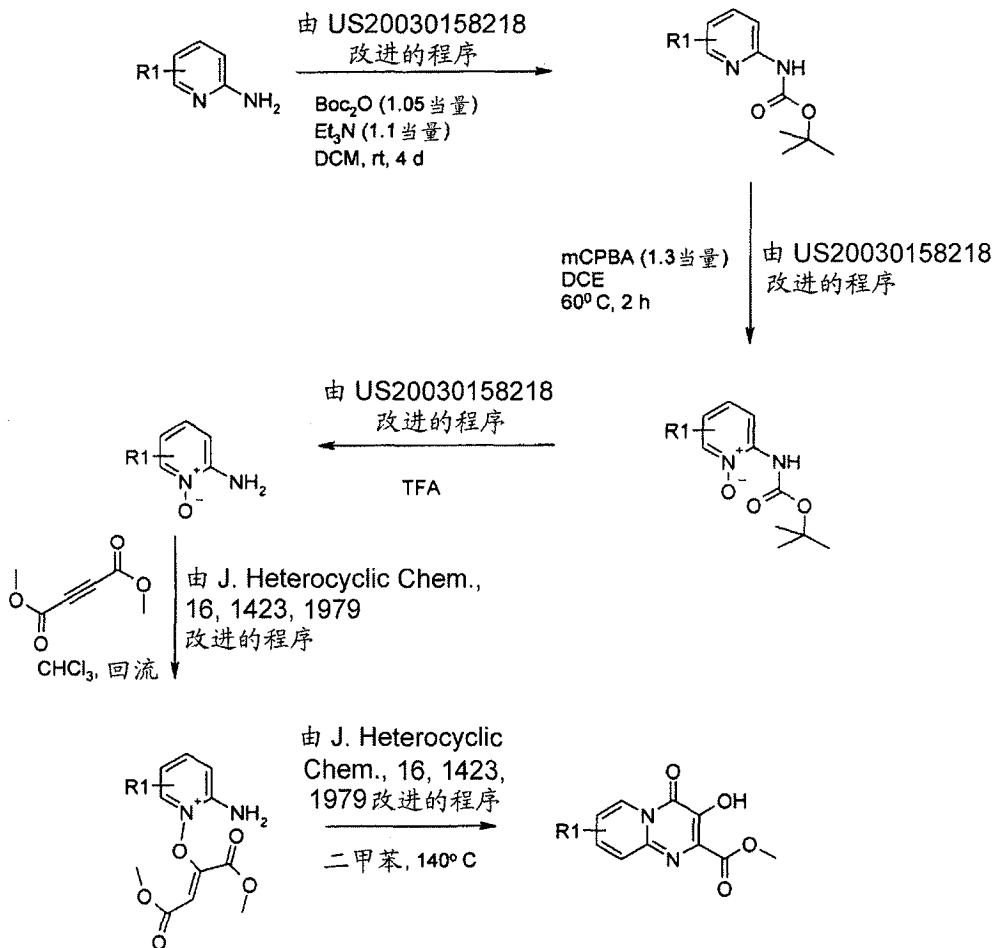
[0191] 一般方案 2 :可替换的合成 1

[0192]



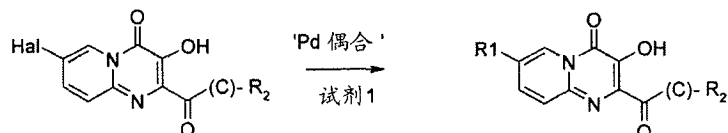
[0193] 一般方案 3 : 可替换的合成 2

[0194]



[0195] 进一步的反应: 方案 4

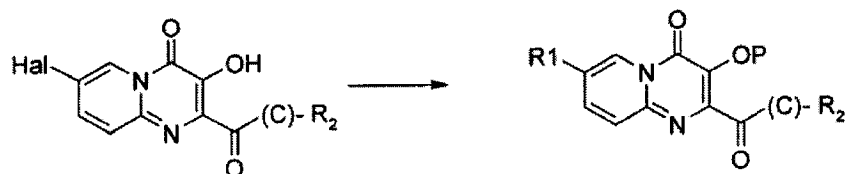
[0196]



[0197] 通过如上所示的本领域普通技术人员已知的方法, 可以进一步使其中取代基是卤素的化合物反应, 其中'钯偶合'包括反应如 Suzuki、Buchwald、Heck 或 Sonogashira 以及亲核芳族取代(参见, 例如, 在 L. S. Hegedus, "Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules", University Science books, 1994, 第一版或 M. Smith "Organic synthesis", 2001, McGraw-Hill Science, 第二版中描述的反应), 其可选地使用金属催化剂如钯的适宜形式并且试剂 1 是 R₁ 的衍生物(例如包括卤素或硼化物的 R₁ 的衍生物)。

[0198] 方案 5

[0199]

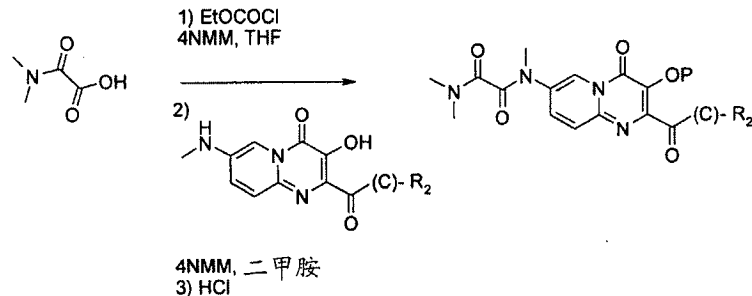


[0200] 可以通过本领域技术人员已知的方法来保护 OH, 如方案 (5) 所示, 例如其中'P'

可以是苄基 (参见 I.Stansfield et al, ' Active site inhibitors of HCV NS5B polymerase ' Bio-Org.Med-Chem.Lett,2004,14,5085-5088) 或适宜的保护基团,如在 "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora Greene and Peter Wuts, third edition, Wiley Interscience,1999 中所描述的。

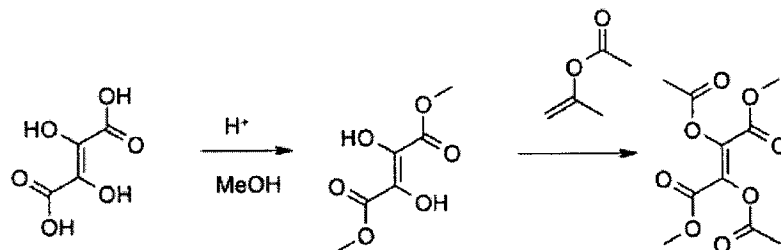
[0201] 方案 6

[0202]



[0203] 实施例 1 : 双乙酸基富马酸二甲酯的制备

[0204]

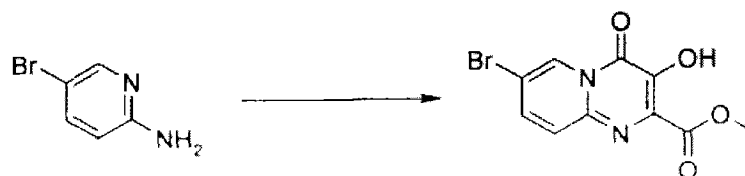


[0205] 按照在 OPPI, 22 (4), 1990, 532-534 中所描述的程序 (步骤)。

[0206] 在氮气下对在无水甲醇 (50mL) 中的二羟基富马酸 (10.7g, 72.5mmol) 的搅拌的稍微混浊溶液进行冷却 (冰 / 水浴)。借助于注射器, 经 20 分钟, 在甲醇溶液的表面下加入亚硫酸氯 (10.5mL, 144mmol)。在加入以后, 移走冷却浴并在室温下搅拌混合物 3 天。通过过滤收集所得到的沉淀物并用冷甲醇 (10mL)、水 (80mL) 进行洗涤。获得二羟基富马酸二甲酯, 作为白色固体 (11.8g)。合并该物质 (10.8g) 和乙酸异丙烯酯 (36mL) 并在氮气下在搅拌的同时加热至回流 8 小时。将反应冷却至室温并保存在 0°C 下过夜。通过过滤收集所得到的沉淀物并用冷甲醇 (5mL) 洗涤以提供双乙酸基富马酸二甲酯, 作为白色固体 (6.4g)。

[0207] 实施例 2 : 7- 溴 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0208]



[0209] 合并于甲醇 (10mL) 中的 2-氨基 -5- 溴 - 吡啶 (664mg, 3.85mmol)、双乙酸基富马酸二甲酯 (1.00g, 3.84mmol) 以及冰醋酸 (10 滴) 并加热至回流。在 48 小时以后, 将反应冷却至室温并在真空下浓缩。将乙酸乙酯 (2mL) 加入到残留物中, 其被声处理 2 分钟, 通过过滤收集所得到的沉淀物并用冷乙酸乙酯 (1mL) 洗涤, 然后用泵干燥以提供 7- 溴 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯, 作为黄色固体 (24mg, 2%) :¹H

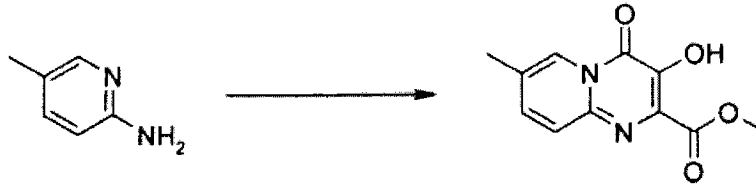
NMR(300MHz, CDCl_3) δ 4.19(3H, s, OCH_3), 7.53(2H, d, $J = 1.4\text{Hz}$, H8 和 H9), 9.00(1H, d, $J = 1.4\text{Hz}$, H6), 10.53(1H, br s, OH)。

[0210] MS(ESI^+) m/z 299 ($\text{M}[\text{Br}^{79}]+1$), 301 ($\text{M}[\text{Br}^{81}]+1$),

[0211] HPLC_{方法1} 96.0% /4.30 分钟。

[0212] 实施例 2.1 :3-羟基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0213]



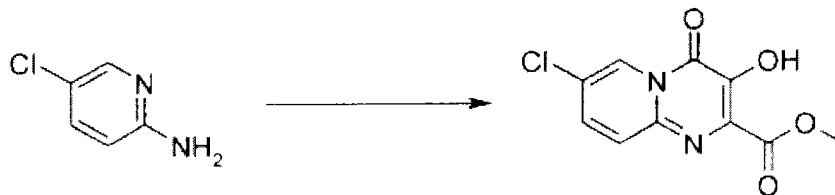
[0214] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.40(3H, s, CH_3), 4.11(3H, s, OCH_3), 7.39(1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}$, 1.8Hz, H8), 7.60(1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$, H9), 8.68(1H, m, H6)。

[0215] MS(ESI^+) m/z 235 ($\text{M}+1$), (ESI^-) m/z 233 ($\text{M}-1$)

[0216] HPLC_{方法1} 100% /3.74 分钟。

[0217] 实施例 2.2 :7-氯-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0218]



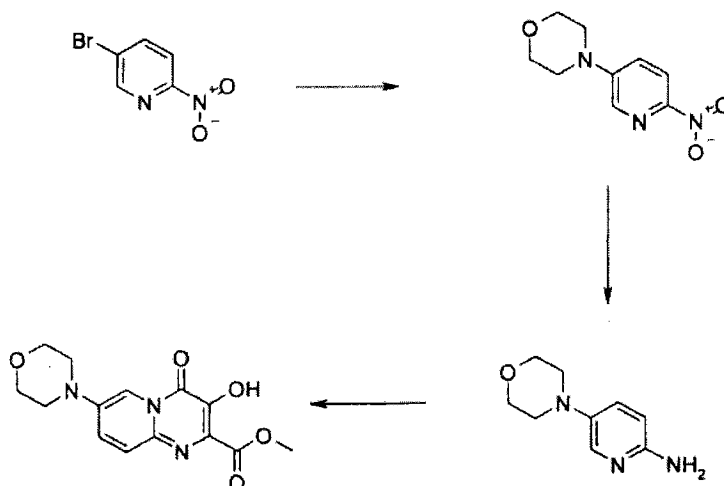
[0219] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.74(1H, dd, $J = 2.4\text{Hz}$, 0.9Hz, H7), 7.52(1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$, H9), 7.41(1H, dd, $J = 9.4\text{Hz}$, 2.4Hz, H8), 3.98(3H, s, CH_3)。

[0220] MS(ESI^+) m/z 255 ($\text{M}+1$), (ESI^-) m/z 253 ($\text{M}-1$)

[0221] HPLC_{方法1} 96% /4.14 分钟。

[0222] 实施例 2.3 :3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0223]



[0224] 通过采用在 J. Med. Chem., 2005, 48 (7), 2388-2406 中描述的程序来制备 5-吗啉-4-基-吡啶-2-基胺。简单地说,在 60-70°C 下,使 5-溴-2-硝基-吡啶与 DMSO 中的吗啉和碳酸钾进行反应以提供 84% 产率的 4-(6-硝基-吡啶-3-基)-吗啉。在氢气氛下用钌负载的碳进行还原以提供 70% 产率的 5-吗啉-4-基-吡啶-2-基胺。通过采用在实施例 2 中描述的程序将其转化成 25% 产率的 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸甲酯,其中冰醋酸代替对甲基苯磺酸。

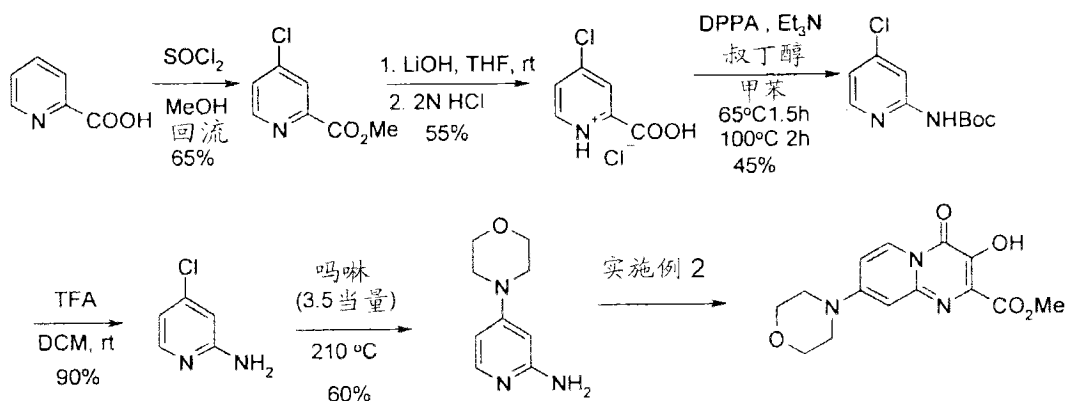
[0225] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 3.22 (4H, t, $J = 5.0\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.89 (4H, t, $J = 5.0\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.10 (3H, s, OCH_3), 7.45 (1H, dd, $J = 9.9, 2.7\text{Hz}$, H8), 7.63 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$, H9), 8.17 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$, H6), 10.32 (1H, s, OH)

[0226] MS (ESI $^+$) m/z 305 (M+1)

[0227] HPLC 方法 7, 97.4% / 11.7 分钟。

[0228] 实施例 2.4 : 3-羟基-8-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0229]



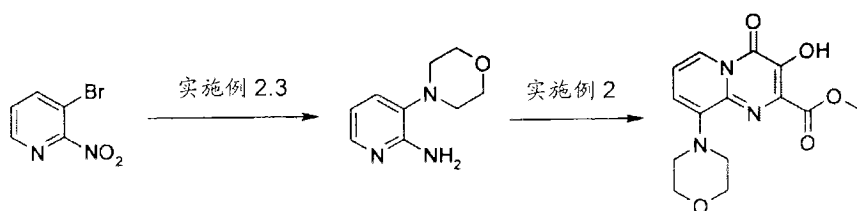
[0230] 使 2-吡啶甲酸与亚硫酸酐和甲醇进行反应以提供 4-氯-2-吡啶甲酸甲酯 (其被水解) 和盐酸盐并经受库尔提斯重排。Boc 保护基团的解离提供了 2-氨基-4-氯吡啶。在 W02006040520 中描述的程序用来在位置 4 引入吗啉,采用在实施例 2 中描述的程序,其被环化成中间酯,其中在 60°C 下进行反应。

[0231] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 3.43 (t, $J = 4.7\text{Hz}$, 4H), 3.73 (t, $J = 4.7\text{Hz}$, 4H), 3.85 (s, 3H), 6.67 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.2\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 9.29-9.63 (brs, 1H)

[0232] MS (ESI $^+$) m/z 328 (M+23)

[0233] 实施例 2.5 : 3-羟基-9-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0234]



[0235] 将在实施例 2.3 中描述的程序用于 3-溴-2-硝基-吡啶以提供 2-氨基-3-吗啉

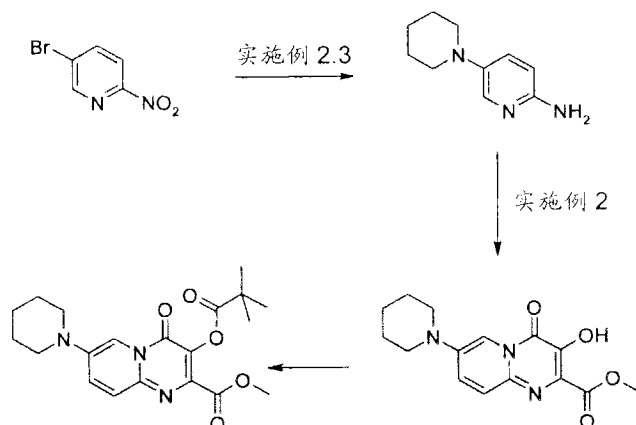
代吡啶,通过采用在实施例 2 中描述的程序被转化成期望的酯。

[0236] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.45-3.56 (m, 4H), 4.00-4.11 (m, 7H), 6.97 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 8.63 (dd, $J = 7.2, 1.1\text{Hz}$, 1H), 10.31 (s, 1H)

[0237] MS (ESI $^+$) m/z 328 (M+23)

[0238] 实施例 2.6 :3-羟基-4-氧代-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0239]

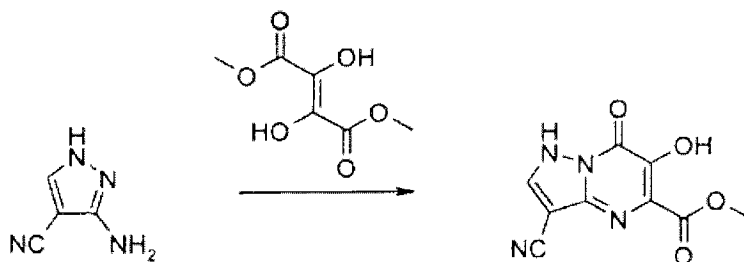


[0240] 除了使用哌啶之外,采用了在实施例 2.3 中描述的程序。通过采用在实施例 2 中描述的程序将所得到的 2-氨基-5-哌啶并吡啶转化成期望的酯。除了采用三甲基乙酰氯 (pivaloyl chloride) 之外,通过采用在实施例 17.1 中的程序 (步骤 1) 来使粗产物反应,以提供期望的产物。

[0241] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.58-1.82 (m, 6H), 3.24 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 3.96 (s, 3H), 7.64-7.78 (m, 2H), 8.30 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H)

[0242] 实施例 3 :3-氰基-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡啶并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

[0243]



[0244] 将 3-氨基-4-吡啶腈 (400mg, 3.7mmol) 和二羟基富马酸 (978mg, 5.5mmol) 溶解在冰醋酸 (5mL) 中并将混合物加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 。在两天以后,通过 HPLC 分析来完成反应,并被冷却至室温。加入乙酸乙酯 (10mL) 以引发产物沉淀并通过过滤收集所得到的沉淀物。分离产物,产率为 62% (534mg)。

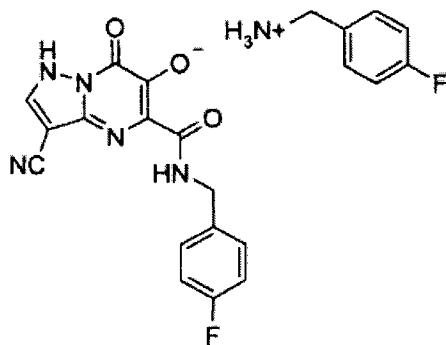
[0245] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 3.90 (3H, s, OCH_3) 以及 8.39 (1H, s, $\text{CH}[\text{CN}]$)。

[0246] MS (ESI $^+$) m/z 235 (M+1)

[0247] HPLC_{方法2} 89.3% / 1.07 分钟。

[0248] 实施例 3.1 :用 4-氟苄胺制备 3-氰基-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡啶并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺化合物

[0249]



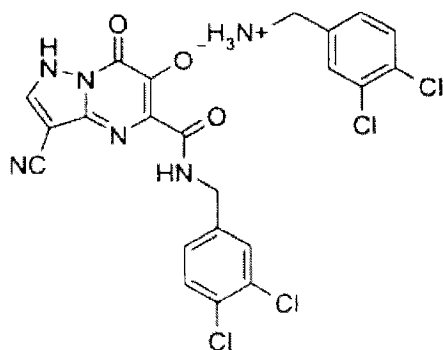
[0250] 将 3-氰基-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸甲酯 (100mg, 0.427mmol) 悬浮在 MeOH(10mL) 中并向其中加入 4-氟基苄胺 (122 μ L, 1.07mmol), 并在回流下加热反应两天, 然后冷却至室温并过滤。浓缩滤液并重结晶自热甲醇以提供黄色固体的产物 (25mg, 18%)。

[0251] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 4.01 (2H, s, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.48 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, $[\text{C} = \text{O}]\text{NHCH}_2$), 7.14-7.49 (8H, m, Ar-CH), 8.08 (1H, s, $\text{CHC}[\text{CN}]$), 9.13 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, $[\text{C} = \text{O}]\text{NHCH}_2$)。

[0252] MS (ESI $^+$) m/z 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0253] 实施例 3.2 : 用 3,4-二氯-苄胺制备 3-氰基-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺化合物

[0254]



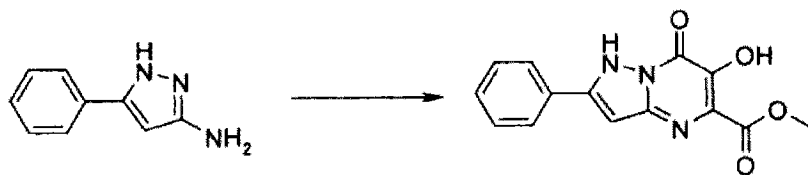
[0255] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物

[0256] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 8.45 (1H, s, Ar-CH), 7.79-7.57 (4H, m, Ar-CH), 7.39-7.32 (2H, m, Ar-CH), 4.78 (2H, s, $\text{H}_3\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.49 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2)。

[0257] MS (ESI $^+$) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0258] 实施例 3.3 : 6-羟基-7-氧代-2-苯基-1,7-二氢-吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

[0259]



[0260] 通过采用在实施例 3 中的程序制备化合物。

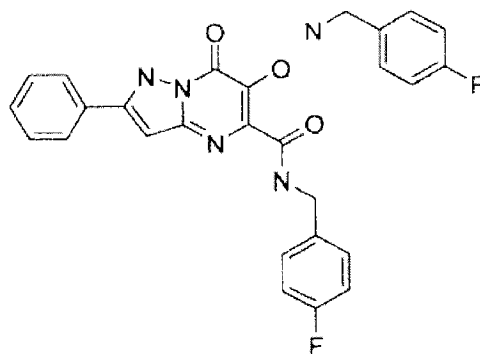
[0261] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 3.94 (3H, s, OCH_3), 6.47 (1H, s, $\text{CHC}[\text{Ph}]$), 7.42-7.51 (3H, m, Ar-CH), 7.95 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, Ar-CH)。

[0262] MS (ESI⁺) m/z 286 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0263] HPLC_{方法2} 95.6% / 1.24 分钟。

[0264] 实施例 3.4 : 用 4-氟-苄胺制备 6-羟基-7-氧代-2-苯基-1,7-二氢-吡唑并 [1,5- α] 嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺化合物

[0265]



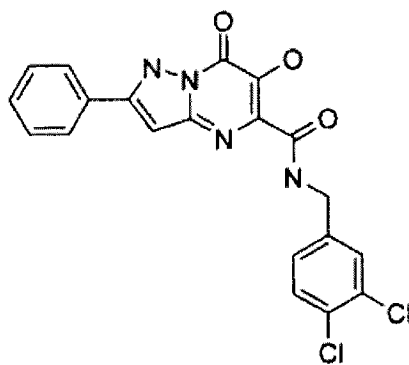
[0266] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0267] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 4.01 (2H, s, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.47 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $[\text{C} = \text{O}]\text{NHCH}_2$), 6.03 (1H, s, $\text{CHC}[\text{Ph}]$), 7.11-7.51 (11H, m, Ar-CH), 7.91 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, Ar-CH)。

[0268] MS (ESI⁺) m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0269] 实施例 3.5 : 6-羟基-7-氧代-2-苯基-1,7-二氢-吡唑并 [1,5- α] 嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0270]



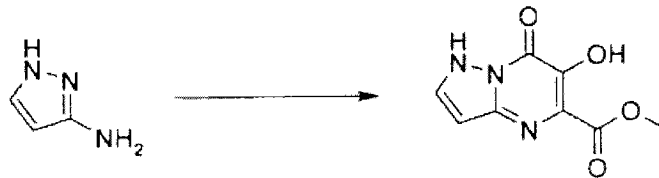
[0271] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0272] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 4.58 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, NCH_2), 6.49 (1H, s, $\text{CHC}[\text{Ph}]$), 7.29-7.67 (6H, m, Ar-CH), 7.92 (2H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, Ar-CH), 9.20 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, $[\text{C} = \text{O}]\text{NHCH}_2$)。

[0273] MS (ESI⁺) m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0274] 实施例 3.6 : 6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并 [1,5- α] 嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

[0275]



[0276] 通过采用在实施例 3 中的程序制备化合物。

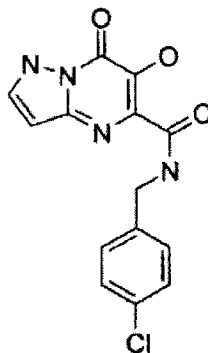
[0277] ^1H NMR (300MHz, D_6 -DMSO) : δ 7.96 (1H, s, CHCHNH), 6.05 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, CHCHNH), 3.87 (3H, s, OCH_3)。

[0278] MS (ESI $^+$) m/z 210 (M+1)

[0279] HPLC_{方法3} 97% / 1.18 分钟

[0280] 实施例 3.7 : 6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 4-氯-苄基酰胺的制备

[0281]



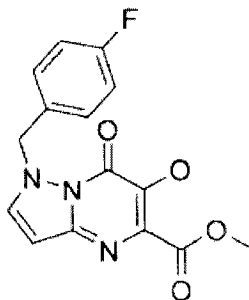
[0282] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0283] ^1H NMR (300MHz, D_6 -DMSO) : δ 10.0 (1H, s, OH), 9.35 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 7.93 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.68 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.38-7.26 (4H, m, Ar-CH), 4.30 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2)。

[0284] MS (ESI $^+$) m/z 没有电离

[0285] 实施例 3.8 : 1-(4-氟-苄基)-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

[0286]



[0287] 通过采用在实施例 3 中的程序制备化合物。

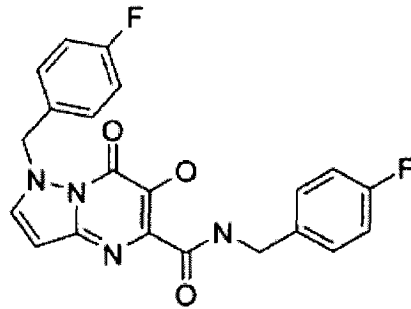
[0288] ^1H NMR (300MHz, D_6 -DMSO) : δ 8.48 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 7.23-7.08 (4H, m, Ar-CH), 6.47 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 5.76 (2H, s, CH_2Ar), 3.81 (3H, s, OCH_3)。

[0289] MS (ESI $^+$) m/z 318 [M+H] $^+$

[0290] 实施例 3.9 : 1-(4-氟-苄基)-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧

啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0291]



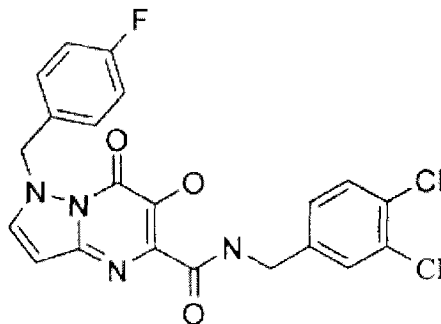
[0292] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0293] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 11.96 (1H, s, OH), 9.53 (1H, s, NH), 8.48 (1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.36 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.23 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.20 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.18-7.0 (4H, m, Ar-CH), 6.40 (2H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, CH_2NH), 5.73 (2H, s, CH_2Ar)。

[0294] MS (ESI $^+$) m/z 411 [M+H] $^+$ 。

[0295] 实施例 3.10 : 1-(4-氟-苄基)-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0296]



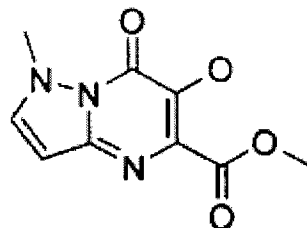
[0297] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0298] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 11.83 (1H, s, OH), 9.57 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 8.50 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 7.56 (1H, m, Ar-CH), 7.31-7.04 (5H, m, Ar-CH), 6.41 (1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 5.74 (3H, m, CH_2Ar 和 Ar-CH), 4.41 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH)。

[0299] MS (ESI $^+$) m/z 461 [M] $^+$ 。

[0300] 实施例 3.11 : 6-羟基-1-甲基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

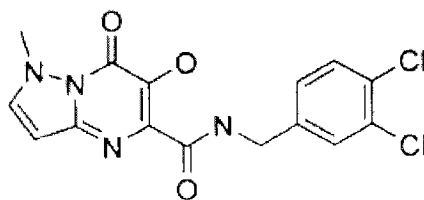
[0301]



[0302] 通过采用在实施例 3 中的程序制备化合物,并将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0303] 实施例 3.12 :6-羟基-1-甲基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0304]



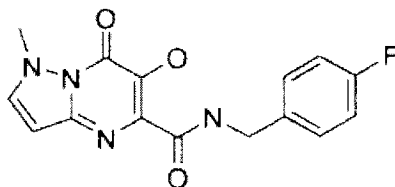
[0305] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0306] ^1H NMR(300MHz, D_6 -DMSO) : δ 9.77(1H, s, NH), 8.12(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.60-7.52(2H, m, Ar-CH), 7.34-7.30(1H, m, Ar-CH), 6.32(1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 4.46(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$, CH_2NH), 4.02(3H, s, CH_3)。

[0307] MS(ESI^+) m/z 367 和 369[M+H] $^+$ 。

[0308] 实施例 3.13 :6-羟基-1-甲基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0309]



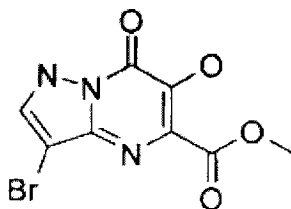
[0310] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0311] ^1H NMR(300MHz, D_6 -DMSO) : δ 11.8(1H, s, OH), 9.54(1H, s, NH), 8.12(1H, d, $J = 3.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.38(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.35(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.15(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.12(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-CH), 6.33(1H, d, $J = 3.6\text{Hz}$, Ar-CH), 4.45(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, CH_2NH), 4.05(3H, s, CH_3)。

[0312] MS(ESI^+) m/z 317[M+H] $^+$ 。

[0313] 实施例 3.14 :3-溴-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

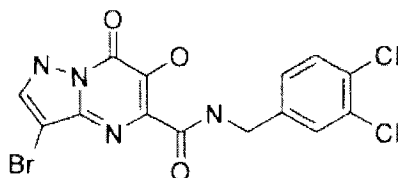
[0314]



[0315] 通过采用在实施例 3 中的程序制备化合物,并将其用于下一步骤而无需进一步纯化。

[0316] 实施例 3.15 :3-溴-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0317]



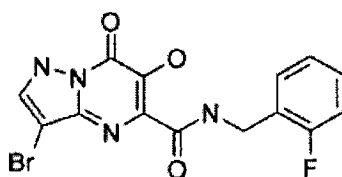
[0318] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0319] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 4.78 (2H, s, CH_2NH), 7.35 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$), 7.60 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, $\text{CHCHC}[\text{Cl}]$), 7.61 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, $\text{NHCHC}[\text{Br}]$), 7.75 (1H, s, $[\text{C}]\text{CHC}[\text{Cl}]$), 8.00 (1H, s, CH_2NH), 8.50 (1H, s, OH)。

[0320] MS (ESI $^+$) m/z 473 [$\text{M}+\text{MeCN}$] $^+$ 。

[0321] 实施例 3.16 :3- 溴 -6- 羟基 -7- 氧代 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5- α] 嘧啶 -5- 羧酸 2- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0322]



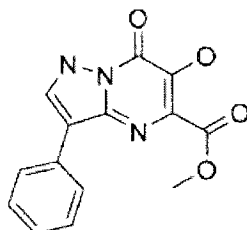
[0323] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0324] ^1H NMR (300 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 4.89 (2H, s, CH_2NH), 7.21-7.45 (5H, m, $4\times\text{Ar-CH}$ 以及 $1\times\text{NH}$), 8.04 (1H, dd, $J = 8.1, 7.4\text{Hz}$, Ar-CH), 8.74 (1H, s, CH_2NH)。

[0325] MS (ESI $^+$) m/z 没有电离。

[0326] 实施例 3.17 :6- 羟基 -7- 氧代 -3- 苯基 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5- α] 嘧啶 -5- 羧酸甲酯的制备

[0327]



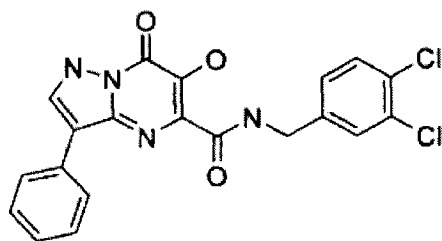
[0328] 在冷却至室温和用乙醇 : 异丙醇 (超) 声处理 10 分钟之前, 在 100°C 下加热苯基吡唑胺 (100mg, 0.63mmol)、二乙酸基富马酸酯 (180mg, 0.69mmol) 以及对甲苯磺酸 (5mg) 20 分钟。收集所得到的沉淀物并用乙醇洗涤。分离产物, 作为黄色固体 (47mg, 26%)。

[0329] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 8.53 (1H, s, Ar-CH), 7.82 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, Ar-CH), 7.47 (2H, m, Ar-CH), 7.29 (1H, m, Ar-CH), 3.89 (3H, s, OCH_3)。

[0330] MS (ESI $^+$) m/z 286 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0331] 实施例 3.18 :6- 羟基 -7- 氧代 -3- 苯基 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5- α] 嘧啶 -5- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[0332]



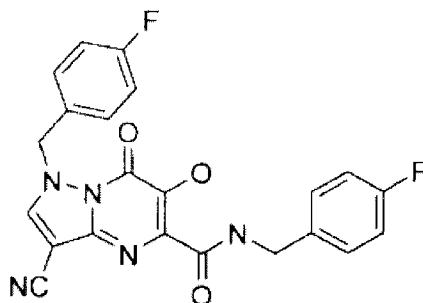
[0333] 通过采用在实施例 3.1 中的程序制备化合物。

[0334] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 9.29 (1H, m, NH), 8.48 (1H, bs, CHNH), 7.63 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.61 (2H, m, Ar-CH), 7.59 (1H, s, Ar-CH), 7.47-7.35 (4H, m, Ar-CH), 7.24 (1H, m, Ar-CH), 4.59 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2)。

[0335] MS (ESI $^+$) m/z 429 [M] $^+$ 。

[0336] 实施例 3.19 :3-氰基-1-(4-氟-苄基)-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0337]



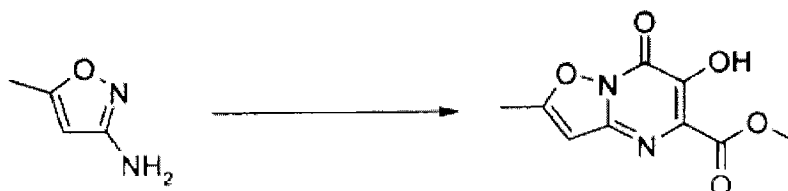
[0338] 在氮气和室温下,以一份将氢氧化钠 (11.0mg, 0.367mmol) 加入到在 DMF (2mL) 中的 3-氰基-6-羟基-7-氧代-1,7-二氢-吡唑并[1,5- α]嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺化合物与 4-氟苄胺 (实施例 3.1) (100mg, 0.306mmol) 的搅拌悬浮液中。在加入对氟苄基氯 (40 μL , 0.366mmol) 并在 90 $^\circ\text{C}$ 下加热混合物两天以前,搅拌混合物 30 分钟。其后,将反应冷却至室温并在乙酸乙酯 (10mL) 和含水盐酸 (1M, 10mL) 之间进行分配。分离有机层并用乙酸乙酯 (3 \times 10mL) 提取水层。用水 (3 \times 10mL)、盐水 (10mL) 洗涤合并的有机物,然后浓缩。通过柱层析法 (95 : 5 : 1 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水) 来纯化残留物以提供期望的产物 (50mg, 36%)。

[0339] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 8.11 (1H, s, CHC[CN]), 7.45 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.42 (1H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, Ar-H), 7.36 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, Ar-H), 7.34 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$, Ar-H), 7.15 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, Ar-H), 7.09 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-H), 7.05 (1H, d, 9.3Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-H), 4.96 (2H, s, CH_2N), 4.38 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2)。

[0340] MS (ESI $^+$) m/z 434 [M+H] $^+$ 。

[0341] 实施例 4 :6-羟基-2-甲基-7-氧代-7H-异噁唑并[2,3- α]嘧啶-5-羧酸甲酯的制备

[0342]



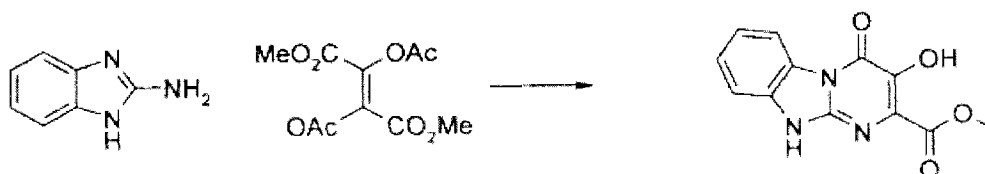
[0343] 在加盖的瓶中合并 5-甲基-异噁唑-3-基胺 (392mg, 3.99mmol)、双乙酰基富马酸二甲酯 (1.04g, 3.99mmol) 以及对甲苯磺酸 (10mg), 并加热至 100°C。在 5 小时以后, 将反应冷却至室温并将乙醇 (2.5mL) 和异丙醚 (2.5mL) 加入到残留物中, 对其进行 (超) 声处理 15 分钟。通过过滤收集所得到的沉淀物并用冷乙醇 (5mL) 洗涤, 然后用泵干燥, 以提供 6-羟基-2-甲基-7-氧代-7H-异噁唑并 [2,3- α] 嘧啶-5-羧酸甲酯 (331mg, 37%) : ^1H NMR (300MHz, D_6DMSO) δ 2.50 (3H, s, CH_3), 3.84 (3H, s, OCH_3), 6.67 (1H, s, H3), 10.31 (1H, br s, OH)。

[0344] MS (ESI $^+$) m/z 225 (M+1)

[0345] HPLC 方法 4 99.3% / 0.52 分钟。

[0346] 实施例 5 : 3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并 [4,5] 咪唑并 [1,2 α] 嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0347]



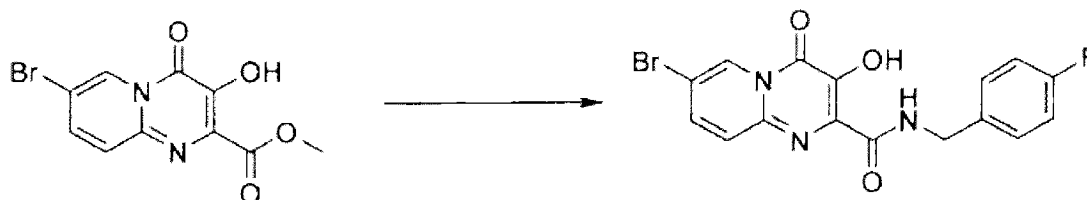
[0348] 在密封管中, 在 100°C 下加热 2-氨基苯并咪唑 (200mg, 1.50mmol)、二甲氧基二乙酸基富马酸酯 (430mg, 1.65mmol) 以及对甲苯磺酸 (5mg) 2 小时。用乙醇 / 异丙醚 (5mL) 研制残留物并 (超) 声处理 10 分钟。收集所得到的沉淀物并重结晶自热乙腈以提供 3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并 [4,5] 咪唑并 [1,2 α] 嘧啶-2-羧酸甲酯 (153mg, 39%)。

[0349] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 3.90 (3H, s, OCH_3), 7.10 (1H, m, Ar-CH), 7.25-7.51 (3H, m, $2 \times$ Ar-CH 以及 NH) 以及 8.43 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH)。

[0350] MS (ESI $^+$) m/z 260 (M+1)

[0351] 实施例 6 : 7-溴-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0352]



[0353] 在搅拌下, 将在干甲醇 (4mL) 中的 7-溴-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸甲酯 (20mg, 0.07mmol) 和对氟基苄胺 (19 μL , 0.17mmol) 加热至回流。通过 HPLC 监测反应进展。在 6 小时以后, 将反应冷却至室温并在真空下浓缩。用乙醚 (2mL) 研制残留物并通过过滤收集沉淀物, 然后用乙醚 (10mL) 洗涤并用泵干燥, 以提供作为黄棕色固体的 7-溴-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺 (24mg,

92%)。

[0354] ^1H NMR (300MHz, D_6DMSO) δ 4.51 (2H, s, NCH_2), 7.33 (6H), 8.57 (1H, m, H_6), 11.21 (1H, br s, NH)。

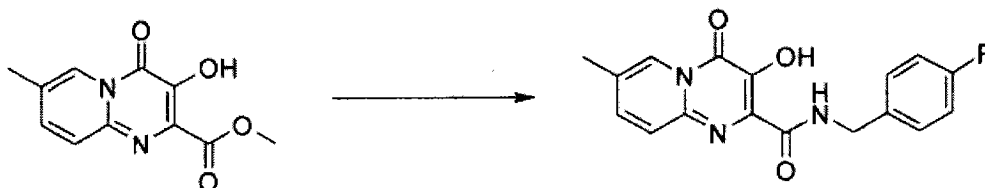
[0355] MS (ESI^+) m/z 392 ($\text{M}[\text{Br}^{79}]+1$), 394 ($\text{M}[\text{Br}^{81}]+1$),

[0356] HPLC_{方法1} 99.6% /6.5 分钟。

[0357] 通过采用在实施例 6 中描述的程序, 获得以下化合物 (6.1-6.13) :

[0358] 实施例 6.1 : 3-羟基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0359]



[0360] MS (ESI^+) m/z 328 ($\text{M}+1$),

[0361] HPLC_{方法1} 94.8% /6.20 分钟。

[0362] 实施例 6.2 : 3-羟基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0363]

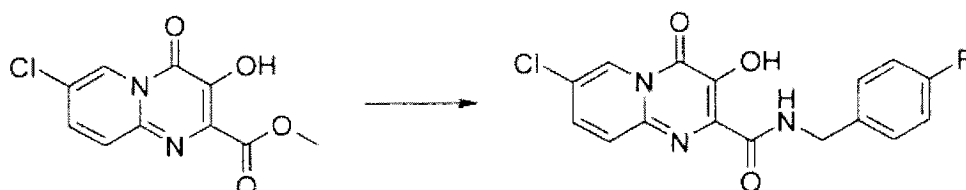


[0364] MS (ESI^+) m/z 378 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1$)。

[0365] HPLC_{方法1} 100% /6.74 分钟。

[0366] 实施例 6.3 : 7-氯-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0367]



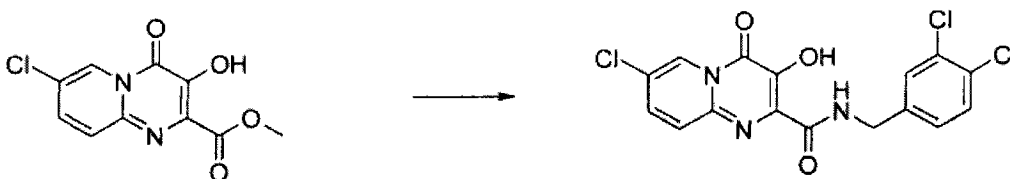
[0368] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 9.95 (1H, bs, NH_a), 8.93 (1H, app. t, NH_b), 8.62 (1H, s, H_{6a}), 7.58 (1H, d, $J = .4$ Hz, H_8), 7.45-7.27 (2H, m, ArH), 7.26-7.21 (2H, m, ArH), 7.07-6.99 (2H, m, ArH), 6.99-6.90 (2H, m, ArH), 4.52 (0.32H, d, $= .4$ Hz, CH_{2a}), 4.31 (0.68H, d, $J_{6.6\text{Hz}}$, CH_{2b})。

[0369] MS (ESI^+) m/z 348 ($\text{M}+1$), (ESI^-) m/z 346 ($\text{M}-1$)

[0370] HPLC_{方法1} 93% /6.35 分钟。

[0371] 实施例 6.4 : 7-氯-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0372]



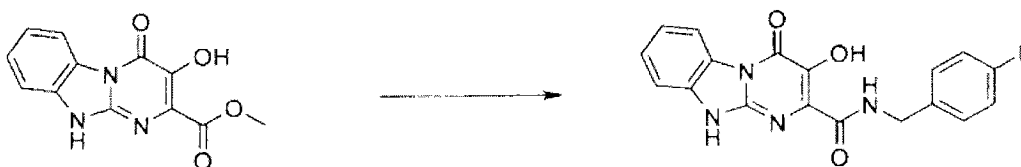
[0373] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.95 (1H, bs, NH_a), 9.13 (1H, app. t, NH_b), 8.65 (1H, s, H_{6a}), 7.57 (1H, d, J 8.4Hz, H8), 7.40–7.33 (2H, m, ArH), 7.26–7.24 (1H, m, ArH), 7.153 (1H, dd, J = 8.1Hz, 1.8Hz, ArH), 7.05 (1H, d, J = 7.8Hz, ArH), 4.51 (0.41H, d, J = 6.3Hz, CH_{2a}), 4.30 (0.59H, d, J = 6.3Hz, CH_{2b})

[0374] MS (ESI^+) m/z 400 (M+1), (ESI^-) m/z 396 (M-1)

[0375] HPLC_{方法1} 91% / 6.89 分钟。

[0376] 实施例 6.5 : 3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0377]



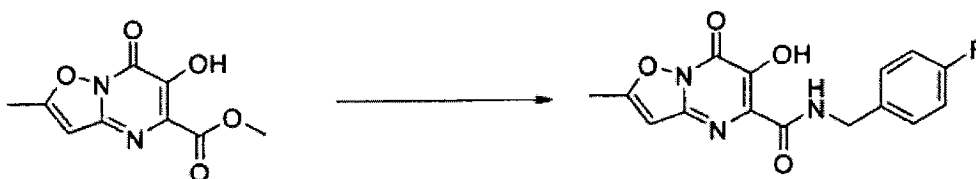
[0378] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 4.51 (2H, d, J = 6.3Hz, NHCH_2), 7.14–7.50 (7H, m, Ar-CH), 8.44 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH) 以及 9.27 (1H, t, J = 6.3Hz, NHCH_2)。

[0379] MS (ESI^+) m/z 353 (M+1)

[0380] HPLC_{方法5} 92% / 3.10 分钟。

[0381] 实施例 6.6 : 6-羟基-2-甲基-7-氧代-7H-异噁唑并[2,3- α]嘧啶-5-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0382]



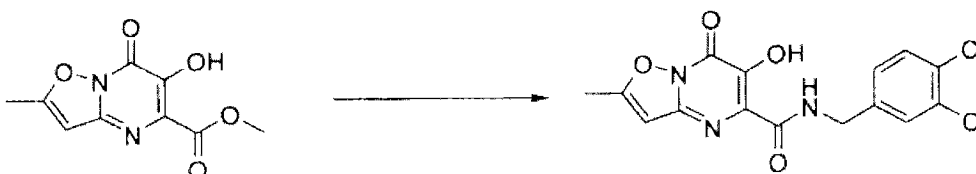
[0383] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_6DMSO) δ 2.49 (3H, s, CH_3), 4.48 (2H, d, J = 5.9Hz, NCH_2), 6.50 (s, 1H, H3), 6.95 (2H, m, ArH), 7.30 (2H, m, ArH), 9.14 (1H, br s, NH)。

[0384] MS (ESI^+) m/z 318 (M+1), (ESI^-) m/z 316 (M-1)

[0385] HPLC_{方法1} 90% / 5.50 分钟。

[0386] 实施例 6.7 : 6-羟基-2-甲基-7-氧代-7H-异噁唑并[2,3- α]嘧啶-5-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0387]



[0388] ^1H NMR (300MHz, D_6DMSO) δ 2.49 (3H, s, CH_3), 4.48 (2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$, NCH_2), 7.30 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3\text{Hz}$, ArH), 7.52 (2H, m, ArH), 10.45 (1H, br s, NH)。

[0389] MS (ESI⁺) m/z 368 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{35}] + 1$), (ESI⁻) m/z 366 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}, \text{Cl}^{35}] - 1$)

[0390] HPLC_{方法4} 92% / 1.83 分钟。

[0391] 实施例 6.8 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0392]



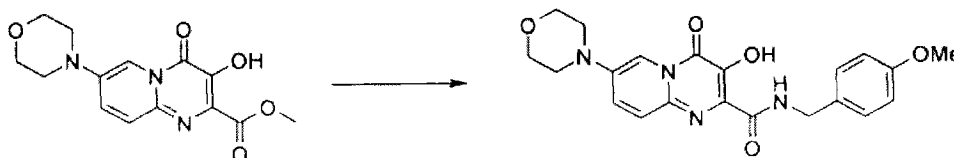
[0393] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.13 (1H, s, OH), 9.67 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 8.00 (1H, s, CHC [吗啉]), 7.85 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC [吗啉]), 7.50 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC [吗啉]), 7.39 (2H, m, Ar-CH), 7.16 (2H, m, Ar-CH), 4.50 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 3.76 (4H, m, CH_2OCH_2) 以及 3.16 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[0394] MS (ESI⁺) m/z 397 ($\text{M} + 1$)

[0395] HPLC_{方法6} 98% / 6.40 分钟

[0396] 实施例 6.9 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-甲氧基-苄基酰胺的制备

[0397]



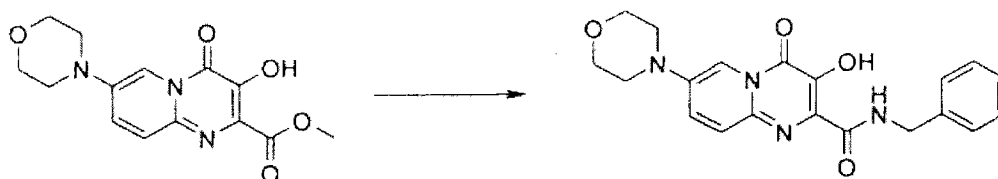
[0398] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.25 (1H, s, OH), 9.55 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC [吗啉]), 7.84 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC [吗啉]), 7.50 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC [吗啉]), 7.29 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 6.91 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 4.44 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH), 3.79-3.72 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.70 (3H, s, OCH_3) 以及 3.18 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[0399] MS (ESI⁺) m/z 411 ($\text{M} + 1$)

[0400] HPLC_{方法6} 99% / 6.21 分钟

[0401] 实施例 6.10 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸苄基酰胺的制备

[0402]



[0403] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.17 (1H, s, OH), 9.66 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC [吗啉]), 7.85 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC [吗啉]), 7.50 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$,

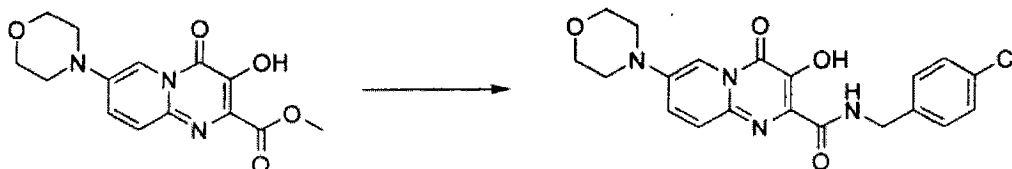
CHCHC[吗啉]), 7.38-7.25 (5H, m, Ar-CH), 4.52 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 3.77 (4H, m, CH_2OCH_2) 以及 3.18 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[0404] MS (ESI⁺) m/z 381 (M+1)

[0405] HPLC_{方法6} 97% / 6.32 分钟

[0406] 实施例 6.11 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氯-苄基酰胺的制备

[0407]



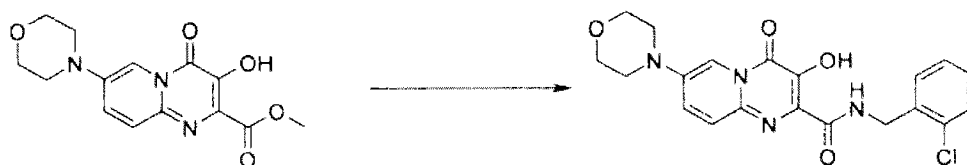
[0408] ¹H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.10 (1H, s, OH), 9.69 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC[吗啉]), 7.85 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$, CHCHC[吗啉]), 7.50 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$, CHCHC[吗啉]), 7.52-7.36 (4H, m, Ar-CH), 4.50 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH), 3.76 (4H, m, CH_2OCH_2) 以及 3.18 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[0409] MS (ESI⁺) m/z 415 (M+1)

[0410] HPLC_{方法6} 95% / 7.22 分钟

[0411] 实施例 6.12 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 2-氯-苄基酰胺的制备

[0412]



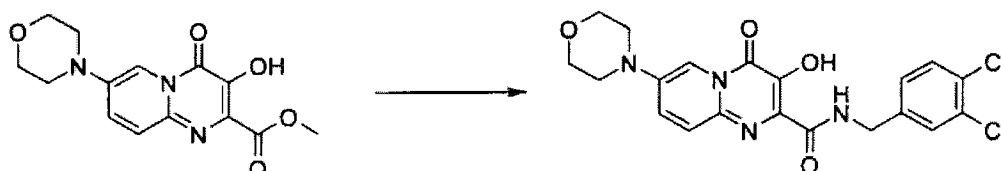
[0413] ¹H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.00 (1H, s, OH), 9.63 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 8.00 (1H, s, CHC[吗啉]), 7.85 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC[吗啉]), 7.53 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, CHCHC[吗啉]), 7.48 (1H, m, Ar-CH), 7.37-7.31 (3H, m, Ar-CH), 4.61 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 3.78 (4H, m, CH_2OCH_2) 以及 3.19 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[0414] MS (ESI⁺) m/z 415 (M+1)⁺

[0415] HPLC_{方法5} 90% / 3.85 分钟

[0416] 实施例 6.13 : 3-羟基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0417]



[0418] ¹H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.00 (1H, s, OH), 9.73 (1H, bs, CH_2NH), 7.99 (1H, s, CHC[吗啉]), 7.85 (1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$, CHCHC[吗啉]), 7.61 (2H, m, CHCHC[吗啉] 和 CHC[C1] C[C1]), 7.50 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.35 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J =$

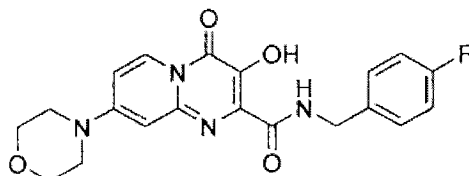
6. 6Hz, CH₂NH), 3. 77 (4H, m, CH₂OCH₂) 以及 3. 18 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[0419] MS(ESI⁺)m/z449 (M[C¹³⁵, C¹³⁵]+1), (ESI⁻)m/z447 (M[C¹³⁵, C¹³⁵]-1)

[0420] HPLC_{方法5} 94% /4. 84 分钟

[0421] 实施例 6. 14 :3- 羟基 -8- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0422]



[0423] 利用实施例 2. 4 的产物, 采用在实施例 6 中描述的程序 (除了仅使用 1. 3 当量的 4- 氟苄胺) 以提供期望的化合物。

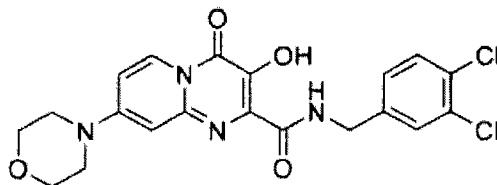
[0424] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 11. 60 (1H, s, OH), 9. 50 (1H, t, J = 6. 3Hz, NH), 8. 55 (1H, d, J = 8. 4Hz, Ar-CH), 7. 41-7. 36 (2H, m, Ar-CH), 7. 22-7. 12 (3H, m, Ar-CH), 6. 51 (1H, s, Ar-CH), 4. 47 (2H, d, J = 6. 3Hz, NHCH₂), 3. 72 (4H, m, CH₂OCH₂), 3. 34 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[0425] (ESI⁻)m/z397 (M-1)

[0426] HPLC_{方法7} 94. 4% /9. 0 分钟

[0427] 实施例 6. 15 :3- 羟基 -8- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[0428]



[0429] 利用实施例 2. 4 的产物, 采用在实施例 6 中描述的程序 (除了仅使用 1. 3 当量的 3,4- 二氯苄胺) 以提供期望的化合物。

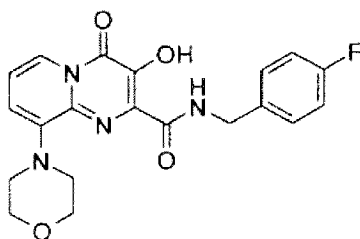
[0430] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 11. 50 (1H, s, OH), 9. 61 (1H, t, J = 6. 3Hz, NH), 8. 57 (1H, d, J = 8. 4Hz, Ar-CH), 7. 63-7. 60 (2H, m, Ar-CH), 7. 34 (1H, d, J = 8. 4Hz, Ar-CH), 7. 22 (1H, d, J = 8. 4Hz, Ar-CH), 6. 53 (1H, s, Ar-CH), 4. 49 (2H, d, J = 6. 3Hz, NHCH₂), 3. 75 (4H, m, CH₂OCH₂), 3. 37 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[0431] (ESI⁻)m/z447 (M[C¹³⁵]-1)

[0432] HPLC_{方法7} 93. 2% /10. 2 分钟

[0433] 实施例 6. 16 :3- 羟基 -9- 吗啉 -4- 基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0434]



[0435] 利用实施例 2.5 的产物,采用在实施例 6 中描述的程序(除了仅使用 1.3 当量的 4-氟基苄胺)以提供期望的化合物。

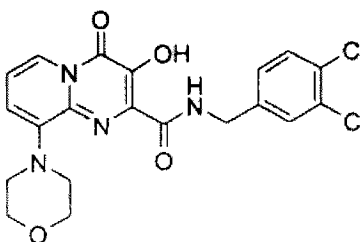
[0436] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.23(4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.76(4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.61(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 6.91(2H, m, ArH), 7.09(2H, t, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.34(2H, bt, ArH), 7.98(1H, s, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 8.61(1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, ArH), 11.80(1H, s, OH)。

[0437] (ESI $^+$) m/z 399(M+1)

[0438] HPLC_{方法7} 97.0% /11.6 分钟

[0439] 实施例 6.17 :3-羟基-9-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0440]



[0441] 利用实施例 2.5 的产物,采用在实施例 6 中描述的程序(除了仅使用 1.3 当量的 3,4-二氯苄胺并且在甲醇/四氢呋喃的 1:1 混合物中进行反应)以提供期望的化合物。

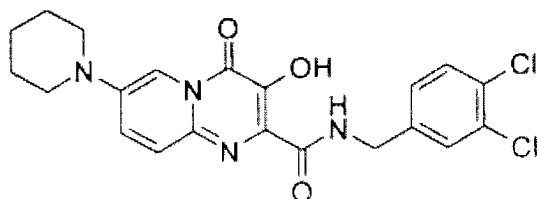
[0442] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 3.35(4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.97(4H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.64(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 6.99(2H, m, ArH), 7.24(1H, m, ArH), 7.48(2H, m, ArH), 8.50(1H, bs, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 8.69(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 11.84(1H, s, OH)。

[0443] (ESI $^+$) m/z 471(M+Na)

[0444] HPLC_{方法7} 91.0% /13.1 分钟

[0445] 实施例 6.18 :3-羟基-4-氧代-7-哌啶-1-基-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0446]



[0447] 利用实施例 2.6 的产物,采用在实施例 6 中描述的程序(除了仅使用 1.3 当量的 3,4-二氯苄胺)以提供期望的化合物。

[0448] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 1.58(2H, bm, 环状 $-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 1.73(4H, bs, 环状 $-\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 3.20(4H, bm, 环状 $-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.62(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})$

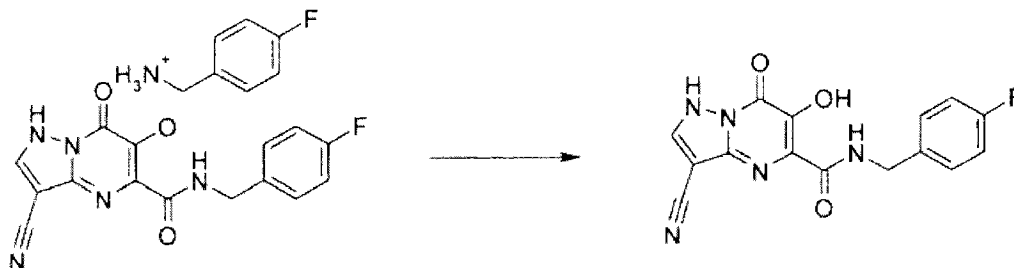
C)NHCH₂-), 7.50(4H, m, ArH), 8.24(1H, dd, J = 1.8Hz, ArH), 8.51(1H, bs, -(O = C)NHCH₂-), 11.86(1H, s, OH)。

[0449] (ESI⁻)m/z445(M[Cl³⁵]-1)

[0450] HPLC_{方法7} 91.0% /14.9 分钟

[0451] 实施例 7 :3- 氰基 -6- 羟基 -7- 氧代 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5-α] 嘧啶 -5- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0452]



[0453] 将 5-(4- 氟 - 苄基氨基甲酰基) -7- 氧代 -2- 苯基 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5-α] 嘧啶 -6- 油酸酯 ;4- 氟 - 苄基铵 (25mg) 悬浮在水 (1mL) 中,并添加含水盐酸 (1.0M,1mL)。(超) 声处理混合物 5 分钟,并通过过滤收集所得到的沉淀物,并用水 (2mL) 洗涤,然后用泵干燥,以提供作为无色固体的 3- 氰基 -6- 羟基 -7- 氧代 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5-α] 嘧啶 -5- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺 (13mg)。

[0454] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 4.53(2H, d, J = 5.9Hz, NHCH₂), 7.15(2H, m, ArH), 7.42(2H, m, ArH), 8.36(1H, s, H2), 7.92(2H, d, J = 7.2Hz, Ar-CH), 9.14(1H, t, J = 5.9Hz, NHCH₂), 11.25(1H, br s, OH)

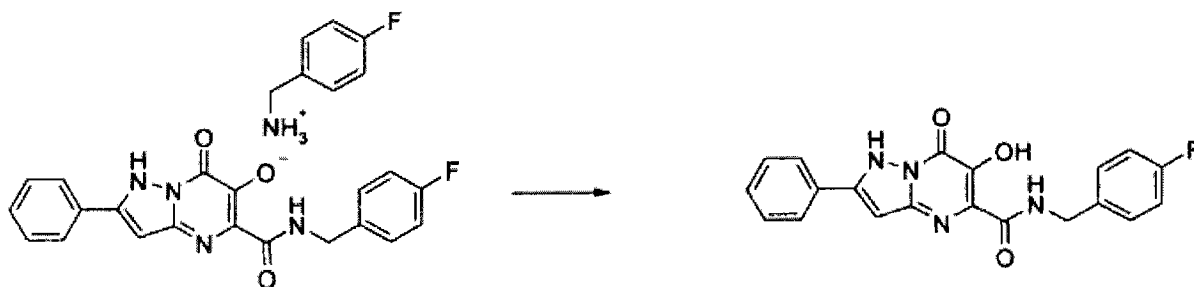
[0455] MS(ESI⁻)m/z326(M-1)

[0456] HPLC_{方法5} 95.4% /4.14 分钟

[0457] 通过采用在实施例 7 中描述的程序,获得以下化合物。

[0458] 实施例 7.1 :6- 羟基 -7- 氧代 -2- 苯基 -1,7- 二氢 - 吡唑并 [1,5-α] 嘧啶 -5- 羧酸 4- 氟 - 苄基酰胺的制备

[0459]

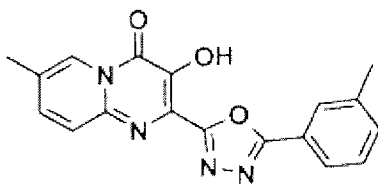


[0460] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 4.58(2H, d, J = 5.9Hz, NHCH₂), 6.50(1H, s, H3), 7.15(2H, m, ArH), 7.42(5H, m, ArH), 7.93(2H, m, ArH), 9.10(1H, t, J = 5.9Hz, NHCH₂), 10.80(1H, br s, OH), 11.84(1H, br s, NH)

[0461] MS(ESI⁺)m/z379(M+1)

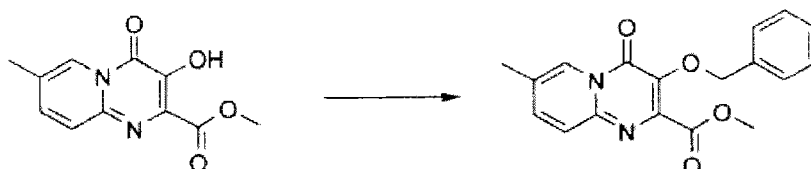
[0462] 实施例 8 :3- 羟基 -7- 甲基 -2-(5- 间甲苯基 -[1,3,4] 噁二唑 -2- 基) - 吡唑并 [1,2-α] 嘧啶 -4- 酮的制备

[0463]



[0464] 实施例 8.1 :3- 苜氧基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[0465]



[0466] 在 N_2 气氛下,将来自实施例 2.1 的产物 (1.5g,6.4mmol) 和碳酸钾 (2.7g,19.6mmol) 与丙酮 (30mL) 进行混合。在 $70^\circ C$ 下搅拌混合物 25 分钟,之后加入苜基溴 (2.0g,11.7mmol) 并回流混合物 10 小时。在冷却至室温以后,将混合物注入到水 (100mL) 中,用二氯甲烷提取。用水洗涤有机相,干燥并在真空中浓缩。通过快速柱层析法 (二氯甲烷) 进行的纯化提供了期望的化合物 (1.5g,70%)。

[0467] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ 2.44 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.76-8.85 (m, 1H)。

[0468] MS (ESI $^+$) m/z 325 (M+1), 347 (M+23)。

[0469] 实施例 8.2 :3- 苜氧基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧酸的制备

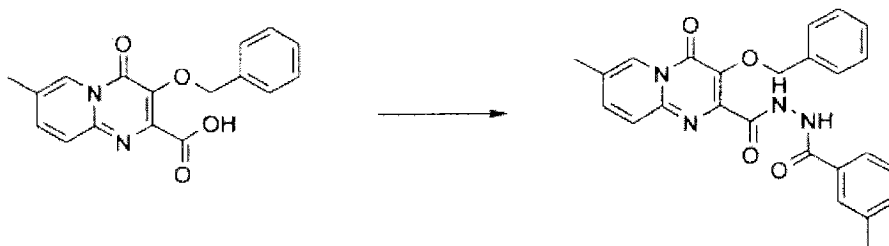
[0470]



[0471] 在室温下,向来自实施例 8.1 的在甲醇 (20mL) 中的产物 (400mg,1.23mmol) 的搅拌溶液中加入 1N 氢氧化锂水溶液 (2.46mL)。在 3 小时以后,加入 1N 含水盐酸 (20mL)。用乙酸乙酯提取混合物,并用盐水洗涤有机相,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中浓缩。产物直接用于实施例 8.3。

[0472] 实施例 8.3 :3- 甲基 - 苯甲酸 N' - (3- 苜氧基 -7- 甲基 -4- 氧 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 羧基) - 酰肼的制备

[0473]



[0474] 在室温下向来自实施例 8.2 的在四氢呋喃 (10mL) 中的产物 (200mg,0.644mmol)

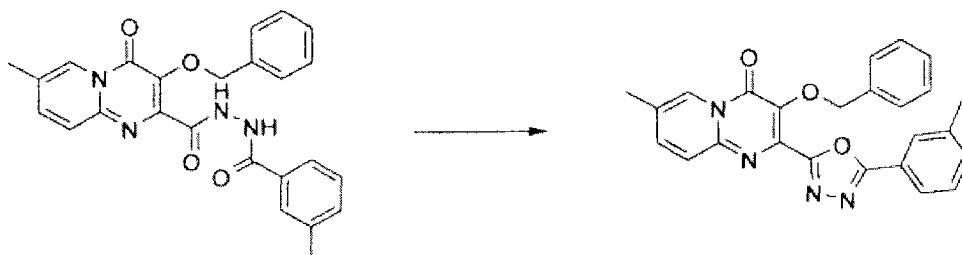
的溶液中依次加入 3- 甲基苯甲酰肼 (94.8mg, 0.632mmol)、1- 羟基苯并三唑 (6.98mg, 0.0576mmol) 以及 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐 (98mg, 0.632mmol)。在 12 小时以后,用水 (20mL) 骤冷反应溶液并用乙酸乙酯提取。用 2N 含水盐酸 (20mL)、2N 含水氢氧化钠 (20mL) 洗涤提取物,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩,以提供期望的化合物 (53%)。

[0475] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 5H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.84 (dd, $J = 9.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.78-8.85 (m, 1H), 10.56 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 2H)。

[0476] MS (ESI⁺) m/z 443 (M+1), 465 (M+23)。

[0477] 实施例 8.4 : 3- 苄氧基 -7- 甲基 -2-(5- 间甲苯基 -[1,3,4] 噁二唑 -2- 基) - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮的制备

[0478]



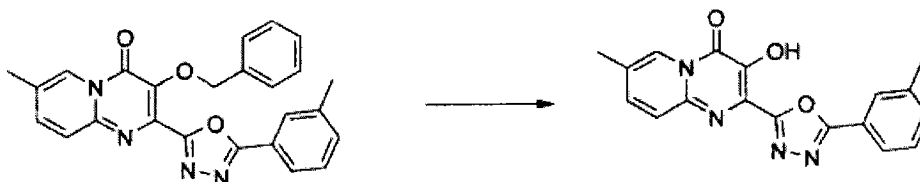
[0479] 将来自实施例 8.3 的产物 (202mg, 0.457mmol)、四氯化碳 (0.221mL, 2.28mmol) 以及三乙胺 (0.165mL, 1.19mmol) 与乙腈 (10mL) 进行混合。在室温下向该混合物中加入三苯基膦 (291mg, 1.11mmol)。在室温下搅拌过夜以后,用乙酸乙酯 (100mL) 稀释反应溶液,依次用含水饱和碳酸氢钠 (50mL)、水 (50mL) 以及盐水 (50mL) 洗涤,然后干燥 (Na_2SO_4)。对粗产物进行快速层析 (己烷 - 乙酸乙酯 1 : 1) 以给出期望的化合物。

[0480] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 2.41 (s, 3H), 2.46 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 5.2 (s, 2H), 7.28-7.33 (m, 3H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.75-7.90 (m, 4H), 8.82-8.86 (m, 1H)。

[0481] MS (ESI⁺) m/z 425 (M+1), 447 (M+23)。

[0482] 实施例 8.5 : 3- 羟基 -7- 甲基 -2-(5- 间甲苯基 -[1,3,4] 噁二唑 -2- 基) - 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -4- 酮的制备

[0483]



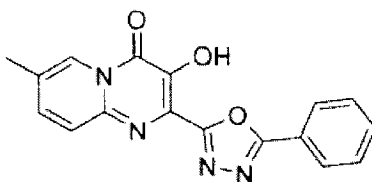
[0484] 在 N_2 和室温下,向来自实施例 8.4 的在乙腈 (5mL) 中的产物 (20mg, 0.047mmol) 的搅拌溶液中滴加三甲基碘硅烷 (54 μL , 0.38mmol)。在 2 小时以后,添加甲醇 (5mL) 并搅拌溶液 10 分钟。添加水 (10mL) 并用二氯甲烷提取反应。用亚硫酸氢钠水溶液洗涤有机相,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩,以提供期望的化合物 (88.6%)。

[0485] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 2.43 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03-8.09 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 9.92 (brs, 1H)。

[0486] MS (ESI⁺) m/z 335 (M+1), 357 (M+23)。

[0487] 实施例 8.6 :3-羟基-7-甲基-2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0488]



[0489] 采用在实施例 8.1-8.5 中描述的程序来制备 3-羟基-7-甲基-2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

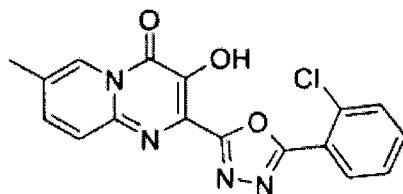
[0490] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 7.45 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 8.26 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 8.77 (s, 1H)

[0491] MS (ESI $^+$) m/z 321 (M+1)

[0492] HPLC_{方法7} 82.8% / 14.3 分钟

[0493] 实施例 8.7 :2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0494]



[0495] 采用在实施例 8.1-8.5 中描述的程序来制备 2-[5-(2-氯-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

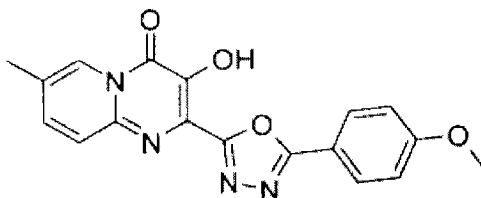
[0496] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.43 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 3H), 7.44 (dd, $J = 9.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dt, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 8.13 (dd, $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.76-8.79 (m, 1H), 9.71-9.91 (brs, 1H)

[0497] MS (ESI $^+$) m/z 377 (M+Na $^+$)

[0498] HPLC_{方法7} 92.2% / 15.4 分钟

[0499] 实施例 8.8 :2-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0500]



[0501] 采用在实施例 8.1-8.5 中描述的程序来制备 2-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

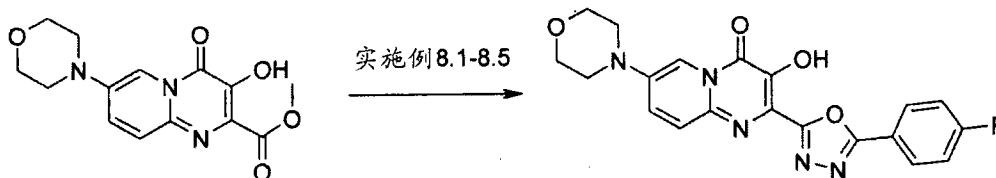
[0502] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.07 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.44 (dd, $J = 9.5\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 8.78 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 9.88-10.10 (brs, 1H)

[0503] MS (ESI⁺) m/z 373 (M+Na⁺)

[0504] HPLC_{方法7} 92.4% / 15.3 分钟

[0505] 实施例 8.9 : 2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α] 嘧啶-4-酮的制备

[0506]



实施例 2.3

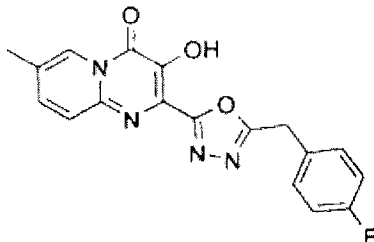
[0507] 利用来自实施例 2.3 的产物作为起始原料, 采用在实施例 8.1-8.5 中描述的程序来制备 2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α] 嘧啶-4-酮。

[0508] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.23 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.8Hz, 4H), 7.52 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.67 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 10.0Hz, 2.4Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8Hz, 5.1Hz, 2H), 10.46-10.60 (brs, 1H)

[0509] HPLC_{方法7} 98.4% / 8.5 分钟

[0510] 实施例 9 : 2-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2-α] 嘧啶-4-酮的制备

[0511]



[0512] 实施例 9.1 : 3-苄氧基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α] 嘧啶-2-羧酸酰胺的制备

[0513]



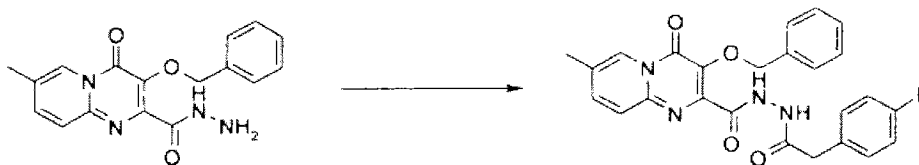
[0514] 在室温下向来自实施例 8.1 的在甲醇 (30mL) 中的产物 (800mg, 2.56mmol) 的搅拌溶液中加入肼 (6.0 当量)。然后在 45°C 下加热混合物 4 小时, 接着部分地在真空下浓缩 (未浓缩至干燥), 然后冷却至室温。过滤所得到的固体, 用水洗涤并在真空下干燥, 以提供期望的化合物 (650mg, 产率 78%)。

[0515] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) : δ 2.42 (s, 3H), 5.15 (s, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.1Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.93 (brs, 2H), 9.7 (brs, 1H)。

[0516] MS(ESI⁺)m/z325(M+1), 347(M+23)。

[0517] 实施例 9.2 :3-苄氧基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 N'-[2-(4-氟-苄基)-乙酰基]-酰肼的制备

[0518]



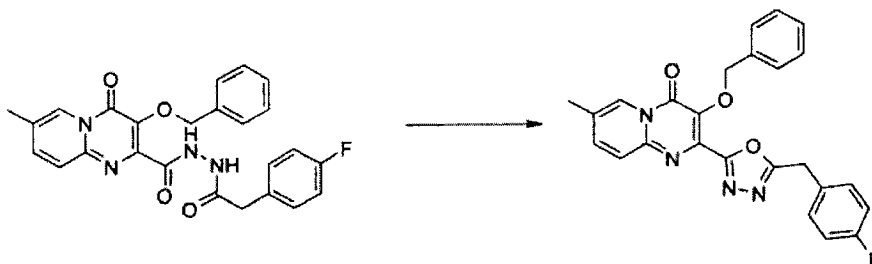
[0519] 将来自实施例 9.1 的产物 (160mg, 0.524mmol) 和碳酸钠 (106mg, 1mmol) 与无水四氢呋喃 (25mL) 进行混合, 然后在冰浴中冷却。向该搅拌溶液中滴加 4-氟苄基乙酰氯 (90mg, 0.55mmol)。在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后在真空下浓缩。在乙酸乙酯和水之间分配残留物, 并用水洗涤有机相, 干燥 (Na₂SO₄) 并在真空下浓缩。短柱层析提供期望的化合物 (210mg, 产率 86%)。

[0520] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 2.45(s, 3H), 3.67(s, 2H), 5.40(s, 2H), 6.95-7.10(m, 2H), 7.30-7.42(m, 5H), 7.50-7.60(m, 3H), 7.64(d, J = 9.4Hz, 1H), 8.70-8.80(m, 2H), 10.42(brs, 1H)。

[0521] MS(ESI⁺)m/z461(M+1), 483(M+23)。

[0522] 实施例 9.3 :3-苄氧基-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-7-甲基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮的制备

[0523]



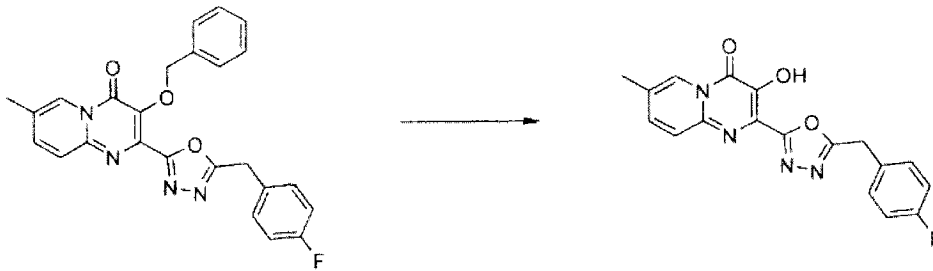
[0524] 将在实施例 8.4 中描述的程序用于在实施例 9.2 中获得的产物以提供期望的产物 (70%)。

[0525] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 2.46(d, J = 0.9Hz, 3H), 4.25(s, 2H), 5.39(s, 2H), 6.96-7.05(m, 2H), 7.27-7.34(m, 5H), 7.38-7.45(m, 2H), 7.56(dd, J = 9.1Hz, 2.0Hz, 1H), 7.70(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.78-8.83(m, 1H)。

[0526] MS(ESI⁺)m/z443(M+1), 465(M+23)。

[0527] 实施例 9.4 :2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮的制备

[0528]



[0529] 将在实施例 8.5 中描述的程序用于在实施例 9.3 中获得的产物以提供期望的产物 (52%)。

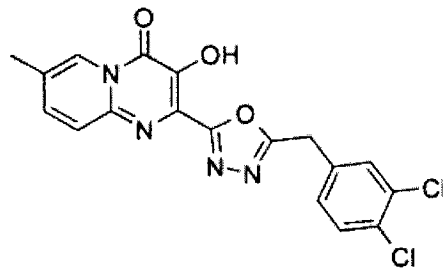
[0530] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 2.42 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.02-7.11 (m, 2H), 7.32-7.48 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.79 (brs, 1H)。

[0531] MS (ESI $^-$) m/z 351 (M-1)

[0532] HPLC_{方法7} 97.3% / 8.5 分钟

[0533] 实施例 9.5 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0534]



[0535] 采用在实施例 9.1-9.4 中描述的程序来制备 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

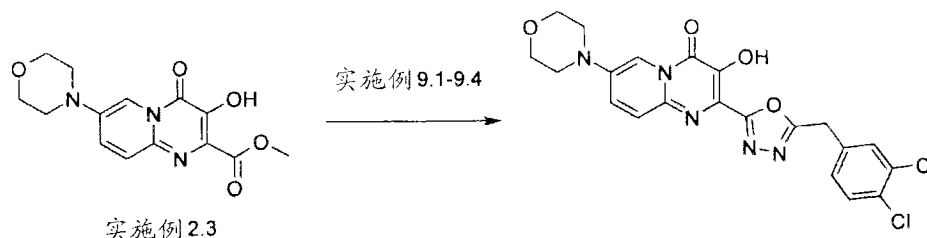
[0536] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 7.26 (1H, 重叠), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.55-9.85 (brs, 1H)

[0537] MS (ESI $^-$) m/z 401 (M-1)

[0538] HPLC_{方法7} 97.6% / 18.0 分钟

[0539] 实施例 9.6 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0540]



实施例 2.3

[0541] 利用在实施例 2.3 中制备的起始原料, 采用在实施例 9.1-9.4 中描述的程序来制备 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

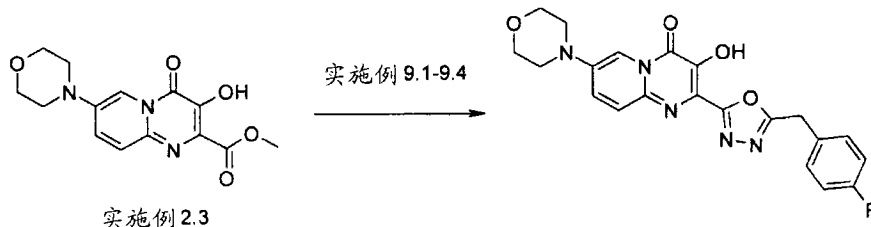
[0542] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 3.18-3.24 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.8\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, J

= 2.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.9, 2.5Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.5Hz, 1H), 10.41 (s, 1H)

[0543] HPLC_{方法7} 94.1% / 17.2 分钟

[0544] 实施例 9.7 : 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0545]



[0546] 利用在实施例 2.3 中制备的起始原料, 采用在实施例 9.1-9.4 中描述的程序来制备 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

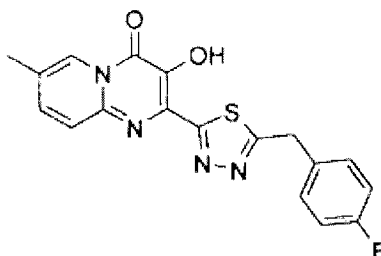
[0547] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d^6) δ 3.20 (t, J = 4.8Hz, 4H), 3.79 (t, J = 4.8Hz, 4H), 4.42 (s, 2H), 7.21 (t, J = 9.0Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.8, 5.5Hz, 2H), 7.61 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 9.8, 2.5Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.5Hz, 1H), 10.39 (s, 1H)。

[0548] MS (ESI $^-$) m/z 422 (M-1)

[0549] HPLC_{方法7} 94.1% / 14.7 分钟

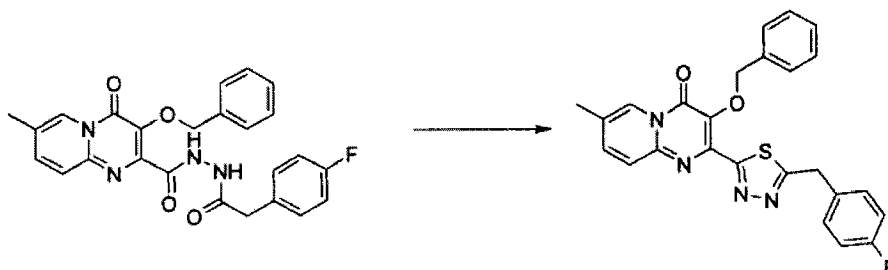
[0550] 实施例 10 : 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0551]



[0552] 实施例 10.1 : 3-苄氧基-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0553]



[0554] 将来自实施例 9.2 的产物 (80mg, 0.173mmol) 和拉韦松试剂 (Lawensson's reagent) (200mg, 0.5mmol) 与甲苯 (15mL) 混合并回流 10 小时。在真空下浓缩反应混合物, 然后快速层析 (乙酸乙酯/二氯甲烷/乙醚 2 : 6 : 1) 提供期望的化合物 (60mg, 75.3%)。

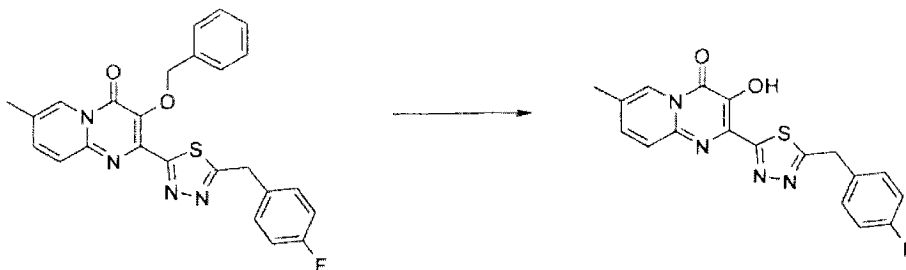
[0555] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d^6) : δ 2.42 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.17-7.26 (m,

2H), 7.29-7.35 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (dd, $J = 9.4\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H)。

[0556] MS (ESI⁺) m/z 459 (M+1), 481 (M+23)。

[0557] 实施例 10.2 : 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0558]



[0559] 在实施例 8.5 中描述的程序用于在实施例 10.1 中获得的产物以提供期望的产物 (34%)

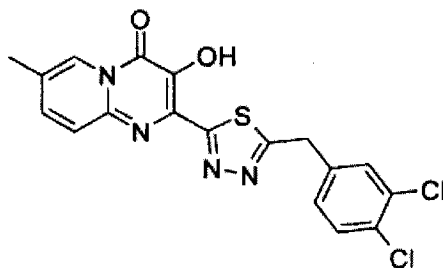
[0560] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.39 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 3H), 4.48 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 4H), 8.71-8.77 (m, 1H), 10.80 (brs, 1H)。

[0561] MS (ESI⁺) m/z 369 (M+1), 391 (M+23)。

[0562] HPLC_{方法7} 96.7% / 15.8 分钟

[0563] 实施例 10.3 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0564]



[0565] 采用在实施例 10.1-10.2 中描述的程序来制备 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮

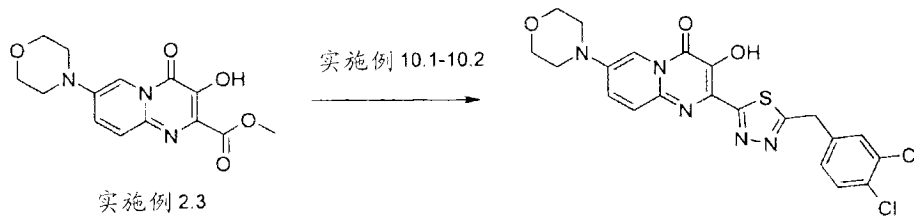
[0566] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 3.16-3.25 (m, 4H), 3.73-3.83 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 7.37 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)

[0567] MS (ESI⁻) m/z 17 (M[Cr³⁵]-1)

[0568] HPLC_{方法7} 97.8% / 19.8 分钟

[0569] 实施例 10.4 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0570]



[0571] 利用在实施例 2.3 中制备的起始原料,采用在实施例 10.1-10.2 中描述的程序来制备 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮

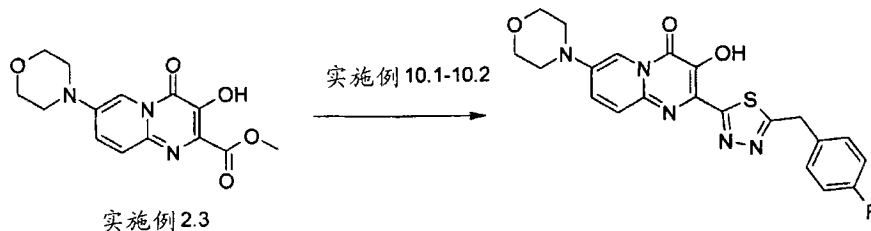
[0572] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d^6) δ 3.15-3.25 (m, 4H), 3.70-3.85 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.2\text{Hz}, 2.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.60 (d, $J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.65 (d, $J = 8.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.74 (d, $J = 2.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.86 (dd, $J = 9.8\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.01 (d, $J = 2.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 10.50-11.10 (brs, 1H)

[0573] MS (ESI $^-$) m/z 488 (M-1)

[0574] HPLC_{方法7} 97.6% / 19.3 分钟

[0575] 实施例 10.5 : 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0576]



[0577] 利用在实施例 2.3 中制备的起始原料,采用实施例 9.1-9.4 中描述的程序来制备 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮

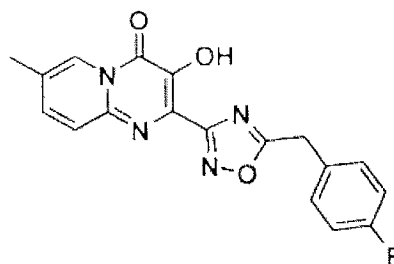
[0578] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d^6) δ 3.20 (t, $J = 4.8\text{Hz}, 4\text{H}$), 3.78 (t, $J = 4.8\text{Hz}, 4\text{H}$), 4.56 (s, 2H), 7.21 (t, $J = 8.8\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.47 (dd, $J = 8.8\text{Hz}, 5.5\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.59 (d, $J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.85 (dd, $J = 9.9\text{Hz}, 2.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.01 (d, $J = 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 10.80 (s, 1H)

[0579] MS (ESI $^-$) m/z 438 (M-1)

[0580] HPLC_{方法7} 94.1% / 14.2 分钟

[0581] 实施例 11 : 2-[5-(4-氟-苄基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

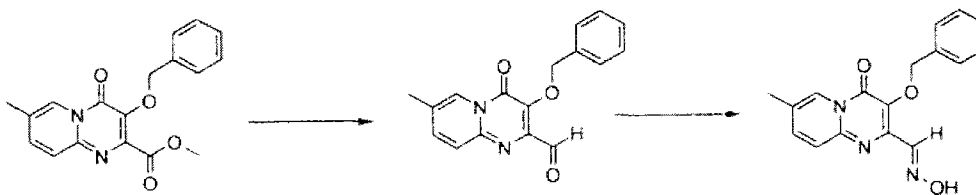
[0582]



[0583] 实施例 11.1 : 3-苄氧基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-甲醛肟

(carbaldehyde oxime) 的制备

[0584]

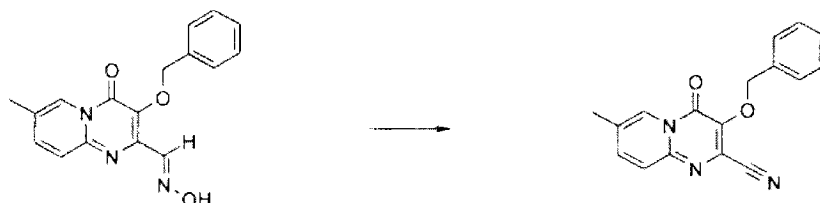


[0585] 将来自实施例 8.1 的产物 (3.1g, 10mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (50mL) 中并冷却至 -78°C 。向该搅拌溶液中滴加氢化二异丁基铝 (13mL, 1N, 在四氢呋喃中)。在 4 小时以后, TLC 表明, 起始原料被消耗, 并用硫酸钠水溶液骤冷反应溶液。滤出不溶性物质并在真空下浓缩滤液。将残留物溶解在乙酸乙酯 / 二氯甲烷 (1 : 15mL) 的混合溶剂中, 并用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并过滤。

[0586] 向在水 (120mL) 中的盐酸羟胺 (760mg, 11mmol) 的溶液中加入上述醛溶液, 接着加入碳酸氢钠 (900mg, 10.7mmol)。在室温下搅拌混合物 2 小时, 并通过过滤收集所得到的沉淀物, 然后用水洗涤并在真空下干燥, 以提供期望的产物 (2.77g, 两步总产率 90%)。

[0587] 实施例 11.2 : 3- 苄氧基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 腈的制备

[0588]

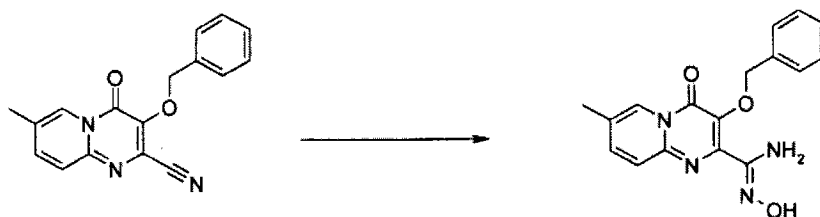


[0589] 将三氯 -1,3,5- 三嗪 (576mg, 3.15mmol) 溶解在无水 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF) (1mL) 中并在室温下搅拌 30 分钟。向该溶液中滴加在 DMF (5mL) 中的来自实施例 11.1 的产物 (927mg, 3mmol) 的溶液。将混合物保持在室温下 2 小时, 然后加入乙酸乙酯 (50mL), 然后分离有机相并用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩。通过短快速层析进行纯化以提供期望的化合物 (530mg, 60.7%)。

[0590] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 2.45 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 5.54 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 8.77 (dd, $J = 2.7, 1.2\text{Hz}$, 1H)。

[0591] 实施例 11.3 : 3- 苄氧基 -N- 羟基 -7- 甲基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2- α] 嘧啶 -2- 甲脒 (carboxamidine) 的制备

[0592]



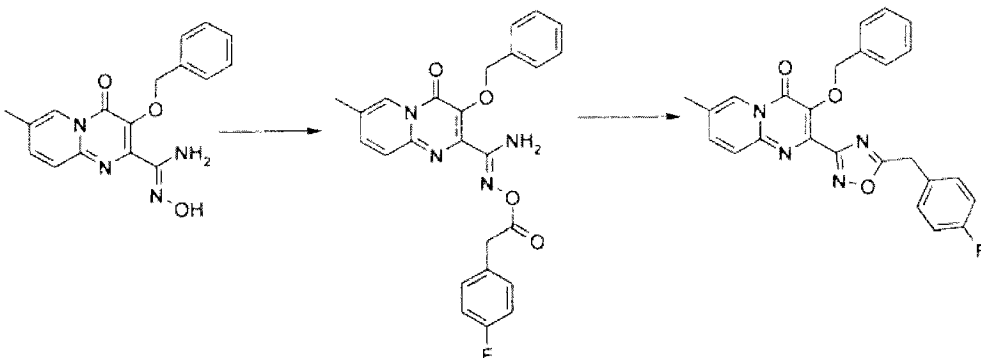
[0593] 将来自实施例 11.2 的产物 (530mg, 1.82mmol) 和盐酸羟胺 (0.549g, 7.9mmol) 与乙醇 (50mL) 进行混合。向该搅拌溶液中加入碳酸氢钠 (663mg, 7.9mmol) 并在 70°C 下加热混合物 3 小时。在真空下除去溶剂并将残留物溶解在混合溶剂 (二氯甲烷 / 乙醇

200mL : 10mL) 中,用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩,以给出期望的化合物 (472mg, 80%)。

[0594] MS (ESI^+) m/z 325 (M+1), 347 (M+23), 379 (M+55)。

[0595] 实施例 11.4 :3-苄氧基-2-[5-(4-氟-苄基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0596]



[0597] 在搅拌下,将来自实施例 11.3 的产物 (472mg, 1.46mmol) 溶解在二氯甲烷 / 四氢呋喃 (120mL : 120mL) 的混合溶剂中。然后加入三乙胺 (155mg, 1.53mmol), 接着滴加 4-氟苄基乙酰氯 (263mg, 1.53mmol)。在室温下搅拌混合物 2 小时,然后在真空下浓缩并将所得的残留物溶解在乙酸乙酯中,然后用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩。在没有纯化的情况下使用所得到的固体。

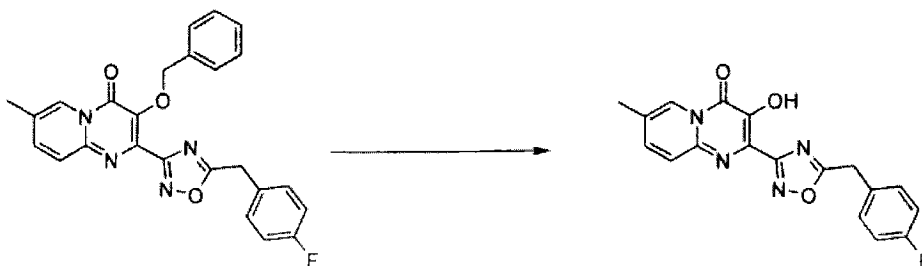
[0598] 将上述固体 (668mg) 悬浮在甲苯 (25mL) 中并回流混合物 24 小时。在真空下浓缩溶剂以定量给出期望的化合物。

[0599] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 2.46 (d, $J = 0.7\text{Hz}$, 3H), 4.32 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.55 (dd, $J = 9.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 8.81-8.85 (m, 1H)。

[0600] MS (ESI^+) m/z 443 (M+1), 465 (M+23)。

[0601] 实施例 11.5 :2-[5-(4-氟-苄基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0602]



[0603] 在实施例 8.5 中描述的程序用于在实施例 11.4 中获得的产物以提供期望的产物 (68%)。

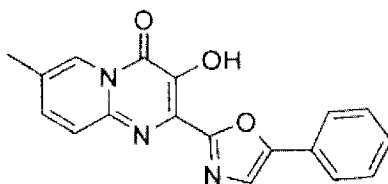
[0604] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 2.41 (d, $J = 0.7\text{Hz}$, 3H), 4.39 (s, 2H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.72-8.90 (brs, 1H)。

[0605] MS (ESI^+) m/z 353 (M+1), 375 (M+23)。

[0606] HPLC_{方法7} 94.5% / 14.4 分钟

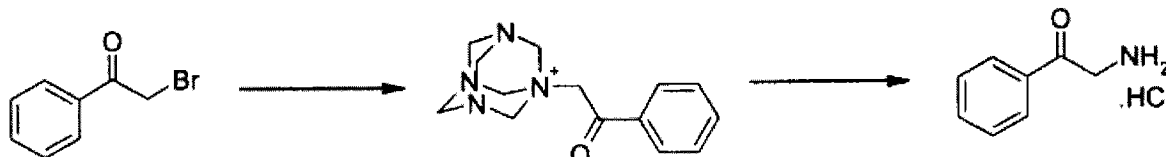
[0607] 实施例 12 :3-羟基-7-甲基-2-(5-苯基-噁唑-2-基)-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0608]



[0609] 实施例 12.1 :2-氨基-1-苯基-乙酮 (ethanone) 的制备

[0610]

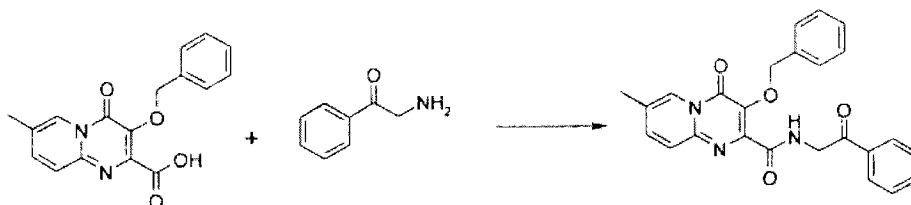


[0611] 在乙醇 (425mL) 中混合 α -溴基苯乙酮 (7.0g, 0.035mol)、六亚甲基四胺 (5.4g, 0.0385mol) 以及碘化钠 (5.8g, 0.0385mol), 然后在室温下搅拌 24 小时。过滤反应混合物, 并用冷乙醇洗涤滤饼, 然后将所得的固体溶解在乙醇 (100mL) 中, 并加入 6N 含水盐酸 (20mL)。回流混合物 5 小时, 然后冷却至室温。过滤混合物并在真空下浓缩滤液。所得的残留物重结晶自二异丙醚 / 浓盐酸 (100/1) 以提供期望的产物 (4.1g, 69%)。

[0612] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 4.57 (s, 2H), 7.56-7.691 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.00-8.03 (m, 2H), 8.52 (br s, 3H)。

[0613] 实施例 12.2 :3-苄氧基-7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 (2-氧代-2-苯基-乙基)-酰胺的制备

[0614]



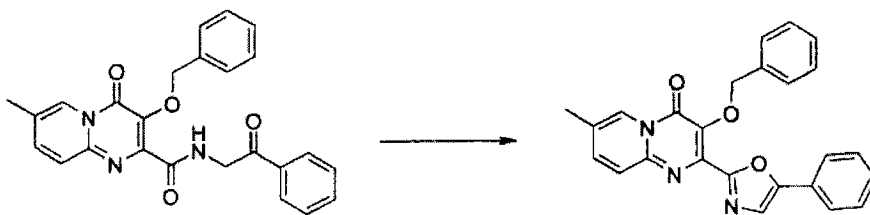
[0615] 在室温下, 向来自实施例 8.2 的在四氢呋喃 (15mL) 中的产物 (324mg, 1mmol) 的搅拌溶液中依次加入来自实施例 12.1 的产物 (162mg, 1.2mmol)、1-羟基苯并三唑 (162mg, 1.2mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (191mg, 1mmol) 以及三乙胺 (112mg, 1.1mmol)。在 3 小时以后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 骤冷反应溶液。用乙酸乙酯提取混合物, 并用水、盐水洗涤有机相, 然后用 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。残留物的快速层析提供期望的产物 (215mg, 45%)。

[0616] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H), 4.93 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.51-7.72 (m, 7H), 8.03 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 8.65 (s, 1H, NH), 8.79 (s, 1H)。

[0617] MS (ESI $^+$) m/z 428 (M+1), 450 (M+Na $^+$), 482 (M+MeOH+Na $^+$)。

[0618] 实施例 12.3 :3-苄氧基-7-甲基-2-(5-苯基-噁唑-2-基)-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0619]



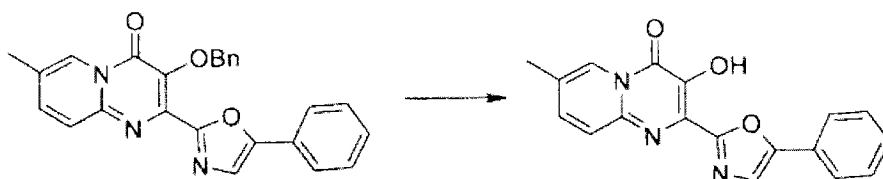
[0620] 在室温下,向来自实施例 12.2 的在乙腈 (5mL) 中的产物 (170mg, 0.4mmol) 的搅拌溶液中依次加入四氯化碳 (360mg, 2.4mmol)、三乙胺 (130mg, 1.28mmol) 以及三苯基膦 (320mg, 1.2mmol)。在 2 小时以后,加入饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 并用乙酸乙酯提取产物。用水、盐水洗涤有机相,然后干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩。残留物的快速层析提供期望的化合物 (142mg, 86%)。

[0621] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.45 (s, 3H), 5.46 (s, 2H), 7.29-7.37 (m, 6H), 7.54-7.61 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 8.80 (s, 1H)。

[0622] MS (ESI^-) m/z 380 ($\text{M}-1$); MS (ESI^+) m/z 410 ($\text{M}+1$), 432 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 464 ($\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}^+$), 841 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0623] 实施例 12.4 :3-羟基-7-甲基-2-[5-(4-苯基-噁唑-2-基)]-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0624]



[0625] 使来自实施例 12.3 的产物 (62mg, 0.5mmol) 和碘化钠 (440mg, 2.9mmol) 与乙腈 (5mL) 混合。向该搅拌溶液中滴加三甲基氯硅烷 (316mg, 2.9mmol)。搅拌混合物 1 小时,然后通过添加甲醇 (5mL)、接着添加水 (20mL) 加以骤冷,然后用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥 (Na_2SO_4) 并在真空下浓缩至 1mL 的容积。滴加己烷 (15mL) 并通过过滤收集所得到的固体,然后在真空下干燥,以给出期望的产物 (38mg, 79%)。

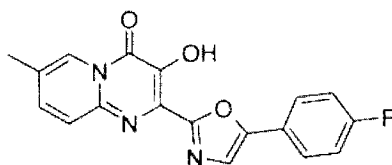
[0626] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 7.40-7.57 (m, 6H), 7.84 (s, 2H), 8.74 (s, 1H)。

[0627] MS (ESI^+) m/z 320 ($\text{M}+1$), 342 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 374 ($\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}^+$), 661 ($2\text{M}+\text{Na}^+$)。

[0628] HPLC_{方法7} 95.0% / 15.6 分钟

[0629] 实施例 12.5 :2-[5-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0630]



[0631] 采用在实施例 12.1-12.4 中描述的程序来制备 2-[5-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

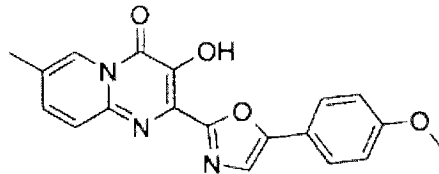
[0632] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.43 (s, 3H), 7.45 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.68 (m, 4H), 8.26 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 8.77 (s, 1H)

[0633] MS (ESI $^+$) m/z 321 (M+1)

[0634] HPLC_{方法7} 82.8% / 15.5 分钟

[0635] 实施例 12.6 : 2-[5-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0636]



[0637] 采用在实施例 12.1-12.4 中描述的程序来制备 2-[5-(4-甲氧基-苯基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

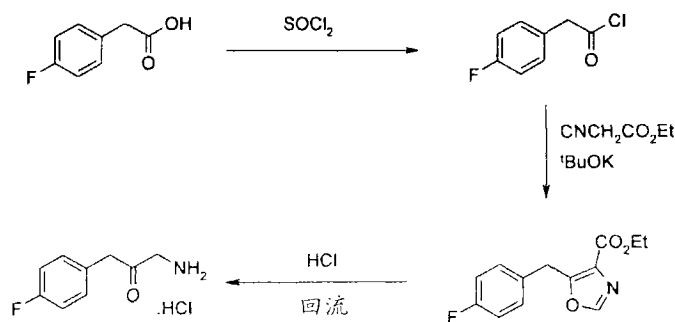
[0638] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.40 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.99 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 8.75 (s, 1H), 10.75-11.35 (brs, 1H)

[0639] MS (ESI $^+$) m/z 372 (M+Na $^+$)

[0640] HPLC_{方法7} 94.1% / 16.1 分钟

[0641] 实施例 12.7 : 1-氨基-3-(4-氟-苯基)-丙-2-酮盐酸盐的制备

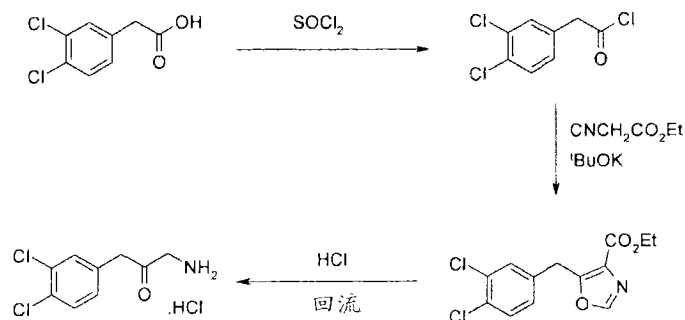
[0642]



[0643] 采用如在 Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 和 Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 中所描述的程序以提供 1-氨基-3-(4-氟-苯基)-丙-2-酮盐酸盐。

[0644] 实施例 12.8 : 1-氨基-3-(3,4-二氯-苯基)-丙-2-酮盐酸盐的制备

[0645]

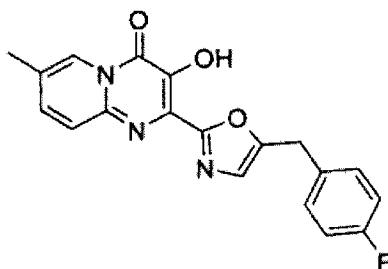


[0646] 采用如在 Tetrahedron. 1994, 50 (21), 6287-6298 和 Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (7), 2536-2543 中所描述的程序以提供 1-氨基-3-(3,4-二氯-苯基)-丙-2-酮盐酸

盐。

[0647] 实施例 12.9 :2-[5-(4-氟-苄基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0648]



[0649] 利用来自实施例 12.7 的物质并采用实施例 12.2-4 的程序, 提供了 2-[5-(4-氟-苄基)-噁唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮。

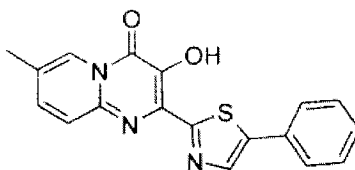
[0650] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.41(s, 3H), 4.17(s, 2H), 6.81-7.18(m, 3H), 7.26-7.60(m, 4H), 8.77(s, 1H), 10.40-11.80(brs, 1H)

[0651] MS(ESI $^+$)m/z352(M+1)

[0652] HPLC_{方法7} 89.6% /15.5 分钟

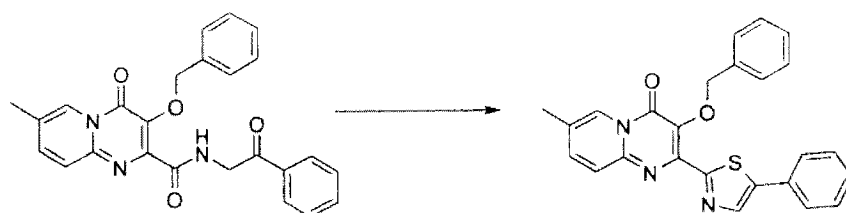
[0653] 实施例 13 :3-羟基-7-甲基-2-(5-苄基-噁唑-2-基)-吡啶并[1,2 α]嘧啶-4-酮的制备

[0654]



[0655] 实施例 13.1 :3-苄氧基-7-甲基-2-(5-苄基-噁唑-2-基)-吡啶并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0656]

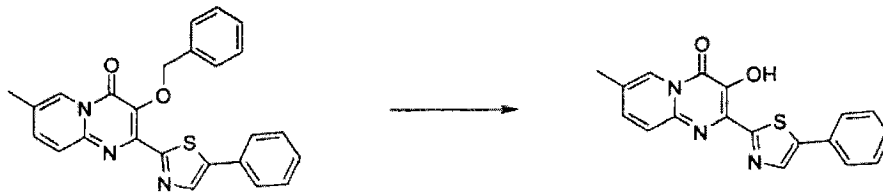


[0657] 将来自实施例 12.2 的产物 (100mg, 0.23mmol) 和拉韦松试剂 (120mg, 0.3mmol) 与甲苯 (10mL) 混合并回流 12 小时。在真空下浓缩反应混合物并且快速层析提供期望的化合物 (27mg, 产率 27%)。

[0658] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 2.44(s, 3H), 5.55(s, 2H), 7.30-7.70(m, 11H), 7.80(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.80(s, 1H)。

[0659] 实施例 13.2 :3-羟基-7-甲基-2-(5-苄基-噁唑-2-基)-吡啶并[1,2 α]嘧啶-4-酮的制备

[0660]



[0661] 在实施例 8.5 中描述的程序用于在实施例 13.1 中获得的产物以提供期望的产物 (80%)。

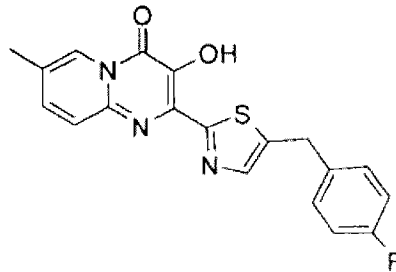
[0662] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 3H), 7.32-7.56 (m, 5H), 7.62-7.70 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 11.65 (brs, 1H)。

[0663] MS (ESI⁺) m/z 336 (M+1)

[0664] HPLC_{方法7} 98.7% / 17.5 分钟

[0665] 实施例 13.3 : 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0666]



[0667] 利用来自实施例 12.7 的物质并采用实施例 13.1 至 13.2 的程序, 提供了 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

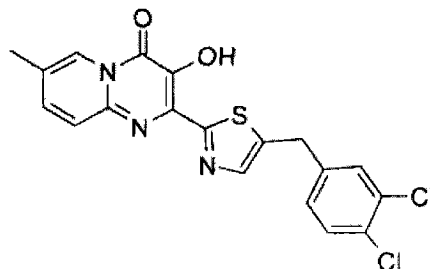
[0668] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 2.35 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 4.31 (s, 2H), 7.18 (t, $J = 9.9\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.9\text{Hz}$, 5.5Hz, 2H), 7.45-7.60 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.58-8.64 (m, 1H), 11.31 (s, 1H)

[0669] MS (ESI⁺) m/z 390 (M+Na⁺)

[0670] HPLC_{方法7} 96.7% / 18.5 分钟

[0671] 实施例 13.4 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[0672]



[0673] 利用来自实施例 12.8 的物质并采用实施例 13.1 至 13.2 的程序, 提供了 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

[0674] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ 2.6 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.7 (dd, $J = 8.3\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H),

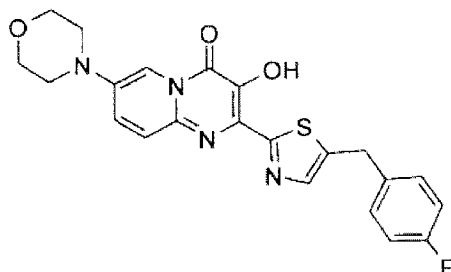
7.98 (s, 1H), 8.60–8.65 (m, 1H), 11.28 (s, 1H)

[0675] MS (ESI⁺) m/z 418 (M+1)

[0676] HPLC_{方法7} 98.8% / 19.8 分钟

[0677] 实施例 13.5 : 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮的制备

[0678]



[0679] 利用来自实施例 2.3 和实施例 12.7 的物质并采用实施例 13.1 至 13.2 的程序, 提供了 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮。

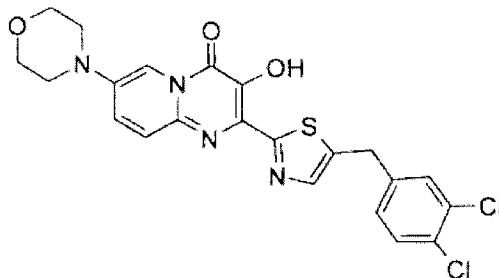
[0680] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.14–3.21 (m, 4H), 3.74–3.81 (m, 4H), 4.31 (s, 2H), 7.18 (t, J = 8.9Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.8Hz, 5.5Hz, 2H), 7.53 (d, J = 9.9Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.9Hz, 2.6Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.04 (d, J = 2.5Hz, 1H), 11.25 (s, 1H)

[0681] MS (ESI⁺) m/z 461 (M+Na⁺)

[0682] HPLC_{方法7} 86.3% / 19.6 分钟

[0683] 实施例 13.6 : 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮的制备

[0684]



[0685] 利用来自实施例 2.3 和实施例 12.8 的物质并采用实施例 13.1 至 13.2 的程序, 提供了 2-[5-(3,4-二氯-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮。

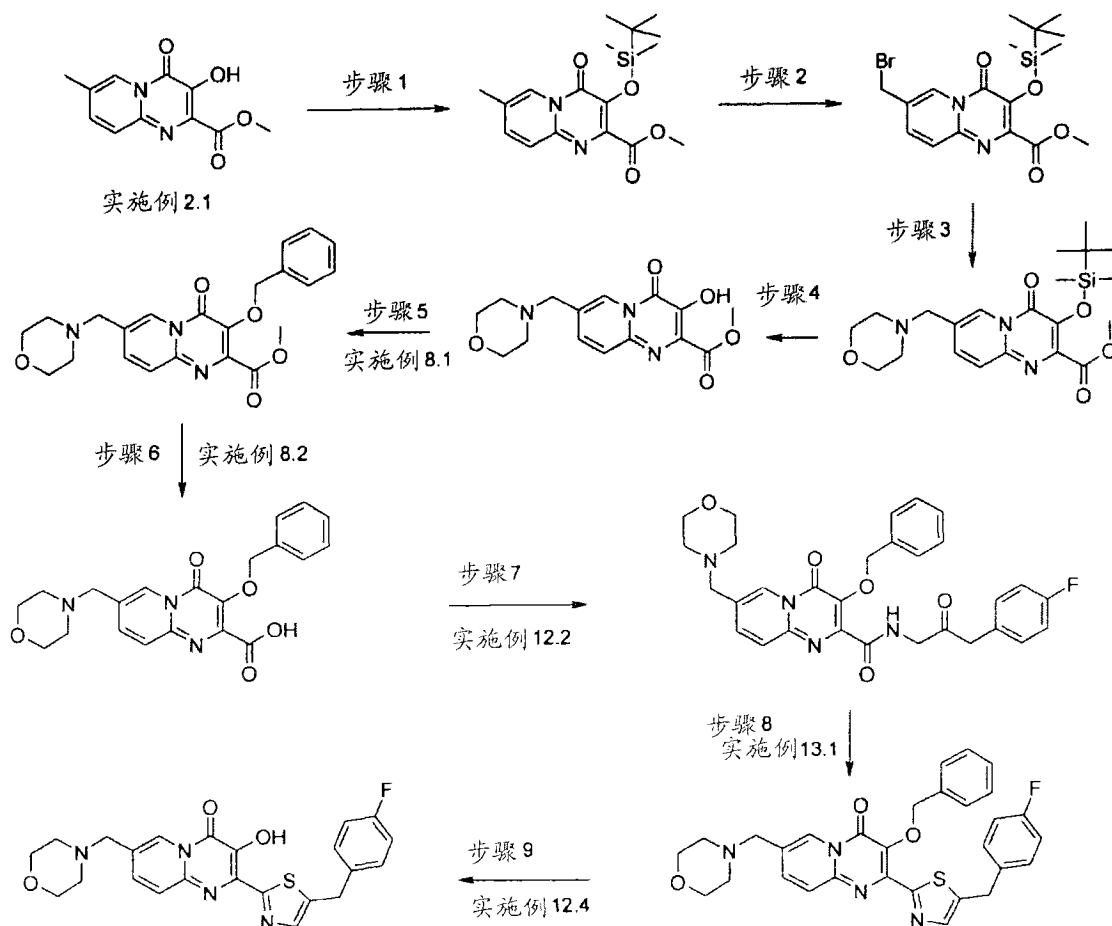
[0686] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.14–3.21 (m, 4H), 3.74–3.82 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 8.2Hz, 2.1Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.0Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.74–7.86 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.01–8.06 (m, 1H), 11.18–11.28 (brs, 1H)

[0687] MS (ESI⁻) m/z 487 (M-1)

[0688] HPLC_{方法7} 97.1% / 19.7 分钟

[0689] 实施例 13.7 : 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基甲基-吡啶并[1,2-α]嘧啶-4-酮的制备

[0690]



[0691] 步骤 1:

[0692] 将来自实施例 2.1 的产物 (3.66g, 15.6mmol)、叔丁基二甲基氯硅烷 (3.52g) 以及咪唑 (2.66g) 加入到二氯甲烷 / DMF (30mL/10mL) 中并在室温下搅拌混合物 2 小时。用二氯甲烷 (30mL) 稀释混合物并用水洗涤有机相, 干燥, 过滤并在真空下浓缩。残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 4 : 1) 以提供期望的化合物 (5.02g, 92%)。

[0693] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 0.32 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 7.42 (dd, $J = 9.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.68 (bs, 1H)。

[0694] 步骤 2:

[0695] 在氮气氛围下, 向来自步骤 1 的在四氯化碳 (80mL) 中的产物 (5g, 14mmol) 的搅拌溶液中加入 N-溴代琥珀酰亚胺 (4.1g) 和叔丁基过氧化物 (0.348g)。回流反应混合物 5 小时, 然后冷却至室温。用二氯甲烷 (200mL) 稀释溶液, 用水洗涤, 干燥, 过滤并在真空下浓缩。对残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 8 : 1) 以提供作为黄色固体的期望的化合物 (3.0g, 48%)。

[0696] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.26 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.88 (s, 2H), 7.66 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 9.3, 2.0\text{Hz}$, 1H), 9.03 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H)

[0697] 步骤 3:

[0698] 将来自步骤 2 的产物 (1.1g, 2.6mmol) 和吗啉 (672mg, 7.73mmol) 溶解在二氯甲烷 / 甲醇 (1 : 1, 20mL) 的混合溶剂中。在室温下搅拌溶液 4 小时, 然后部分地在真空下浓缩并用二氯甲烷 (40mL) 稀释, 其用盐水加以洗涤, 干燥, 过滤并在减压下蒸发。通过硅胶柱层

析（己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1）进行的纯化提供了期望的产物（1.03g, 92%）。

[0699] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 0.26 (s, 6H), 0.93 (s, 9H), 2.43 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.53-3.62 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 7.64 (dd, $J = 9.1, 0.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (dd, $J = 9.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.74 (dd, $J = 1.8, 0.6\text{Hz}$, 1H)

[0700] 步骤 4 :

[0701] 将来自步骤 4 的产物 (100mg, 0.23mmol) 加入到冰醋酸 / 水 / 四氢呋喃 (1 : 1 : 3, 5mL) 的搅拌混合溶剂中并在室温下搅拌混合物过夜。添加水 (10mL), 然后添加固体碳酸氢钠以调节 pH 为约 7。用二氯甲烷提取混合物两次并洗涤合并的有机层, 干燥并在真空下浓缩, 以给出期望的化合物 (65mg, 88%)。

[0702] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 2.42 (t, $J = 4.5\text{Hz}$, 4H), 3.53-3.63 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 7.58 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J = 9.4, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.62-8.67 (m, 1H), 10.24 (s, 1H)

[0703] 步骤 5-9 :

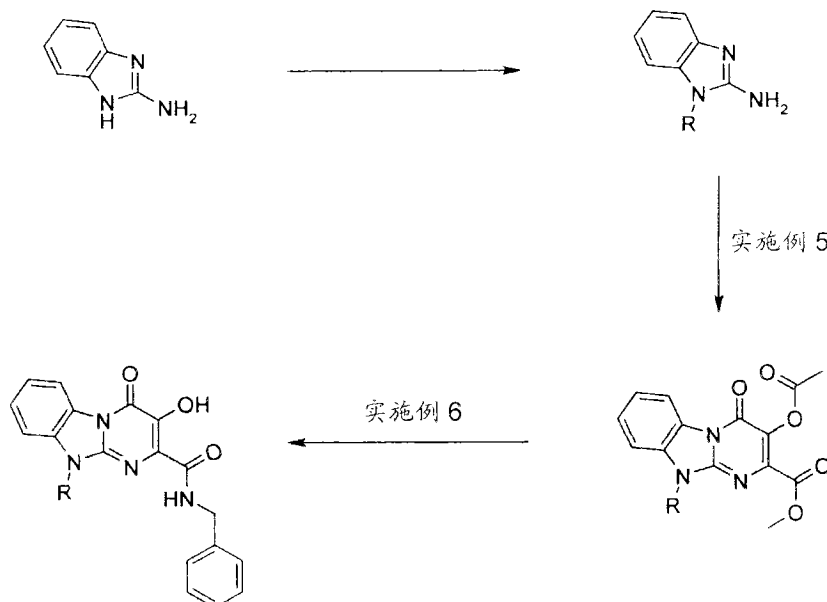
[0704] 采用在实施例 8.1 (除了在 70°C 下使用 DMF 作为溶剂进行反应)、实施例 8.2、实施例 12.2、实施例 13.1 以及实施例 12.4 中描述的程序来制备 2-[5-(4-氟-苄基)-噻唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮。

[0705] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.40 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 3.53 (s, 2H, Ar-CH₂-N), 3.57 (t, $J = 4.7\text{Hz}$, 4H, N-CH₂-CH₂-O), 4.30 (s, 2H, CH₂-噻唑), 7.17 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.39 (dd, $J = 8.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.52 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H, H9), 7.65 (dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$, 1H, H8), 7.95 (s, 1H, CH(噻唑)), 8.66 (m, 1H, H6), 11.33 (s, 1H, OH)。

[0706] MS (ESI⁺) m/z 453 (M+1)

[0707] 实施例 14 : 取代的 3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并 [4,5] 咪唑并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸苄基酰胺的制备 : 一般路线

[0708]

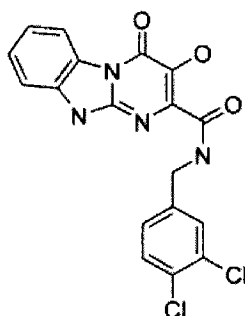


[0709] 通过采用在 W02005/058869 中描述的程序来烷基化 2-氨基苯并咪唑。采用在实施例 5 中描述的程序来制备甲酯, 通过采用在实施例 6 中描述的程序, 其被转化成酰胺衍生物。通过再结晶或制备 HPLC 来纯化最终产物 (提供甲酸盐)。通过采用上述程序制备了以

下实施例 (14.1-14.17)。

[0710] 实施例 14.1 :3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0711]

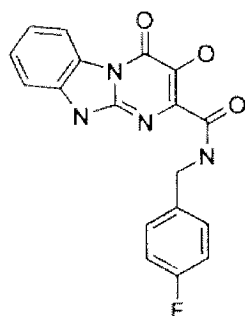


[0712] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO) : δ 9.38 (1H, m, NHCH₂), 8.43 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.72-7.25 (6H, m, Ar-CH), 4.52 (2H, d, J = 6.3Hz, NHCH₂).

[0713] MS (ESI⁻) m/z 403 (M-1)

[0714] 实施例 14.2 :3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0715]

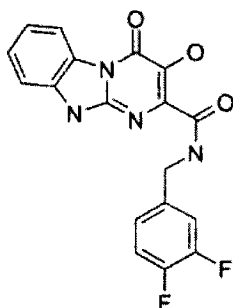


[0716] ^1H NMR (300MHz, D6DMSO) : δ 9.27 (1H, m, NHCH₂), 8.44 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.50-7.14 (7H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d, J = 6.3Hz, NHCH₂).

[0717] MS (ESI⁺) m/z 353 (M+1).

[0718] 实施例 14.3 :3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氟-苄基酰胺的制备

[0719]

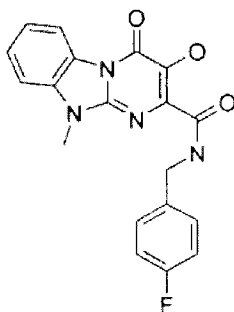


[0720] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 9.31 (1H, t, J = 6.3Hz, NHCH₂), 8.44 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.51-7.18 (6H, m, Ar-CH), 4.51 (2H, d, J = 6.3Hz, NHCH₂).

[0721] MS (ESI⁻) m/z 370 (M-1).

[0722] 实施例 14.4 :3-羟基-10-甲基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0723]

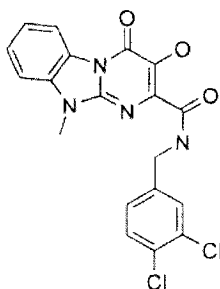


[0724] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO) : δ 11.89 (OH), 9.61 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, NHCH_2), 8.44 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.54 (2H, m, Ar-CH), 7.41 (2H, dd, $J = 9.0, 5.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.35-7.30 (1H, m, Ar-CH), 7.17 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, NHCH_2), 3.78 (3H, s, CH_3).

[0725] MS (ESI $^+$) m/z 367 (M+1).

[0726] 实施例 14.5 :3-羟基-10-甲基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氯-苄基酰胺的制备

[0727]

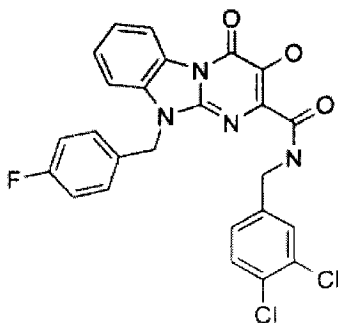


[0728] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO) : δ 11.71 (OH), 9.61 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, NHCH_2), 8.44 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.63-7.52 (4H, m, Ar-CH), 7.38-7.34 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, NHCH_2), 3.79 (3H, s, CH_3).

[0729] MS (ESI $^+$) m/z 417 (M+1).

[0730] 实施例 14.6 :10-(4-氟-苄基)-3-羟基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0731]



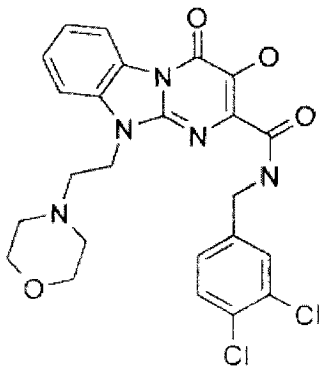
[0732] ^1H NMR (300MHz, D6 DMSO) : δ 11.8 (1H, s, OH), 9.75 (1H, bs, NH), 8.47 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.64 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.63 (1H, s, Ar-CH), 7.55 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$,

Ar-CH), 7.54 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, Ar-CH), 7.48 (1H, dd, $J = 4.8, 4.5$ Hz, Ar-CH), 7.45 (1H, dd, $J = 4.8, 4.2$ Hz, Ar-CH), 7.38-7.32 (2H, m, Ar-CH), 7.17 (1H, d, $J = 5.4$ Hz, Ar-CH), 7.15 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, Ar-CH), 5.61 (2H, s, Ar-CH₂), 4.57 (2H, d, $J = 3.6$ Hz, CH₂NH)。

[0733] MS (ESI⁺) m/z 511 (M+1)。

[0734] 实施例 14.7 : 3-羟基-10-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0735]

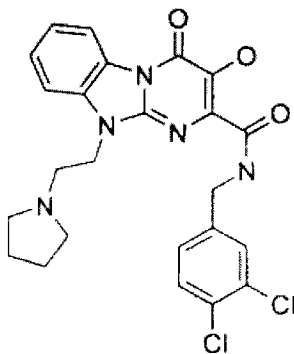


[0736] ¹H NMR (300 MHz, D₆ DMSO) : δ 11.77 (1H, s, OH), 9.60 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, NH), 8.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-CH), 7.67-7.51 (4H, m, Ar-CH), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, NHCH₂), 4.49 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH₂CH₂NH), 3.30 (4H, m, CH₂OCH₂), 2.69 (2H, t, $J = 6.0$ Hz, NCH₂CH₂N), 2.94-2.43 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[0737] MS (ESI⁺) m/z 516 (M)⁺。

[0738] 实施例 14.8 : 3-羟基-4-氧代-10-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0739]

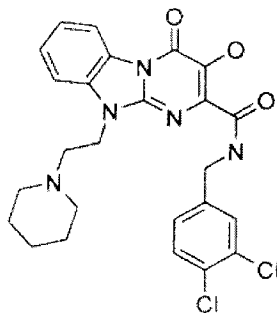


[0740] ¹H NMR (300 MHz, D₆ DMSO) : δ 8.09 (1H, s, NH), 7.70-7.65 (3H, m, Ar-CH), 7.37-7.29 (4H, m, Ar-CH), 5.30 (0.7H, s, 互变异构体 B NCH₂), 4.62 (1.3H, d, $J = 6.3$ Hz, 互变异构体 A NCH₂), 4.31 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH₂CH₂N), 2.98-2.92 (2H, m, NCH₂CH₂N), 2.65 (2H, m, CH₂NCH₂), 2.59 (2H, m, CH₂NCH₂), 1.82-1.77 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂)。

[0741] MS (ESI⁺) m/z 500 (M)⁺。

[0742] 实施例 14.9 : 3-羟基-4-氧代-10-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0743]

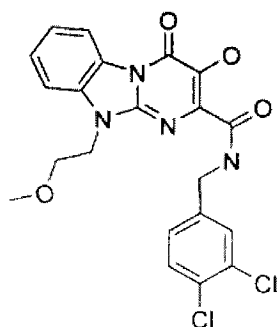


[0744] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6DMSO) : δ 11.58 (1H, bs, OH), 8.69 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 8.12 (1H, bs, NH), 7.48 (2H, d, $J = 7.0\text{Hz}$, Ar-CH), 7.45 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-H), 7.35-7.30 (2H, m, Ar-CH), 7.23 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8\text{Hz}$, Ar-CH), 4.62 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, CH_2NH), 4.31 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.72 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.46 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, CH_2NCH_2), 1.62-1.41 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

[0745] MS (ESI $^+$) m/z 514 和 516 (M) $^+$ 。

[0746] 实施例 14.10 : 3-羟基-10-(2-甲氧基-乙基)-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0747]

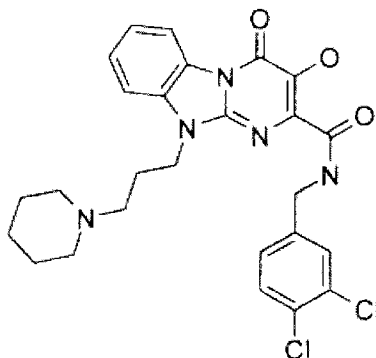


[0748] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6 DMSO) : δ 11.78 (1H, s, OH), 9.66 (1H, bs, NH), 8.45 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.65-7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.53 (1H, m, Ar-CH), 7.37-7.30 (2H, m, Ar-CH), 4.55 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 4.52 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.72 (2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.27 (3H, s, OCH_3)。

[0749] MS (ESI $^+$) m/z 461 和 463 (M+1)。

[0750] 实施例 14.11 : 3-羟基-4-氧代-10-(3-哌啶-1-基-丙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0751]



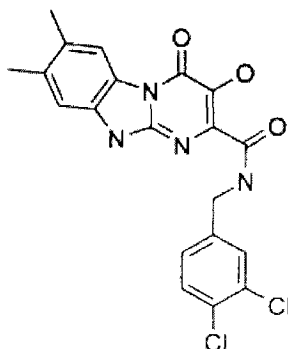
[0752] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6DMSO) : δ 11.70 (1H, bs, OH), 9.39 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2),

8.47 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.65-7.51 (4H, m, Ar-CH), 7.37-7.24 (2H, m, Ar-CH), 4.42 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, CH_2N), 4.31 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 2.25 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, CH_2N), 1.99-1.92 (6H, m, CH_2NCH_2 和 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.17-1.11 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

[0753] MS(ESI^+) m/z 528 和 530 ($\text{M}+1$)。

[0754] 实施例 14.12 : 3-羟基-7,8-二甲基-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0755]

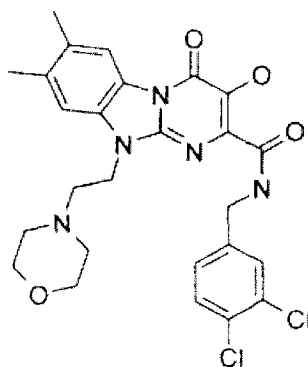


[0756] ^1H NMR (300MHz, D_6 DMSO) : δ 9.30 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, NH), 8.22 (1H, s, Ar-CH), 7.60 (2H, m, Ar-CH), 7.35 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.21 (1H, s, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, CH_2NH), 2.34 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$)。

[0757] MS(ESI^+) m/z 413 (M^+)。

[0758] 实施例 14.13 : 3-羟基-7,8-二甲基-10-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0759]

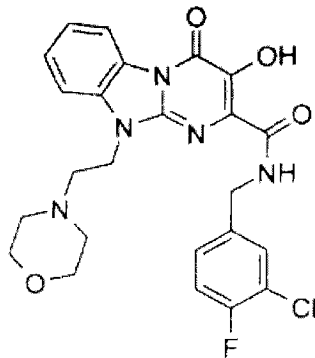


[0760] ^1H NMR (300MHz, D_6 DMSO) : δ 11.70 (1H, s, OH), 9.53 (1H, bs, NH), 8.25 (1H, s, Ar-CH), 7.62 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.59 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.44 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, dd, $J = 8.1, 2.4\text{Hz}$, Ar-CH), 4.53 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 4.44 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.31 (4H, m, CH_2OCH_2), 2.68 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.43 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.38 (3H, s, CH_3), 2.35 (3H, s, CH_3)。

[0761] MS(ESI^+) m/z 544 和 546 ($\text{M}+1$)。

[0762] 实施例 14.14 : 3-羟基-10-(2-吗啉-4-基-乙基)-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3-氯-4-氟-苄基酰胺的制备

[0763]

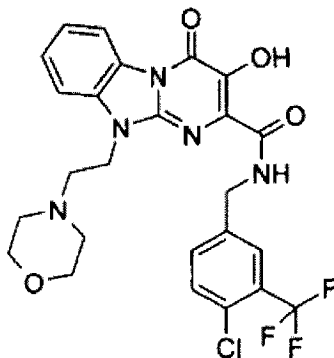


[0764] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.52 (4H, bdd, $J = 4.5\text{Hz}$, $2\times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.79 (2H, t, $J = 6.3, 7.2\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 3.59 (4H, bdd, $J = 4.2\text{Hz}$, $2\times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.31 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 4.61 (2H, dd, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{NHCH}_2-$), 7.15 (1H, t, $J = 8.4, 8.7\text{Hz}$, ArCH), 7.25 (1H, dd, $J = 2.4, 4.5\text{Hz}$ ArCH), 7.32 (2H, m, ArCH), 7.42 (1H, dd, $J = 2.4, 6.9\text{Hz}$ ArCH), 7.50 (2H, dt, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$, ArCH), 8.00 (1H, s, NH), 8.72 (1H, s, NH), 8.68 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArCH), 11.62 (1H, s, OH)。

[0765] MS (ESI⁺) m/z 500 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]+1$)

[0766] 实施例 14.15 : 3-羟基-10-(2-(吗啉-4-基-乙基)-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氯-3-三氟甲基-苄基酰胺的制备

[0767]

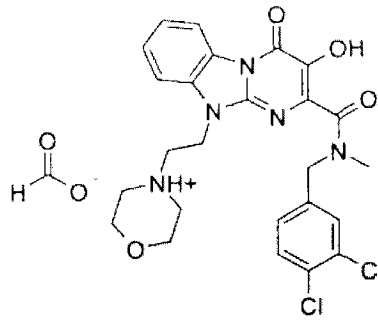


[0768] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.51 (4H, bdd, $J = 4.5\text{Hz}$, $2\times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.77 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 3.59 (4H, bdd, $J = 4.5\text{Hz}$, $2\times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.31 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 4.68 (2H, dd, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{NHCH}_2-$), 7.30 (2H, m, ArCH), 7.47 (2H, dt, $J = 0.9, 8.0\text{Hz}$, ArCH), 7.50 (2H, bdd, $J = 0.9$, ArCH), 7.68 (1H, bs, ArCH), 8.07 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArCH), 11.55 (1H, s, OH)。

[0769] MS (ESI⁺) m/z 550 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]+1$)

[0770] 实施例 14.16 : 3-羟基-10-(2-(吗啉-4-基-乙基)-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 (3,4-二氯-苄基)-甲基-酰胺 (甲酸盐) 的制备

[0771]

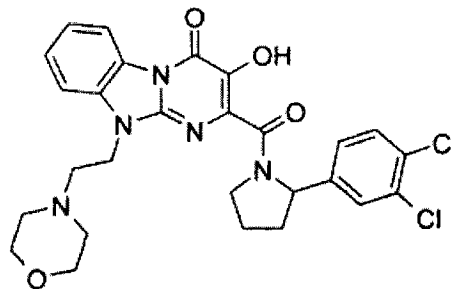


[0772] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.52(4H, bdd, $J = 4.5\text{Hz}$, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.79(2H, t, $J = 6.3, 7.2\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 3.59(4H, bdd, $J = 4.2\text{Hz}$, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.31(t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 4.61(2H, dd, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{NHCH}_2-$), 7.15(1H, t, $J = 8.4, 8.7\text{Hz}$, ArCH), 7.25(1H, dd, $J = 2.4, 4.5\text{Hz}$ ArCH), 7.32(2H, m, ArCH), 7.42(1H, dd, $J = 2.4, 6.9\text{Hz}$ ArCH), 7.50(2H, dt, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$, ArCH), 8.00(1H, s, NH), 8.72(1H, s, NH), 8.68(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArCH), 11.62(1H, s, OH)。

[0773] MS(ESI^+) m/z 530 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1 - \text{盐}$)

[0774] 实施例 14.17 : 2-[2-(3,4-二氯-苯基)-吡咯烷-1-羰基]-3-羟基-10-(2-吗啉-4-基-乙基)-10H-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-4-酮的制备

[0775]

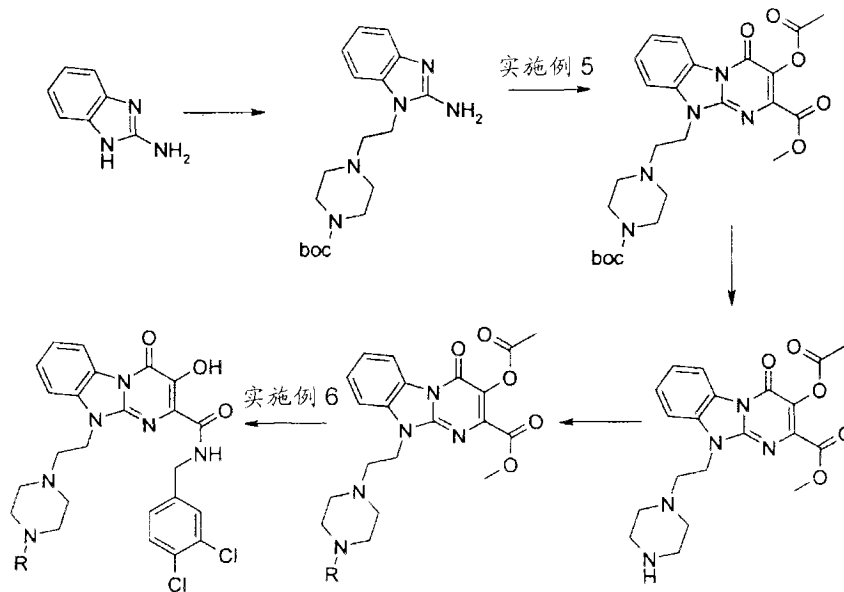


[0776] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 2.52(4H, bdd, $J = 4.5\text{Hz}$, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 2.79(2H, t, $J = 6.3, 7.2\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 3.59(4H, bdd, $J = 4.2\text{Hz}$, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 4.31(t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NAr}-$), 4.61(2H, dd, $J = 6.0\text{Hz}$, $-\text{NHCH}_2-$), 7.15(1H, t, $J = 8.4, 8.7\text{Hz}$, ArCH), 7.25(1H, dd, $J = 2.4, 4.5\text{Hz}$ ArCH), 7.32(2H, m, ArCH), 7.42(1H, dd, $J = 2.4, 6.9\text{Hz}$ ArCH), 7.50(2H, dt, $J = 1.5, 7.8\text{Hz}$, ArCH), 8.00(1H, s, NH), 8.72(1H, s, NH), 8.68(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArCH), 11.62(1H, s, OH)

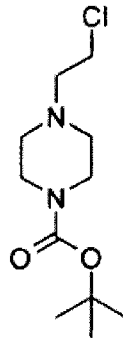
[0777] MS(ESI^+) m/z 556 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] + 1$)

[0778] 实施例 15 : 3-羟基-4-氧代-10-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸苄基酰胺的制备 : 一般方法

[0779]



[0780] 实施例 15.1.1 :4-(2-氯-乙基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备
 [0781]

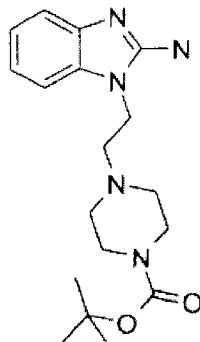


[0782] 按照在 W02002/44141 中描述的专利程序制备了 4-(2-氯-乙基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[0783] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 3.45 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NCH_2), 3.40 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$, CH_2NCH_2), 2.52 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2Cl), 2.42 (4H, t, $J = 4.8\text{Hz}$, CH_2NCH_2), 1.49 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

[0784] MS (ESI $^+$) m/z 249 (M+1)。

[0785] 实施例 15.1.2 :4-[2-(2-氨基-苯并咪唑-1-基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备
 [0786]



[0787] 按照在 W02005/058869 中描述的的程序制备了 4-[2-(2-氨基-苯并咪

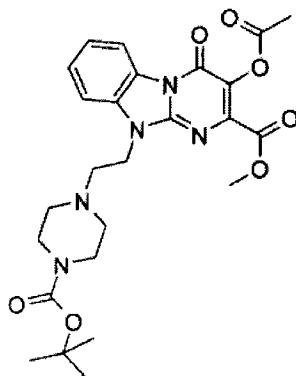
唑-1-基)-乙基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯。

[0788] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.43 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$, Ar-CH), 7.17-7.06 (3H, m, Ar-CH), 5.78 (2H, s, NH_2), 3.64 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.46 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.56 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.43 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.46 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$)。

[0789] MS (ESI⁺) m/z 346 (M+1)。

[0790] 实施例 15.2 : 3-乙酰氧基-10-[2-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0791]



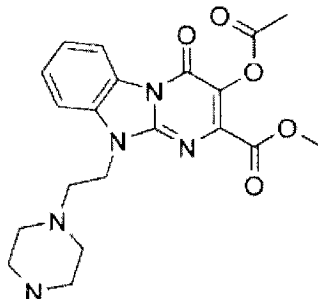
[0792] 通过采用实施例 5 中示出的程序制备了 3-乙酰氧基-10-[2-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯。

[0793] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_6DMSO) : δ 8.66 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.58 (1H, m, Ar-CH), 7.42 (2H, m, Ar-CH), 4.29 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.96 (3H, s, OCH_3), 3.55 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, CH_2NCH_2), 2.88 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.70 (4H, t, $J = 5.4\text{Hz}$, CH_2NCH_2), 2.20 (3H, s, $\text{O} = \text{CCH}_3$), 1.47 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$)。

[0794] MS (ESI⁺) m/z 514 (M+1)。

[0795] 实施例 15.3 : 3-乙酰氧基-4-氧代-10-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0796]



[0797] 用三氟乙酸 (0.20mL) 处理 3-乙酰氧基-10-[2-(4-叔丁氧基羰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯 (33mg, 0.064mmol), 并在室温下搅拌 1 小时。此后, 浓缩混合物并且粗残留物为期望的产物 (27mg, 100%)。

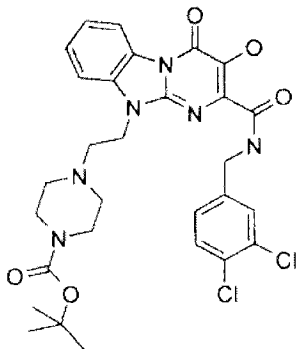
[0798] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 8.76 (1H, bs, NH), 8.47 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.85 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.65 (1H, dd, $J = 8.1, 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.47 (1H, dd, $J =$

8. 1, 7. 8Hz, Ar-CH), 4. 57 (2H, t, J = 5. 4Hz, NCH₂CH₂N), 3. 88 (3H, s, OCH₃), 3. 27-3. 07 (10H, m, 2×NCH₂CH₂N 和 8×NHCH₂CH₂NCH₂CH₂), 2. 31 (3H, s, [C = O]CH₃)。

[0799] MS(ESI⁺)m/z414(M+1)。

[0800] 实施例 15. 4 :4-[2-[2-(3, 4- 二氯 - 苄基氨基甲酰基)-3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 苯并 [4, 5] 咪唑并 [1, 2-α] 嘧啶 -10- 基]-乙基]-哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯的制备

[0801]



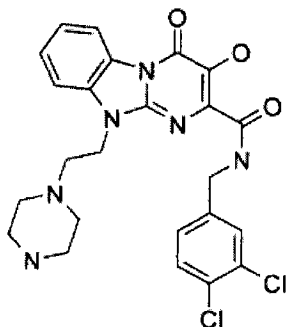
[0802] 按照由实施例 6 改进的程序,将来自实施例 15. 2 的产物转化成 4-[2-[2-(3, 4- 二氯 - 苄基氨基甲酰基)-3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 苯并 [4, 5] 咪唑并 [1, 2-α] 嘧啶 -10- 基]-乙基]-哌嗪 -1- 羧酸叔丁酯。

[0803] ¹H NMR(300MHz, D6 DMSO) : δ 8. 68 (1H, d, J = 7. 5Hz, Ar-CH), 8. 02 (1H, t, J = 6. 3Hz, NHCH₂), 7. 49-7. 14 (6H, m, Ar-CH), 4. 63 (2H, d, J = 6. 3Hz, NHCH₂), 4. 31 (2H, t, J = 6. 9Hz, NCH₂CH₂N), 3. 34 (4H, m, CH₂NCH₂), 2. 79 (2H, t, J = 6. 9Hz, NCH₂CH₂N), 2. 45 (4H, m, CH₂NCH₂), 1. 47 (9H, s, C[CH₃]₃)。

[0804] MS(ESI⁺)m/z615 和 617(M+1)。

[0805] 实施例 15. 5 :3- 羟基 -4- 氧代 -10-(2- 哌嗪 -1- 基 - 乙基)-4, 10- 二氢 - 苯并 [4, 5] 咪唑并 [1, 2-α] 嘧啶 -2- 羧酸 3, 4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[0806]



[0807] 按照由实施例 6 改进的程序,将来自实施例 15. 3 的产物转化成 3- 羟基 -4- 氧代 -10-(2- 哌嗪 -1- 基 - 乙基)-4, 10- 二氢 - 苯并 [4, 5] 咪唑并 [1, 2-α] 嘧啶 -2- 羧酸 3, 4- 二氯 - 苄基酰胺。

[0808] ¹H NMR(300MHz, D6 DMSO) : δ 9. 65 (1H, t, J = 6. 6Hz, NHCH₂), 8. 46 (1H, d, J = 8. 1Hz, Ar-CH), 7. 68-7. 60 (3H, m, Ar-CH), 7. 58-7. 50 (1H, m, Ar-CH), 7. 38-7. 31 (2H, m, Ar-CH), 4. 54 (2H, d, J = 6. 6Hz, NHCH₂), 4. 47 (2H, t, J = 6. 0Hz, NCH₂CH₂N), 3. 16 (4H, m, CH₂NCH₂), 2. 66 (2H, t, J = 6. 0Hz, NCH₂CH₂N), 2. 41 (4H, m, CH₂NCH₂)。

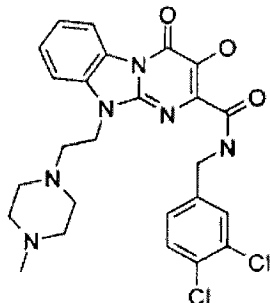
[0809] MS(ESI⁺)m/z515 和 517(M+1)。

CH_2NCH_2), 2.73 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.45-2.38 (4H, m, CH_2NCH_2), 1.89 (3H, s, CH_3)。

[0819] MS (ESI⁺) m/z 557 (M)⁺。

[0820] 实施例 15.8 : 3-羟基-10-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0821]



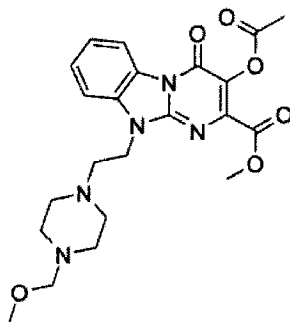
[0822] 将 3-乙酰氧基-4-氧代-10-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯 (实施例 15.3) (97mg, 0.235mmol) 溶解在甲醇 (1mL) 中, 并向其中加入氰基硼氢化钠 (21mg, 0.63mmol) 和乙酸钠 (30mg, 0.38mmol), 接着加入甲醛 (38 μL , 0.47mmol)。在室温下搅拌反应 2 小时, 然后使溶剂蒸发并通过采用实施例 6 中描述的程序将残留物转化成 3-羟基-10-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[0823] ¹H NMR (300MHz, D₆DMSO) : δ 9.58 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 8.46 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$, Ar-CH), 7.66-7.53 (4H, m, Ar-CH), 7.36-7.31 (2H, m, Ar-CH), 4.54 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 4.47 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.67 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.54-2.26 (8H, m, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 1.99 (3H, s, CH_3)。

[0824] MS (ESI⁺) m/z 527 (M)⁺。

[0825] 实施例 15.9.1 : 3-乙酰氧基-10-[2-(4-甲氧基甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯的制备

[0826]



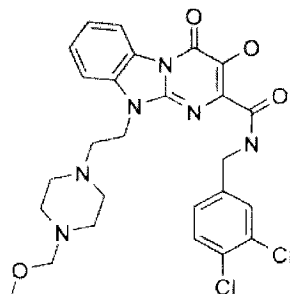
[0827] 将 3-乙酰氧基-4-氧代-10-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸甲酯 (实施例 15.3) (97mg, 0.235mmol) 溶解在二氯甲烷 (1mL) 中, 并向其中加入二异丙基乙胺 (95 μL , 0.52mmol), 接着加入甲氧基甲基氯化物 (20 μL , 0.258mmol)。在室温下搅拌反应 24 小时, 然后使溶剂蒸发并通过柱层析法 (98 : 1.5 : 0.5 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水) 纯化残留物, 以提供期望的产物 (30mg, 28%)。

[0828] ¹H NMR (300MHz, D₆-DMSO) : δ 8.68 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$ Ar-CH), 7.54 (1H, dd, $J = 8.1, 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.41-7.35 (2H, m, Ar-CH), 4.42 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.99 (3H,

s, 0CH₃), 3.60 (2H, s, CH₂OCH₃), 3.52-3.45 (2H, m, CH₂N), 3.31 (2H, m, CH₂N), 2.83 (2H, t, J = 6.3Hz, NCH₂CH₂N), 2.55-2.46 (4H, m, CH₂NCH₂), 2.09 (3H, s, OCH₃), 2.06 (3H, s, O = CCH₃)。

[0829] MS(ESI⁺)m/z458(M+1)。

[0830] 实施例 15.9.2:3-羟基-10-[2-(4-甲氧基甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备
[0831]



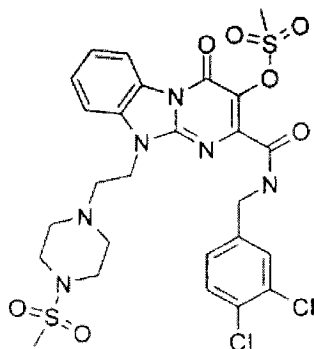
[0832] 利用由实施例 6 改进的程序,将来自实施例 15.9.1 的产物转化成 3-羟基-10-[2-(4-甲氧基甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[0833] ¹H NMR(300MHz, D6DMSO): δ 8.70(1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.90(1H, m, NH), 7.52-7.19(6H, m, Ar-CH), 4.63(2H, d, J = 6.0Hz, CH₂NH), 4.32(2H, t, J = 6.6Hz, NCH₂CH₂N), 3.85(2H, s, CH₂OCH₃), 3.65(2H, m, CH₂N), 3.50(2H, m, CH₂N), 2.81(2H, t, J = 6.6Hz, NCH₂CH₂N), 2.51(4H, m, CH₂NCH₂), 2.04(3H, s, OCH₃)。

[0834] MS(ESI⁺)m/z557 和 559(M+1)。

[0835] 实施例 15.10:甲磺酸 2-(3,4-二氯-苄基氨基甲酰基)-10-[2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4-氧代-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2-α]嘧啶-3-基酯的制备

[0836]



[0837] 将 3-羟基-4-氧代-10-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,10-二氢-苯并[4,5]咪唑并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺 (实施例 15.5) (75mg, 0.146mmol) 和三乙胺 (60 μL, 0.31mmol) 溶解在二氯甲烷 (1mL) 中,并向其中加入甲磺酰氯 (18 μL, 0.31mmol)。在室温下搅拌反应 15 分钟,其后在真空下浓缩溶剂并通过柱层析法 (95 : 4.5 : 0.5 二氯甲烷: 甲醇: 氨水) 纯化残留物,以提供期望的产物 (65mg, 76%)。

[0838] ¹H NMR(300MHz, D6DMSO): δ 8.48(1H, t, J = 6.6Hz, NHCH₂), 7.82(1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.62(4H, m, Ar-CH), 7.35(2H, m, Ar-CH), 4.57(2H, m, CH₂N), 4.49(2H, t, J = 6.0Hz,

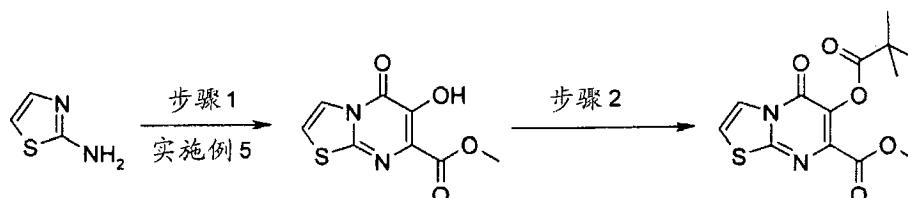
$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.16 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, NHCH_2), 2.88 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.78 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.55 (2H, m, CH_2N), 2.06 (6H, s, $2 \times \text{S-CH}_3$)。

[0839] MS (ESI⁺) m/z 671 和 673 (M+1)。

[0840] 实施例 16: 取代的 6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[0841] 实施例 16.1: 6-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[0842]



[0843] 步骤 1:

[0844] 将在实施例 5 中描述的程序用于 2-氨基噻唑以提供期望的酯。

[0845] ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 3.86 (s, 3H), 7.55 (d, $J = 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 10.21 (s, 1H)

[0846] 步骤 2:

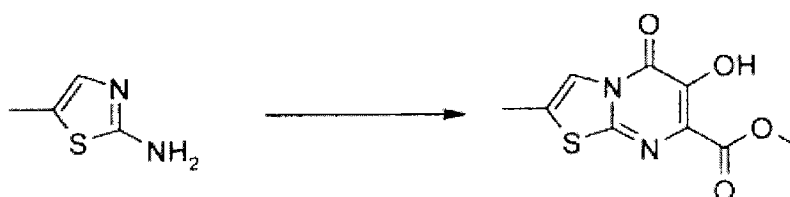
[0847] 将上述酯 (620mg, 2.7mmol) 和三乙胺 (2.21g, 21mmol) 溶解在二氯甲烷 (30mL) 中。在室温下向上述溶液中滴加三甲基乙酰氯 (362mg, 3.0mmol)。在完成加入以后, 搅拌混合物 1 小时, 然后在真空下浓缩。通过利用 (己烷/乙酸乙酯 1:1) 的柱层析法来纯化残留物以提供期望的产物 (610mg, 83%)。

[0848] ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 7.73 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H)

[0849] MS (ESI⁺) m/z 333 (M+Na⁺)

[0850] 实施例 16.2: 6-羟基-2-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[0851]



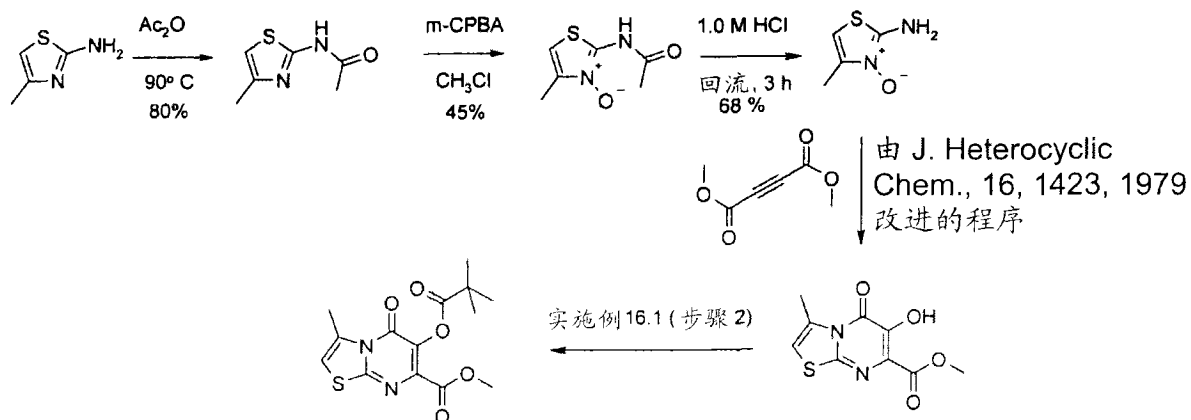
[0852] 将在实施例 5 中描述的程序用于 2-氨基-5-甲基噻唑以提供期望的酯。

[0853] ¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.41 (d, $J = 1.4\text{Hz}$, 3H), 3.85 (s, 3H), 7.81 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 10.21 (s, 1H)。

[0854] MS (ESI⁺) m/z 263 (M+Na⁺)

[0855] 实施例 16.3: 6-羟基-3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[0856]

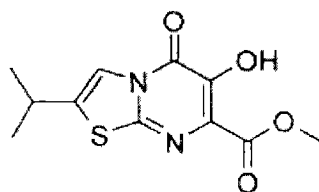


[0857] 在 90°C 下通过用乙酸酐进行处理将 2-氨基-4-甲基噻唑转化成 N-乙酸酯, 产率为 80%。用 mCPBA 对其进行氧化, 产率为 45%, 然后水解以给出 2-氨基-4-甲基噻唑的 N-氧化物, 其经受在 J. Heterocyclic Chem., 1979, 16 中所描述的条件, 以提供粗酯。利用在实施例 16.1 (步骤 2) 中描述的程序对该粗制酯进行酰化以提供期望的产物。

[0858] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 9H), 2.82 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.55 (s, 1H)

[0859] 实施例 16.4 : 6-羟基-2-异丙基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[0860]



[0861] 将在实施例 5 中描述的程序用于 2-氨基-5-异丙基噻唑以提供期望的酯。

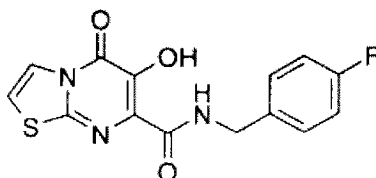
[0862] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.29 (d, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 3.12-3.23 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 7.75 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 10.23 (s, 1H)。

[0863] MS (ESI $^-$) m/z 267 (M-1)

[0864] 实施例 17 : 取代的 6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸苄基酰胺的制备

[0865] 实施例 17.1 : 6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0866]



[0867] 由来自实施例 16.1 的产物开始并采用实施例 6 的程序, 获得了 6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺。

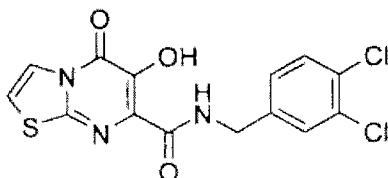
[0868] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 12.35 (1H, s, OH), 9.74 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 7.97 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.52 (1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.38 (2H, dd, $J = 7.8, 8.0\text{Hz}$, Ar-CH), 7.58 (2H, dd, $J = 7.8, 8.0\text{Hz}$, Ar-CH), 4.45 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH)。

[0869] MS(ESI⁻)m/z318(M-H)。

[0870] 实施例 17.2 :6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0871] 由来自实施例 16.1 的产物开始并采用实施例 6 的程序,获得了 6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[0872]



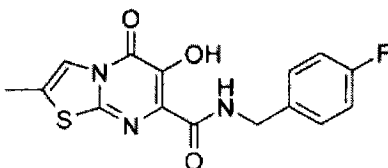
[0873] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 12.22(1H, s, OH), 9.79(1H, t, J = 5.7Hz, CH₂NH), 7.97(1H, d, J = 5.4Hz, Ar-CH), 7.60(1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 7.60(1H, s, Ar-CH), 7.52(1H, d, J = 5.4Hz, Ar-CH), 7.34(1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 4.47(2H, d, J = 5.7Hz, CH₂NH)。

[0874] MS(ESI⁻)m/z368(M[Cl³⁵]-1)

[0875] HPLC_{方法7} 99.1% /15.4 分钟

[0876] 实施例 17.3 :6-羟基-2-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[0877]



[0878] 由来自实施例 16.2 的产物开始并采用实施例 6 的程序,获得了 6-羟基-2-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺。

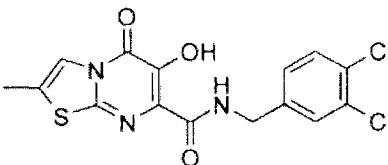
[0879] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 2.38(3H, s, -CHC(S)CH₃), 4.42(2H, d, J = 5.7Hz, -NH-CH₂-), 7.13(2H, m, ArH), 7.37(2H, m, ArH), 7.79(1H, s, -CHC(S)CH₃), 9.72(1H, t, J = 6.3Hz, -NHCH₂-)。

[0880] MS(ESI⁻)m/z332(M[Cl³⁵]-1)。

[0881] HPLC_{方法7,9} 8.4% /10.6 分钟

[0882] 实施例 17.4 :6-羟基-2-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0883]



[0884] 由来自实施例 16.2 的产物开始并采用实施例 6 的程序,获得了 6-羟基-2-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[0885] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 12.21(1H, s, OH), 9.76(1H, t, J = 6.3Hz, CH₂NH),

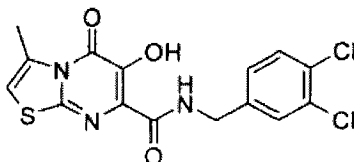
7.81 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (2H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 4.46 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 2.40 (3H, s, CH_3)。

[0886] MS(ESI^-) m/z 382 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$)。

[0887] HPLC_{方法7} 99.1% / 14.6 分钟

[0888] 实施例 17.5 : 6-羟基-3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0889]



[0890] 由来自实施例 16.3 的产物开始并采用实施例 6 的程序, 获得了 6-羟基-3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

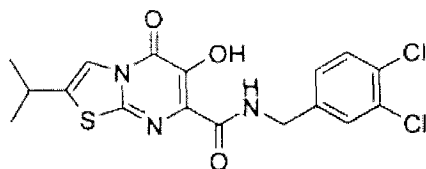
[0891] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.80 (3H, s, $-(\text{CH})\text{C}(\text{N})\text{CH}_3$), 4.57 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 6.37 (1H, s, $-(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CH}-\text{S}-$), 7.18 (1H, m, ArH), 7.43 (2H, m, ArH), 7.95 (1H, m, $-\text{NHCH}_2-$)。

[0892] MS(ESI^-) m/z 332 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$)。

[0893] HPLC_{方法7} 99.6% / 10.6 分钟

[0894] 实施例 17.6 : 6-羟基-2-异丙基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0895]



[0896] 由来自实施例 16.4 的产物开始并采用实施例 6 的程序, 获得了 6-羟基-2-异丙基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

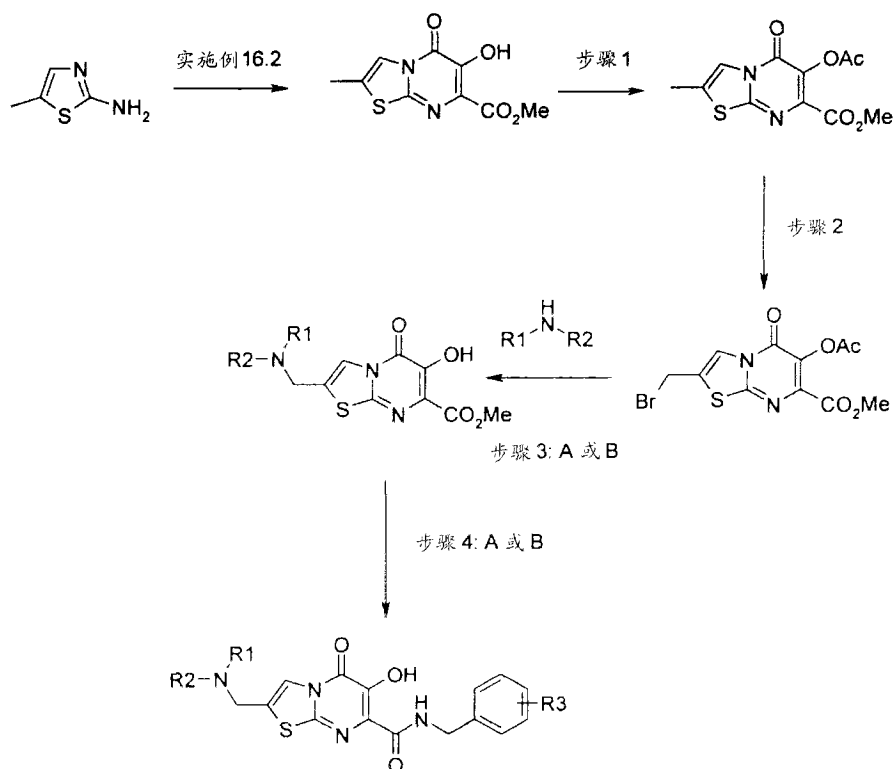
[0897] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 1.27 (6H, d, $2 \times (\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), 3.15 (1H, m, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), 4.44 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.31 (1H, dd, $J = 1.8, 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.58 (2H, m, ArH), 7.74 (1H, d, $J = 1.2\text{Hz}$, ArH), 9.78 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.22 (1H, s, OH)。

[0898] MS(ESI^+) m/z 434 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]+\text{Na}$)。

[0899] HPLC_{方法7} 99.0% / 15.2 分钟

[0900] 实施例 17.7 : 取代的 2-氨基甲基-6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸苄基酰胺的制备 - 一般方法

[0901]



[0902] 步骤 1

[0903]



[0904] 冷却 (冰 / 水浴) 来自实施例 16.2 的在二氯甲烷 (50mL) 中的产物 (660mg, 2.75mmol) 的搅拌溶液。加入 N,N-二甲基氨基吡啶 (500mg, 4.13mmol), 并在 10 分钟以后, 滴加乙酰氯 (320mg, 4.13mmol)。

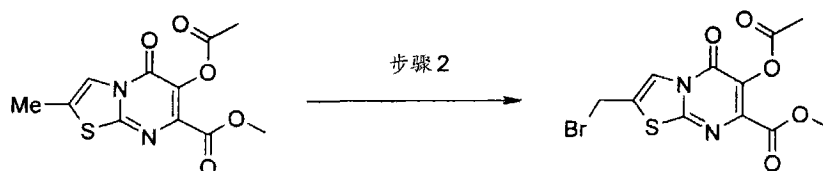
[0905] 将混合物加热至室温并搅拌 6 小时。TLC 表明起始的酯被消耗, 并用含水盐酸 (4.0M)、盐水洗涤混合物两次, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空下浓缩, 以给出作为黄色固体的期望的化合物 (70mg, 90%)。

[0906] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.38 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 7.70 (s, 1H)

[0907] MS (ESI⁺) m/z 305 (M+23)

[0908] 步骤 2

[0909]



[0910] 合并来自步骤 1 的中间体 (6g, 21mmol)、在四氯化碳 (400mL) 中的 N-溴代琥珀酰亚胺 (3.02g) 和叔丁基过氧化物 (1.03g), 并加热至回流。在 1 小时以后, 加入另一部分的 N-溴代琥珀酰亚胺 (1.14g)。使反应混合物回流另外的 4 小时, 然后冷却至室温。通过过

滤收集固体,然后溶解在二氯甲烷中,并通过水洗涤溶液,干燥并蒸发至干燥,以提供粗产物。通过再结晶自二氯甲烷/己烷进行进一步的纯化而提供作为白色固体的期望的化合物(3.0g,39%)。

[0911] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) δ 2.31(s, 3H), 3.87(s, 3H), 5.02(d, $J = 0.9\text{Hz}$, 2H), 8.33(t, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H)。

[0912] MS(ESI $^+$) m/z 383(M[Br 79]+23), 385(M[Br 81]+23)

[0913] 步骤3:A

[0914] 在室温下搅拌在二氯甲烷(6mL)中的步骤2的产物(0.33mmol)和胺(1mmol)20小时。通过过滤收集所得到的沉淀物,用冷甲醇洗涤,然后直接用于下一步骤反应。

[0915] 步骤3:B

[0916] 在室温下,向来自步骤3:A的在二氯甲烷(20mL)中的产物(0.83mmol)的搅拌溶液中滴加胺(2.49mmol)。将混合物保持在室温下24小时。用二氯甲烷(20mL)稀释混合物并用含水盐酸(1.0M, 20mL)提取。利用含水氢氧化钠(1.0M)将水相调节至 $\text{pH} = 10$,然后用二氯甲烷($2 \times 30\text{mL}$)提取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机层,过滤并在真空下浓缩。通过再结晶或通过制备HPLC来进一步纯化产物。

[0917] 步骤4:A

[0918] 采用在实施例6中描述的程序。通过再结晶或通过制备HPLC来进一步纯化产物。

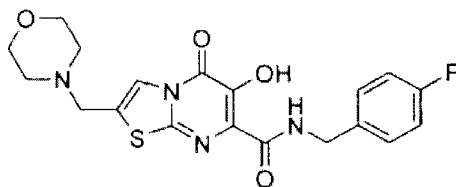
[0919] 步骤4:B

[0920] 向来自步骤3:B的在甲醇(20mL)中的产物(0.14mmol)的搅拌溶液中加入1.3当量的苄胺。回流所得的混合物24小时,然后在真空下浓缩。将残留物溶解在二氯甲烷(20mL)中并用含水氢氧化钠(1.0M, 10mL)洗涤,然后向有机层中加入含水盐酸(1.0M, 15mL)。通过过滤收集所得到的沉淀物,用冷水、接着用己烷洗涤。在真空下干燥固体以提供作为盐酸盐的期望的化合物。

[0921] 实施例17.7.1:6-羟基-2-吗啉-4-基甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸4-氟-苄基酰胺的制备

[0922] 利用步骤3:A和步骤4:A制备了以下化合物:

[0923]



[0924] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 2.43(4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 3.56(4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 4.43(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, -NH-CH $_2$ -), 7.14(2H, m, ArH), 7.36(2H, m, ArH), 7.96(1H, s, S-C = CH-N-), 9.74(1H, bs, O = C-NH-CH $_2$)。

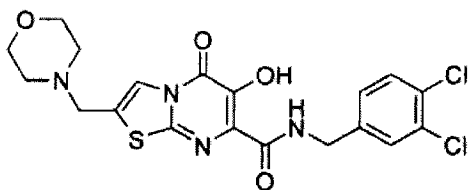
[0925] MS(ESI $^-$) m/z 419(M[Cl 35]-1)

[0926] HPLC_{方法7} 96.7%/12.2分钟

[0927] 实施例17.7.2:6-羟基-2-吗啉-4-基甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0928] 利用步骤3:A和步骤4:A制备了以下化合物:

[0929]



[0930] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 2.49 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 3.61 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 4.49 (2H, d, J = 6.3Hz, -NH-CH₂-), 7.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz, ArH), 7.62 (2H, m, ArH), 8.03 (1H, s, S-C = CH-N-), 9.82 (1H, bt, O = C-NH-CH₂), 12.25 (1H, s, OH)。

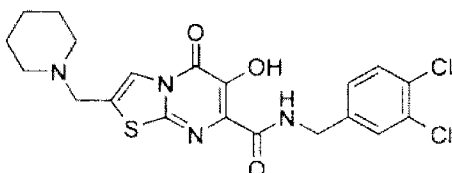
[0931] MS (ESI⁻) m/z 467 (M[C¹³⁵]-1)

[0932] HPLC_{方法7} 99.1% / 13.9 分钟

[0933] 实施例 17.7.3 : 6-羟基-5-氧代-2-哌啶-1-基甲基-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0934] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0935]



[0936] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 11.84 (1H, s, OH), 8.03 (1H, m, NHCH₂), 7.77 (1H, s, Ar-CH), 7.45 (2H, m, Ar-CH), 7.18 (1H, d, J = 8.7Hz, Ar-CH), 4.58 (2H, d, J = 6.3Hz, NHCH₂), 3.56 (2H, s, NCH₂[C]), 2.45 (4H, m, CH₂NCH₂), 1.59-1.45 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂)。

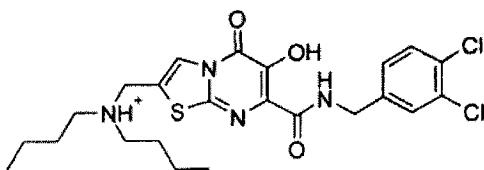
[0937] MS (ESI⁻) m/z 465 (M[C¹³⁵]-1)

[0938] HPLC_{方法7} 97.7% / 10.3 分钟

[0939] 实施例 17.7.4 : 二丁基-[7-(3,4-二氯-苄基氨基甲酰基)-6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-2-基甲基]-铵(氯化物)的制备

[0940] 利用步骤 3:B 和步骤 4:B 制备了以下化合物:

[0941]



[0942] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.25 (1H, s, OH), 10.79 (1H, bs, N⁺HCl), 9.80 (1H, t, J = 6.0Hz, NHCH₂), 8.30 (1H, s, Ar-CH), 7.57 (1H, d, J = 6.6Hz, Ar-CH), 4.56 (2H, bs, NCH₂[C]), 4.45 (2H, d, J = 6.0Hz, CH₂NH), 3.01 (4H, m, 2×NCH₂CH₂), 1.66 (4H, m, 2×NCH₂CH₂CH₂), 1.31 (4H, m, 2×NCH₂CH₂CH₂CH₃), 0.89 (6H, t, J = 7.2Hz, 2×NCH₂CH₂CH₂CH₃)。

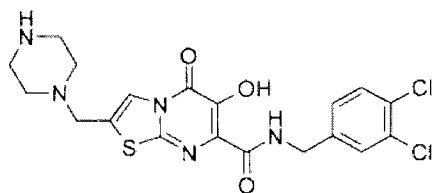
[0943] MS (ESI⁻) m/z 509 (M[C¹³⁵]-1)

[0944] HPLC_{方法7} 98.5% / 11.5 分钟

[0945] 实施例 17.7.5 : 6-羟基-5-氧代-2-哌嗪-1-基甲基-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0946] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0947]



[0948] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 10.94 (1H, s, OH), 7.85 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.55 (1H, s, Ar-CH), 7.30 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 4.47 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, CH_2NH), 4.32 (2H, s, $\text{NCH}_2[\text{C}]$), 2.89 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.50 (4H, m, CH_2NCH_2).

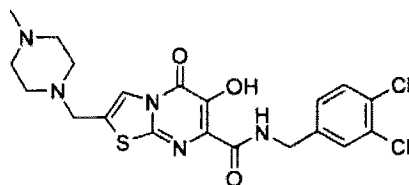
[0949] MS (ESI $^-$) m/z 466 ($\text{M}[\text{C}^{135}] - 1$)

[0950] HPLC_{方法7} 96.3% / 9.97 分钟

[0951] 实施例 17.7.6 : 6-羟基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0952] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0953]



[0954] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 2.17 (3H, -N-CH $_3$), 2.33 (4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 2.46 (4H, bs, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 4.44 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, -NH-CH $_2$ -), 7.30 (1H, dd, $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.57 (2H, m, ArH), 7.94 (1H, s, S-C = CH-N-), 9.87 (1H, bt, O = C-NH-CH $_2$).

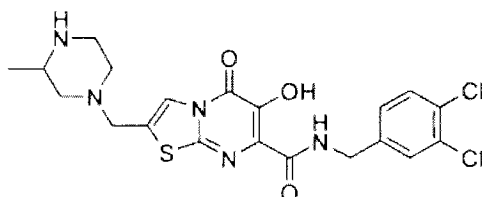
[0955] MS (ESI $^+$) m/z 482 ($\text{M}[\text{C}^{135}] + 1$)

[0956] HPLC_{方法7} 95.9% / 10.3 分钟

[0957] 实施例 17.7.7 : 6-羟基-2-(3-甲基-哌嗪-1-基甲基)-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0958] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0959]



[0960] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 7.82 (1H, s, Ar-CH), 7.57 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.54 (1H, s, Ar-CH), 7.29 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 4.56 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$, CH_2NH), 3.69 (2H, s, CH_2N), 3.67-2.83 (5H, m, $\text{NCH}[\text{CH}_3]\text{CH}_2\text{NCH}_2$), 2.14 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2N), 1.86 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2N), 1.02 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_3CH).

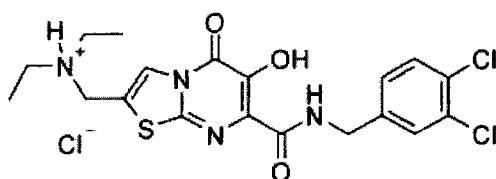
[0961] MS (ESI $^-$) m/z 480 ($\text{M}[\text{C}^{135}] - 1$)

[0962] HPLC_{方法7} 81.4% / 10.1 分钟

[0963] 实施例 17.7.8 : 2-二乙基氨基甲基-6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺盐酸盐的制备

[0964] 利用步骤 3 :B 和步骤 4 :B 制备了以下化合物 :

[0965]



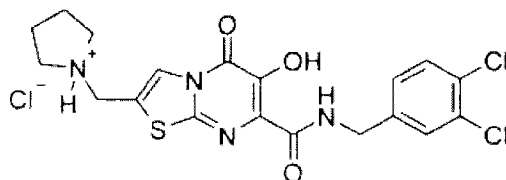
[0966] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.25 (1H, s, OH), 11.09 (1H, bs, NH^+Et_2), 9.81 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 8.32 (1H, s, Ar-CH), 7.59 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.56 (1H, s, Ar-CH), 7.32 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 4.54 (2H, s, CH_2NH^+), 4.46 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 3.06 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (6H, m, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$).

[0967] MS (ESI $^-$) m/z 453 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$)

[0968] HPLC_{方法7} 98.5% / 10.2 分钟

[0969] 实施例 17.7.9 : 6-羟基-5-氧代-2-吡咯烷-1-基甲基-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺盐酸盐的制备

[0970]



[0971] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.26 (1H, s, OH), 11.01 (1H, bs, NH^+), 9.80 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 8.26 (1H, s, Ar-CH), 7.58 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$, Ar-CH), 7.57 (1H, s, Ar-CH), 7.31 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 4.57 (2H, bs, CH_2NH^+), 4.45 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 3.47 (2H, m, CH_2N), 3.10 (2H, m, CH_2N), 2.04-1.85 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

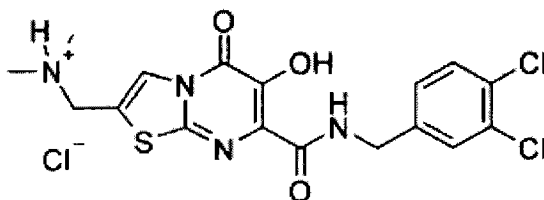
[0972] MS (ESI $^-$) m/z 451 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$)

[0973] HPLC_{方法7} 99.4% / 10.1 分钟

[0974] 实施例 17.7.10 : 2-二甲基氨基甲基-6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺盐酸盐的制备

[0975] 利用步骤 3 :B 和步骤 4 :B 制备了以下化合物 :

[0976]



[0977] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.26 (1H, s, OH), 11.18 (1H, bs, NH^+), 9.81 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 8.25 (1H, s, Ar-CH), 7.60 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 7.58 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, Ar-CH), 4.51 (2H, bs, CH_2NH^+), 4.48 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, CH_2NH), 2.75 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$).

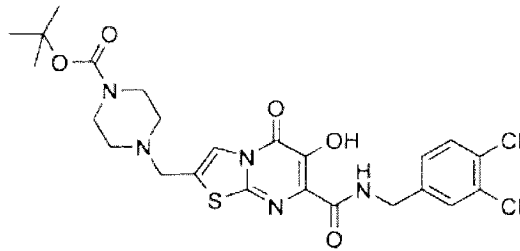
[0978] MS (ESI $^-$) m/z 427 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$)

[0979] HPLC_{方法7} 98.0% / 9.9 分钟

[0980] 实施例 17.7.11 :4-[7-(3,4-二氯-苄基氨基甲酰基)-6-羟基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-2-基甲基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

[0981] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0982]



[0983] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.24 (1H, s, OH), 9.80 (1H, m, CH_2NH), 8.00 (1H, s, Ar-CH), 7.61 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.59 (1H, s, Ar-CH), 7.33 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 4.46 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, CH_2NH), 3.71 (2H, s, CH_2N), 3.33 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.41 (4H, m, CH_2NCH_2), 1.40 (9H, s, $\text{C}[\text{CH}_3]_3$).

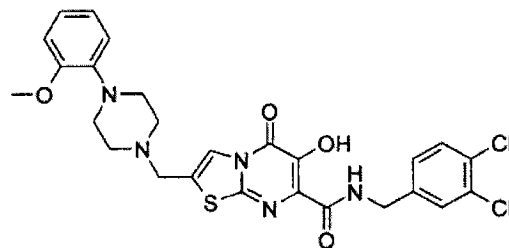
[0984] MS (ESI $^-$) m/z 566 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$)

[0985] HPLC_{方法7} 98.3% / 11.4 分钟

[0986] 实施例 17.7.12 :6-羟基-2-[4-(2-甲氧基-苯基)-哌嗪-1-基甲基]-5-氧代-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[0987] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[0988]



[0989] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 2.61 (4H, bs, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2-$), 2.96 (4H, bs, $2 \times -\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.60 (2H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.75 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.45 (2H, dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 6.90 (4H, m, ArH), 7.26 (1H, dd, $J = 1.5, 9.1\text{Hz}$, ArH), 7.53 (3H, m, ArH), 12.1 (1H, bs, OH).

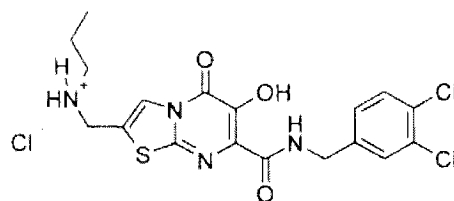
[0990] MS (ESI $^-$) m/z 572 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}] - 1$)

[0991] HPLC_{方法7} 97.0% / 11.2 分钟

[0992] 实施例 17.7.13 :6-羟基-5-氧代-2-丙基氨基甲基-5H-噻唑并[3,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺盐酸盐的制备

[0993] 利用步骤 3:B 和步骤 4:B 制备了以下化合物:

[0994]



[0995] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 0.91 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$, CH_3CH_2-), 1.65 (2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$, CH_3CH_2-), 2.87 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 4.37 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2^+\text{CH}_2-$), 4.47 (2H, dd, $J = 6.6\text{Hz}$, $-(\text{O} = \text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.33 (1H, dd, $J = 2.1, 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.59 (2H, m, ArH), 8.23 (1H, s, ArH), 9.36 (1H, bs, $-(\text{O} = \text{C})\text{NHCH}_2-$), 9.79 (1H, t, $J = 6.0\text{Hz}$, ArH), 12.3 (1H, bs, OH).

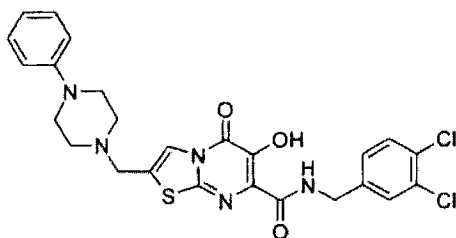
[0996] MS(ESI $^-$) m/z 439 ($\text{M}[\text{C}_{11}^{35}] - 1$)

[0997] HPLC_{方法7} 96.0% / 10.2 分钟

[0998] 实施例 17.7.14 : 6-羟基 -5-氧代 -2-(4-苯基 -哌嗪 -1-基甲基) -5H-噻唑并 [3,2- α] 嘧啶 -7-羧酸 3,4-二氯 -苄基酰胺的制备

[0999] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[1000]



[1001] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 2.62 (4H, bs, $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.14 (4H, bs, $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.74 (2H, s, $\text{PhNCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.46 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, $-(\text{O} = \text{C})\text{NHCH}_2-$), 6.77 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, ArH), 6.93 (2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.20 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$, ArH), 7.32 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.60 (2H, m, ArH), 8.0 (1H, s, ArH), 9.88 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, $-(\text{O} = \text{C})\text{NHCH}_2-$).

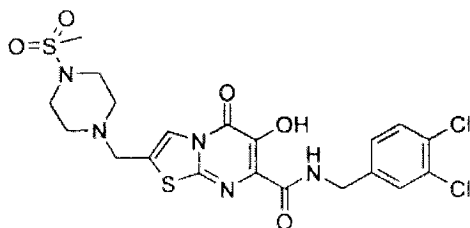
[1002] MS(ESI $^-$) m/z 542 ($\text{M}[\text{C}_{13}^{35}] - 1$)

[1003] HPLC_{方法7} 75.0% / 11.4 分钟

[1004] 实施例 17.7.15 : 6-羟基 -2-(4-甲磺酰基 -哌嗪 -1-基甲基) -5-氧代 -5H-噻唑并 [3,2- α] 嘧啶 -7-羧酸 3,4-二氯 -苄基酰胺的制备

[1005] 利用步骤 3:A 和步骤 4:A 制备了以下化合物:

[1006]



[1007] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 2.54 (4H, bs, $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.88 (3H, bs, $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.14 (4H, bs, $(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.65 (2H, s, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2-$), 4.43 (2H, bs, $-(\text{O} = \text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.25 (1H, bs, ArH), 7.51 (2H, bs, ArH), 7.71 (1H, bs, ArH).

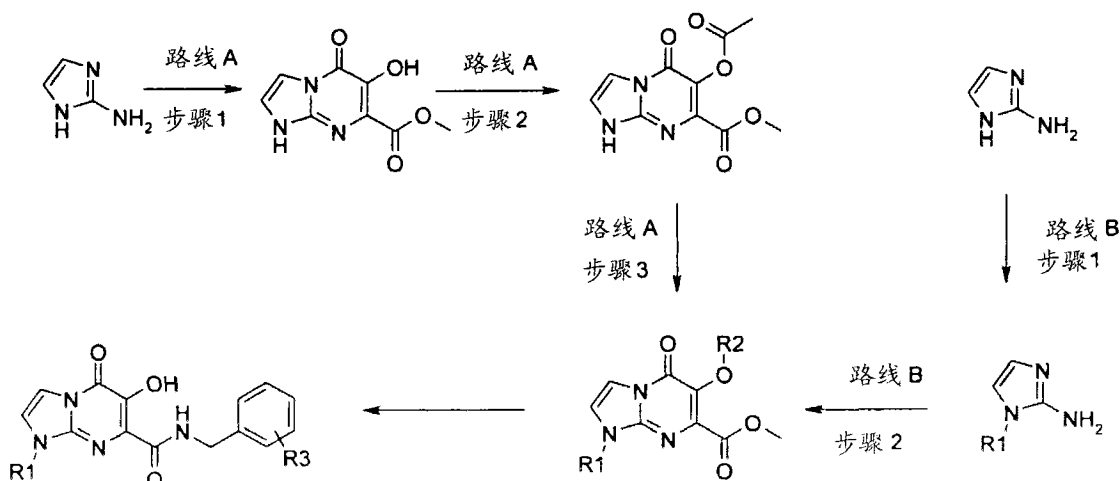
[1008] MS(ESI $^-$) m/z 544 ($\text{M}[\text{C}_{13}^{35}] - 1$)

[1009] HPLC_{方法7} 92.0% / 10.9 分钟

[1010] 实施例 18 : 取代的 6-羟基 -5-氧代 -1,5-二氢 -咪唑并 [1,2-a] 嘧啶 -7-羧酸 苄基酰胺的制备

[1011] 实施例 18.1 一般方法

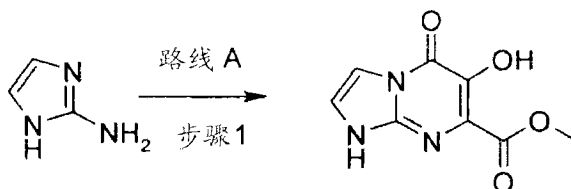
[1012]



[1013] 实施例 18.1.1 :路线 A

[1014] 实施例 18.1.1.1 :6-羟基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(步骤1)

[1015]



[1016] 将 2-氨基咪唑单硫酸酯 (7.4g, 56mmol) 悬浮在无水甲醇 (20mL) 中并冷却至 -78°C 。向该混合物中缓慢加入在无水甲醇 (20mL) 中的甲醇钠 (3.0g, 56mmol) 的溶液。在加入完成以后, 将混合物加热至室温并保持在室温下 4 小时。通过过滤收集固体并用无水甲醇洗涤, 然后合并洗液并在真空下浓缩至干燥, 以提供 2-氨基咪唑 (4.1g, 产率 90%)。

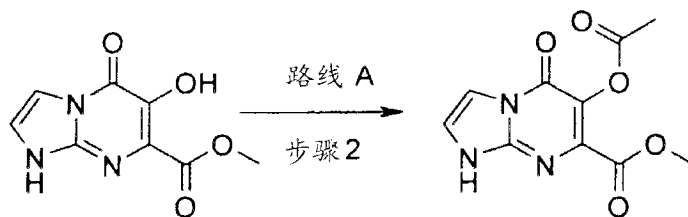
[1017] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 4.95-5.30 (brs, 2H), 6.40 (s, 2H)

[1018] 在 25mL 烧瓶中混合双乙酸基富马酸二甲酯 (3.2g, 12mmol)、2-氨基咪唑 (1.03g, 12mmol) 以及对甲苯磺酸 (395mg, 2.0mmol) 并浸没在预热油浴 (120°C) 中。在 6 小时以后, 将反应混合物冷却至室温并将乙酸乙酯 (10mL) 和甲醇 (0.6mL) 加入到残留物中, 然后声处理混合物 2 分钟。通过过滤收集所得的沉淀物, 用冷乙酸乙酯 (1mL) 洗涤并用泵干燥, 以给出粗产物。从甲醇再结晶以给出 6-羟基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯 (1.03g, 41%)。

[1019] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 3.85 (s, 3H), 7.56-7.64 (m, 2H), 9.00-9.40 (brs, 1H), 12.30-12.70 (brs, 1H)

[1020] 实施例 18.1.1.2 :6-乙酰氧基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯的制备(步骤2):

[1021]



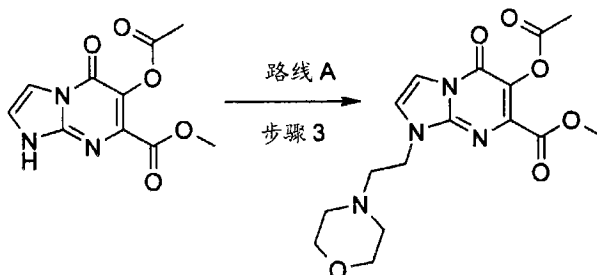
[1022] 将来自实施例 18.1.1.1 的产物 (300mg, 1.43mmol) 和 N,N-二甲基氨基吡啶 (262mg, 2.15mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 然后冷却至 5℃。向该搅拌混合物中滴加在二氯甲烷 (5mL) 中的乙酰氯 (112mg, 1.43mmol) 的溶液。在保持在该温度下 30 分钟以后, 将混合物加热至室温并搅拌另外的 12 小时。

[1023] 在减压下除去溶剂, 并利用二氯甲烷 / 甲醇 (20 : 1) 作为洗脱液使所得到的残留物经受硅胶柱层析。获得作为黄色固体的 6-乙酰氧基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并 [1,2- α] 嘧啶-7-羧酸甲酯 (195mg, 54.2%)。

[1024] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.26 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.72 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.6Hz, 1H), 13.20-13.26 (brs, 1H)

[1025] 实施例 18.1.1.3 : 6-乙酰氧基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并 [1,2- α] 嘧啶-7-羧酸甲酯的制备 (步骤 3)

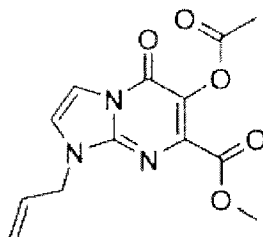
[1026]



[1027] 在室温下, 使来自实施例 18.1.1.2 的产物 (30mg, 0.12mmol) 和 18-冠醚-6 (3mg, 10% w/w) 与乙腈 (5mL) 进行混合。向该搅拌溶液中加入无水碳酸钾 (83mg, 0.60mmol) 和 4-(2-氯乙基)-吗啉盐酸盐 (25mg, 0.132mmol)。在回流下加热混合物 2 小时, 然后冷却至室温。在真空下浓缩反应至接近干燥并添加乙酸乙酯 (15mL), 然后用水 (2 \times 10mL) 洗涤混合物。分离有机层, 干燥并在真空下浓缩, 然后通过利用二氯甲烷 / 甲醇 (20 : 1) 作为洗脱液的柱层析法来纯化残留物。获得作为白色固体的 6-乙酰氧基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并 [1,2- α] 嘧啶-7-羧酸甲酯 (15mg, 34%)。

[1028] 实施例 18.1.1.4 : 6-乙酰氧基-1-烯丙基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并 [1,2- α] 嘧啶-7-羧酸甲酯的制备

[1029]



[1030] 采用在实施例 18.1.1.3 中描述的程序, 不同之处在于, 在添加烯丙基溴 (1.1 当

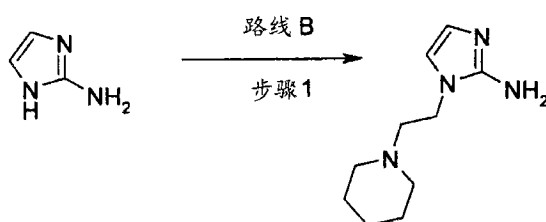
量) 并将反应混合物加热至 70°C 以前 30 分钟, 在室温下将氢氧化钠 (1.1 当量) 加入到反应混合物中。

[1031] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.65 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.10 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$, Ar-CH), 5.98 (1H, ddt, $J = 17.1, 10.5, 5.7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 5.39 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 4.78 (2H, dt, $J = 5.7, 1.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH} = \text{CH}_2$), 3.95 (3H, s, OCH_3), 2.37 (3H, s, $\text{C} [= \text{O}]\text{CH}_3$)。

[1032] 实施例 18.1.2 : 路线 B

[1033] 实施例 18.1.2.1 : 1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1H-咪唑-2-基胺的制备 (步骤 1)

[1034]

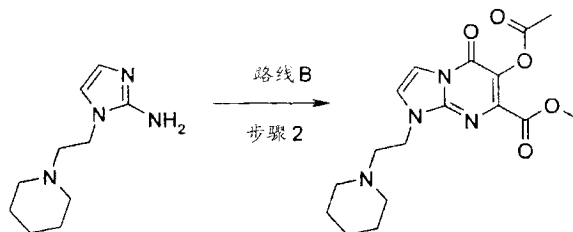


[1035] 将 2-氨基咪唑单硫酸酯 (500mg, 1.89mmol) 和碳酸钾 (580mg, 4.16mmol) 悬浮在 DMF (2mL) 中, 并加入氯乙基哌啶一氢氯化物 (766mg, 4.16mmol)。在 100°C 下加热反应 2.5 小时, 然后冷却至室温并过滤。浓缩滤液并通过柱层析法 (95 : 4.5 : 0.5 二氯甲烷 : 甲醇 : 氨水) 加以纯化, 然后分离作为棕色油的产物 (83mg, 11%)。

[1036] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 6.59 (1H, s, Ar-CH), 6.45 (1H, s, Ar-CH), 5.41 (2H, bs, NH_2), 3.80 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.59 (2H, t, $J = 5.0\text{Hz}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.46 (4H, m, CH_2NCH_2), 1.57 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.45 (2H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

[1037] 实施例 18.1.2.2 : 6-乙酰氧基-5-氧代-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1,5-二氢-咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-羧酸甲酯的制备 (步骤 2)

[1038]



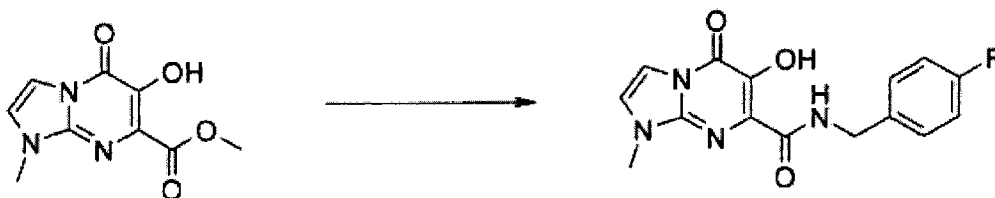
[1039] 采用在实施例 4 中描述的程序以提供 6-乙酰氧基-5-氧代-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1,5-二氢-咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-羧酸甲酯。

[1040] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 7.60 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.42 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, Ar-CH), 4.33 (2H, m, CH_2N), 3.95 (3H, s, OCH_3), 2.76 (2H, m, CH_2N), 2.54 (4H, m, CH_2NCH_2), 2.37 (3H, s, $\text{O} = \text{CCH}_3$), 1.63-1.43 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$)。

[1041] MS (ESI^+) m/z 363 ($\text{M}+1$)。

[1042] 实施例 18.2 : 6-羟基-1-甲基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并 [1,2-a] 嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

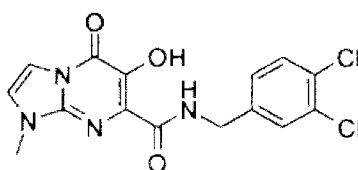
[1043]



[1044] 由碘甲烷开始并采用在实施例 18.1.2 中描述的程序,提供了 6-羟基-1-甲基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸甲酯。通过采用在实施例 6 中描述的程序,提供了 6-羟基-1-甲基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 4-氟-苄基酰胺。

[1045] 实施例 18.3 :6-羟基-1-甲基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1046]



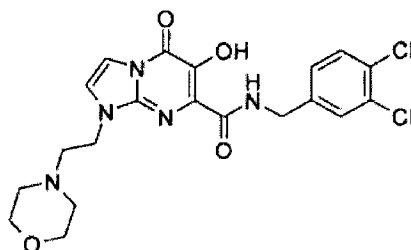
[1047] 采用了在实施例 18.2 中描述的程序,以提供 6-羟基-1-甲基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[1048] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.67 (3H, s, N-CH₃), 4.50 (2H, d, J = 6.3Hz, -NH-CH₂-), 7.32 (1H, dd, J = 2.1, 8.1Hz, -(CH₃)N-CH-CH-N-), 7.58 (4H, m, ArH), 9.56 (1H, t, J = 6.3Hz, -NHCH₂-)。

[1049] MS (ESI⁻) m/z 365 (M[Cl³⁵]-1)

[1050] 实施例 18.4 :6-羟基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1051]



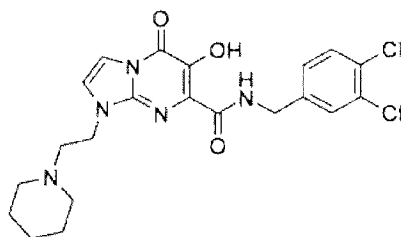
[1052] 利用实施例 18.1.1.3 的产物并通过采用在实施例 6 中描述的程序,制备了 6-羟基-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[1053] ^1H NMR (300MHz, D₆-DMSO) : δ 9.57 (1H, t, J = 6.6Hz, NHCH₂), 7.67 (1H, d, J = 2.7Hz, Ar-CH), 7.60 (3H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, J = 8.4Hz, Ar-CH), 4.53 (2H, d, J = 6.6Hz, NHCH₂), 7.26 (2H, t, J = 5.4Hz, NCH₂CH₂N), 3.43 (4H, t, J = 4.8Hz, CH₂OCH₂), 2.68 (2H, t, J = 5.4Hz, NCH₂CH₂N), 2.45 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[1054] MS (ESI⁻) m/z 464 (M[Cl³⁵]-1)

[1055] 实施例 18.5 :6-羟基-5-氧代-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1056]



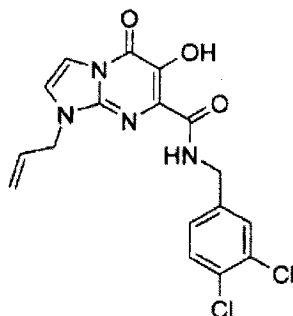
[1057] 实施例 6 的程序用于来自实施例 18.1.2.2 的产物以提供 6-羟基-5-氧代-1-(2-哌啶-1-基-乙基)-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺。

[1058] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D₆-DMSO) : δ 11.43 (1H, s, OH), 9.55 (1H, bs, NH), 7.64-7.59 (4H, m, Ar-CH), 7.32 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 4.51 (2H, d, J = 6.6Hz, CH₂NH), 4.23 (2H, t, J = 6.3Hz, NCH₂CH₂N), 2.62 (2H, t, J = 6.3Hz, NCH₂CH₂NH), 2.41-2.38 (4H, m, CH₂NCH₂), 1.23 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂CH₂)。

[1059] MS (ESI⁺) m/z 464 (M[Cl³⁵]+1)

[1060] 实施例 18.6 : 1-烯丙基-6-羟基-5-氧代-1,5-二氢-咪唑并[1,2- α]嘧啶-7-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1061]



[1062] 在实施例 6 中描述的程序用于来自实施例 18.1.1.4 的产物以提供期望的产物。

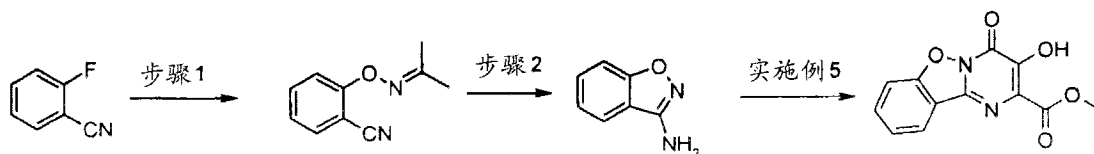
[1063] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, D₆-DMSO) : δ 9.57 (1H, m, NHCH₂), 7.66-7.57 (4H, m, Ar-CH), 7.33 (1H, d, J = 7.8Hz, Ar-CH), 6.10-5.97 (1H, m, CH₂CH = CH₂), 5.27 (1H, m, CH₂CH = CH₂), 5.23 (1H, m, CH₂CH = CH₂), 4.77 (2H, d, J = 5.4Hz, CH₂CH = CH₂), 4.51 (2H, d, J = 6.6Hz, NHCH₂)。

[1064] MS (ESI⁺) m/z 393 (M[Cl³⁵]+1)。

[1065] 实施例 19 : 取代的 2-羟基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-芴-3-羧酸苄基酰胺的制备

[1066] 实施例 19.1 : 2-羟基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-芴-3-羧酸甲酯的制备

[1067]



[1068] 对于步骤 1 和步骤 2, 采用在 J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 1293 中描述的程

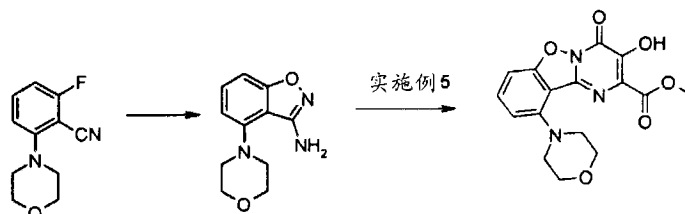
序, 以提供 3-氨基-苯并异噁唑。采用在实施例 5 中描述的程序, 以提供期望的酯。

[1069] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 3.90 (s, 3H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 8.12 (d, J = 7.8Hz, 1H), 10.92 (s, 1H)。

[1070] MS (ESI⁺) m/z 283 (M+Na)。

[1071] 实施例 19.2: 2-羟基-5-吗啉-4-基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-芴-3-羧酸甲酯的制备

[1072]

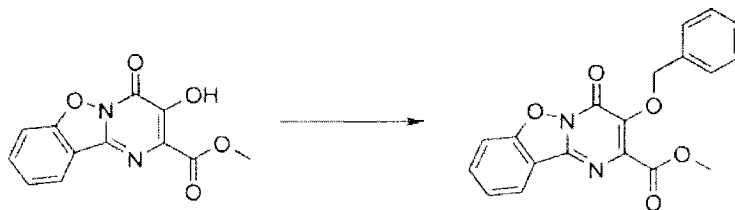


[1073] 通过采用在实施例 19.1 中描述的程序并利用 2-氟-6-吗啉-4-基-苯腈作为起始原料, 制备了期望的酯。

[1074] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 3.24-3.45 (4H), 3.85 (t, J = 4.6Hz, 4H), 3.90 (s, 3H), 6.89 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.68 (t, J = 8.4Hz, 1H), 10.78 (s, 1H)

[1075] 实施例 19.3: 2-苄氧基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-芴-3-羧酸甲酯的制备

[1076]

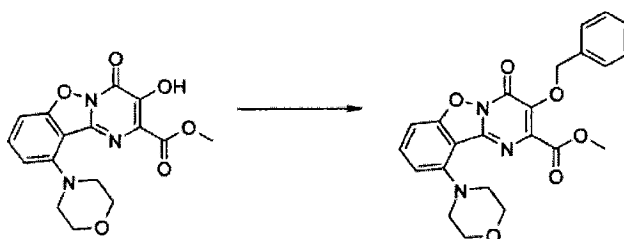


[1077] 冷却 (冰/水浴) 在四氢呋喃 (10mL) 中的来自实施例 19.1 的产物 (50mg, 0.19mmol) 和苯甲醇 (46mg, 0.42mmol) 的溶液。向该溶液中加入三苯基膦 (111mg, 0.423mmol) 和偶氮二甲酸二异丙酯 (85mg, 0.42mmol)。将混合物加热至室温并在 2 小时以后, 在真空下浓缩挥发物。通过柱层析法 (己烷/乙酸乙酯 1:1) 纯化残留物以提供作为白色固体的期望的化合物 (53mg, 79%)。

[1078] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.82 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.31-7.52 (m, 5H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.93 (d, J = 3.2Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.7Hz, 1H)

[1079] 实施例 19.4: 2-苄氧基-5-吗啉-4-基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-芴-3-羧酸甲酯的制备

[1080]



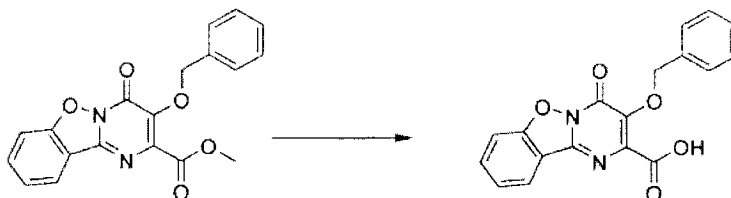
[1081] 采用在实施例 8.1 中描述的程序, 其中在 70°C 下利用 DMF 作为溶剂进行反应, 以提

供期望的化合物。

[1082] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d^6) δ 3.33-3.40 (m, 4H), 3.77-3.86 (m, 7H), 5.21 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.50 (m, 6H), 7.75 (t, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H)。

[1083] 实施例 19.5 :2- 苄氧基 -1- 氧代 -1H-9- 氧杂 -4,9 α - 二氮杂 - 芴 -3- 羧酸的制备

[1084]

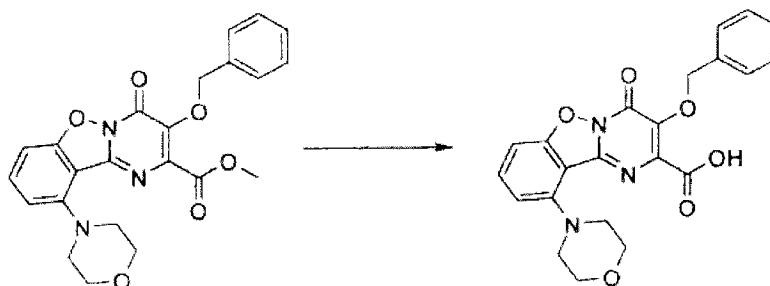


[1085] 利用来自实施例 19.3 的产物并采用在实施例 8.2 中描述的程序, 获得了期望的化合物。

[1086] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d^6) δ 5.21 (s, 2H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 7.56-7.69 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 13.78-13.98 (brs, 1H)。

[1087] 实施例 19.6 :2- 苄氧基 -5- 吗啉 -4- 基 -1- 氧代 -1H-9- 氧杂 -4,9 α - 二氮杂 - 芴 -3- 羧酸的制备

[1088]



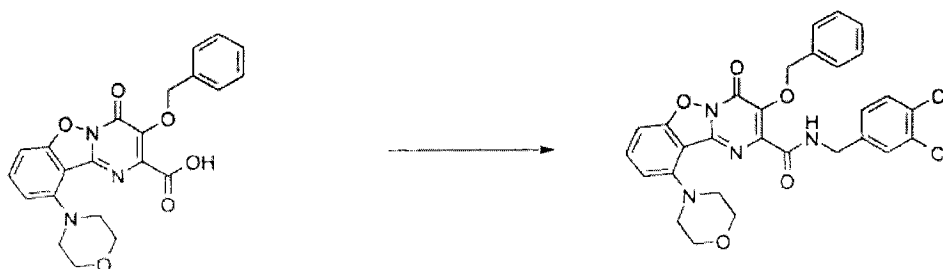
[1089] 利用来自实施例 19.4 的产物并采用实施例 8.2 中所描述的程序, 获得了期望的化合物。

[1090] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d^6) δ 3.34-3.41 (m, 4H), 3.78-3.86 (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.44 (m, 4H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 13.58-13.79 (brs, 1H)

[1091] MS(ESI $^-$) m/z 420 (M-1)

[1092] 实施例 19.7 :2- 苄氧基 -5- 吗啉 -4- 基 -1- 氧代 -1H-9- 氧杂 -4,9 α - 二氮杂 - 芴 -3- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[1093]

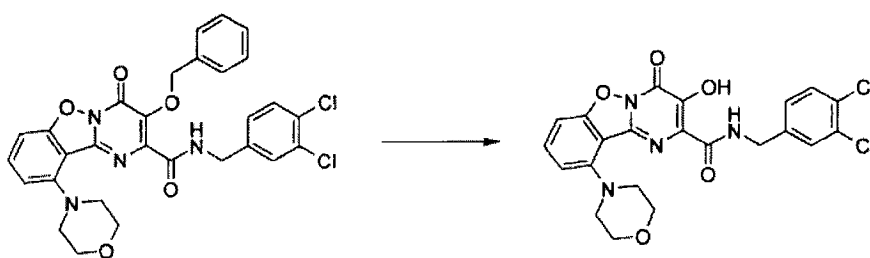


[1094] 将 N, N' - 二环己基碳二亚胺 (110mg, 0.522mmol) 加入到在二氯甲烷 (100mL) 中的来自实施例 19.6 的产物 (200mg, 0.475mmol) 的搅拌溶液中, 在 30 分钟以后, 依次加入 N, N- 二甲基氨基吡啶 (6mg, 0.05mmol)、3,4- 二氯苄胺 (92mg, 0.52mmol) 以及 1- 羟基苯并三唑 (70mg, 0.52mmol)。在室温下搅拌混合物过夜, 并且水混合聚集 (aqueous work-up) 和提取提供的粗产物通过柱层析法 (己烷 / 乙酸乙酯 4 : 1) 作为洗脱液加以进一步纯化, 以提供作为黄色固体的期望的产物 (120mg, 44%)。

[1095] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3.37-3.45 (m, 4H), 3.85-3.95 (m, 4H), 4.51 (d, J = 5.8Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 6.84 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.37-7.49 (m, 4H), 7.55-7.71 (m, 2H)。

[1096] 实施例 19.8 : 2- 羟基 -5- 吗啉 -4- 基 -1- 氧代 -1H-9- 氧杂 -4,9 α - 二氮杂 - 芴 -3- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[1097]



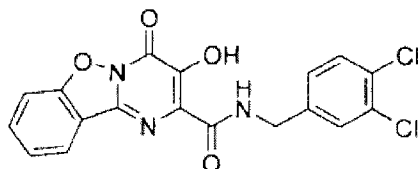
[1098] 将氯化铁 (III) (10mg, 0.062mmol) 加入到在二氯甲烷 (5mL) 中的来自实施例 19.7 的产物 (12mg, 0.021mmol) 的搅拌溶液中。在室温下搅拌混合物 1.5 小时, 然后滴加含水盐酸 (1.0M) 直到溶液变成透明。用乙酸乙酯提取产物并干燥有机相, 然后在真空下浓缩。残留物由混合溶剂 (己烷 / 乙酸乙酯 10/1) 再结晶以提供作为灰色固体的期望的化合物 (8mg, 80%)。

[1099] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.28 (1H, s, OH), 8.62 (1H, m, NHCH_2), 7.28 (3H, m, Ar-CH), 7.40 (1H, d, J = 8.7Hz, Ar-CH), 7.30 (1H, d, J = 8.4Hz, Ar-CH), 6.95 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 4.62 (2H, d, J = 6.6Hz, NHCH_2), 3.77 (4H, m, CH_2OCH_2), 2.49 (4H, m, CH_2NCH_2)。

[1100] MS (ESI $^-$) m/z 487 (M[Cl^{35}]-1)

[1101] 实施例 19.9 : 2- 羟基 -1- 氧代 -1H-9- 氧杂 -4,9 α - 二氮杂 - 芴 -3- 羧酸 3,4- 二氯 - 苄基酰胺的制备

[1102]



[1103] 利用来自实施例 19.5 的产物并采用在实施例 19.7 和实施例 19.8 中描述的程序, 提供了期望的化合物。

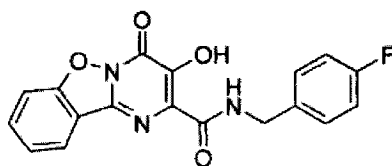
[1104] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 4.55 (2H, d, J = 6.0Hz, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 7.37 (1H, dd, J = 8.4, 2.1Hz, ArH), 7.61 (3H, m, ArH), 7.87 (2H, m, ArH), 8.07 (1H, d, J = 7.5Hz, ArH), 9.77 (1H, t, J = 6.0Hz, O = C-NH- CH_2), 12.79 (1H, s, OH)。

[1105] MS (ESI $^+$) m/z 404 (M[Cl^{35}]+1)

[1106] HPLC_{方法7} 96.2% /19.0 分钟

[1107] 实施例 19.10 :2-羟基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-苻-3-羧酸4-氟-苻基酰胺的制备

[1108]



[1109] 利用来自实施例 19.5 的产物并采用在实施例 19.7 和实施例 19.8 中描述的程序, 提供了期望的化合物。

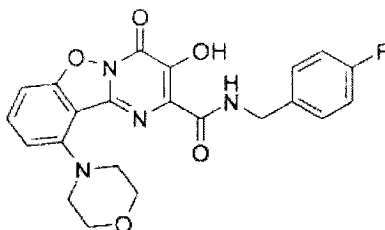
[1110] ^1H NMR (300MHz, D₆-DMSO) δ 4.54 (2H, d, J = 6.9Hz, -NH-CH₂-), 7.17 (2H, t, J = 9.0, 2.4Hz, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.60 (1H, m, ArH), 7.87 (1H, m, ArH), 8.06 (1H, d, J = 8.1Hz, ArH), 9.72 (1H, t, J = 6.6Hz O = C-NH-CH₂), 12.93 (1H, s, OH)。

[1111] MS (ESI⁻) m/z 352 (M-1)

[1112] HPLC_{方法7} 93.1% /12.5 分钟

[1113] 实施例 19.11 :2-羟基-5-吗啉-4-基-1-氧代-1H-9-氧杂-4,9 α -二氮杂-苻-3-羧酸4-氟-苻基酰胺的制备

[1114]



[1115] 利用来自实施例 19.6 的产物并采用在实施例 19.7 和实施例 19.8 中描述的程序, 提供了期望的化合物。

[1116] ^1H NMR (300MHz, D₆-DMSO) δ 3.29 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 3.71 (4H, s, N-CH₂-CH₂-O), 4.60 (2H, dd, J = 6.0Hz, -NH-CH₂-), 6.94 (1H, dd, J = 7.8Hz, ArH), 7.21 (2H, t, J = 8.2Hz, ArH), 7.29 (1H, dd, J = 8.4Hz, ArH), 7.45 (2H, m, ArH), 7.70 (1H, dd, J = 8.4Hz, ArH), 8.43 (1H, t, O = C-NH-CH₂), 12.42 (1H, s, OH)。

[1117] MS (ESI⁻) m/z 437 (M[Cl³⁵]-1)

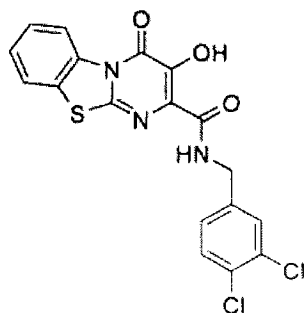
[1118] HPLC_{方法7} 91.0% /15.7 分钟

[1119] 实施例 20 :取代的 3-羟基-4-氧代-4H-9-硫杂-1,4 α -二氮杂-苻-2-羧酸苻基酰胺的制备

[1120] 通过采用在实施例 4 和实施例 6 中描述的程序, 制备了以下化合物:

[1121] 实施例 20.1 :3-羟基-4-氧代-4H-9-硫杂-1,4 α -二氮杂-苻-2-羧酸3,4-二氯-苻基酰胺的制备

[1122]



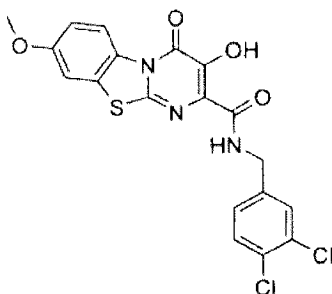
[1123] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 12.35(1H, s, OH), 9.82(1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 8.90(1H, m, Ar-CH), 8.01(1H, m, Ar-CH), 7.63-7.56(4H, m, Ar-CH), 7.35(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, Ar-CH), 4.48(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH)。

[1124] MS(ESI⁻) m/z 418($\text{M}[\text{Cl}^{35}]$ -1)

[1125] HPLC_{方法7} 91% /18.8 分钟

[1126] 实施例 20.2 :3-羟基-7-甲氧基-4-氧代-4H-9-硫杂-1,4 α -二氮杂-芴-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1127]



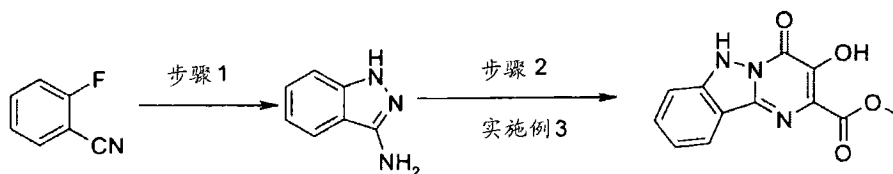
[1128] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 12.30(1H, s, OH), 9.75(1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 8.77(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, Ar-CH), 7.63-7.59(3H, m, Ar-CH), 7.33(1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$, Ar-CH), 7.13(1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$, Ar-CH), 4.46(2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, CH_2NH), 3.83(3H, s, CH_3)。

[1129] HPLC_{方法7} 95.3% /19.1 分钟

[1130] 实施例 21 :取代的 3-羟基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸 苄基酰胺的制备

[1131] 实施例 21.1 :3-羟基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸甲酯的制备

[1132]



[1133] 步骤 1 :

[1134] 将 2-氟苄腈 (605mg, 5mmol) 和 85% 含水水合肼 (352mg, 6mmol) 与 1-丁醇 (3mL) 进行混合。在回流和搅拌下加热混合物 5 小时, 然后冷却至室温。通过过滤收集所得到的沉淀物并用二氯甲烷洗涤, 然后在真空下干燥滤饼, 以给出 3-氨基苯并吡唑 (293mg, 44%)。

[1135] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 5.26-5.36(brs, 2H), 6.84-6.93(m, 1H),

7.18-7.24(m, 2H), 7.67(dt, $J = 8.1, 0.9$ Hz, 1H), 11.33(s, 1H)。

[1136] 步骤 2:

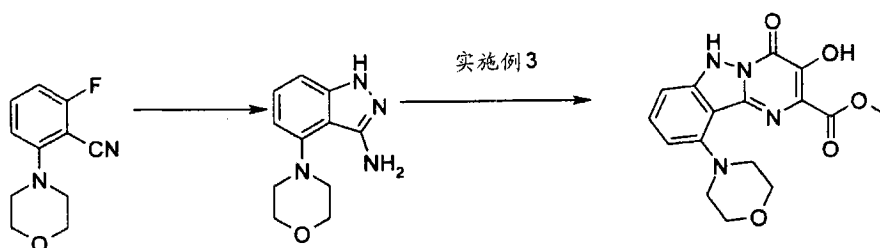
[1137] 在实施例 3 中描述的程序用于来自步骤 1 的产物以提供期望的化合物。

[1138] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO): δ 3.91(s, 3H), 7.33(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.48(dt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.70(t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.09(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.25(s, 1H), 13.10-13.80(brs, 1H)。

[1139] MS(ESI⁻) m/z 258(M-1)

[1140] 实施例 21.2 :3-羟基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸甲酯的制备

[1141]



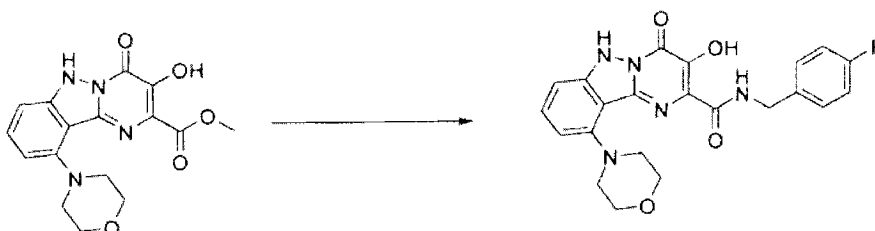
[1142] 通过采用在实施例 21.1 中描述的程序并利用 2-氟-6-吗啉-4-基-苯腈作为起始原料,制备了期望的酯。

[1143] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO): δ 3.30(m, 4H(被水峰隐蔽)), 3.88(t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.92(s, 3H), 6.67(d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55(t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 10.15(s, 1H), 13.20-13.55(brs, 1H)

[1144] MS(ESI⁻) m/z 343(M-1)

[1145] 实施例 21.3 :3-羟基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1146]



[1147] 合并并在甲醇(15mL)中的来自实施例 21.2 的产物(172mg, 0.5mmol)、甲醇钠(54mg, 1.0mmol)以及 4-氟苄胺(1.87mg, 1.5mmol),然后在回流和搅拌下加热过夜。将混合物冷却至室温并通过过滤收集所得到的固体,然后溶解在二氯甲烷(30mL)中。用含水盐酸(2.0M)、水洗涤溶液,干燥并在真空下浓缩,以提供期望的化合物(84mg, 38.4%)。

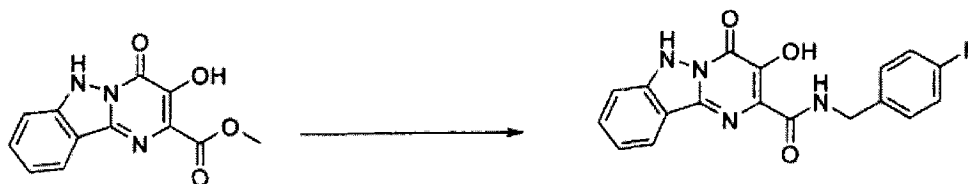
[1148] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO): δ 13.61(1H, s, NH), 11.97(1H, s, OH), 8.45(1H, t, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 7.56(1H, t, $J = 6.0$ Hz, Ar-CH), 7.45(2H, dd, $J = 9.0, 8.0$ Hz, Ar-CH), 7.20(2H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, Ar-CH), 7.00(1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-CH), 6.71(1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-CH), 4.61(2H, d, $J = 6.0$ Hz, NHCH_2), 3.69(4H, m, CH_2OCH_2), 3.15(4H, m, CH_2NCH_2)。

[1149] MS(ESI⁻) m/z 436(M-1)

[1150] HPLC_{方法7} 98.9% /13.6 分钟

[1151] 实施例 21.4 :3-羟基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]呋唑-2-羧酸4-氟-苄基酰胺的制备

[1152]



[1153] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序,制备了期望的化合物。

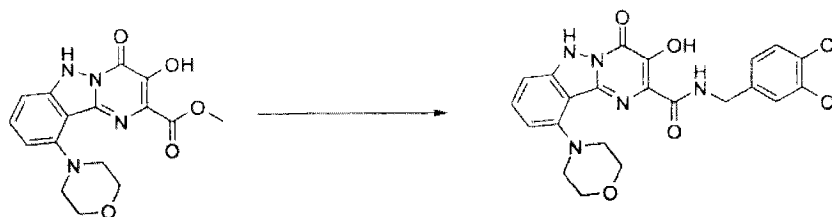
[1154] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 4.55(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 7.18(2H, m, ArH), 7.42(4H, m, ArH), 7.70(1H, t, $J = 7.2, 7.8\text{Hz}$, ArH), 8.09(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 9.67(1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, $\text{O} = \text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2$), 12.40(1H, s, OH)。

[1155] MS(ESI $^-$) m/z 351(M-1)

[1156] HPLC_{方法7} 96.4% /13.9 分钟

[1157] 实施例 21.5 :3-羟基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]呋唑-2-羧酸3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1158]



[1159] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序,制备了期望的化合物。

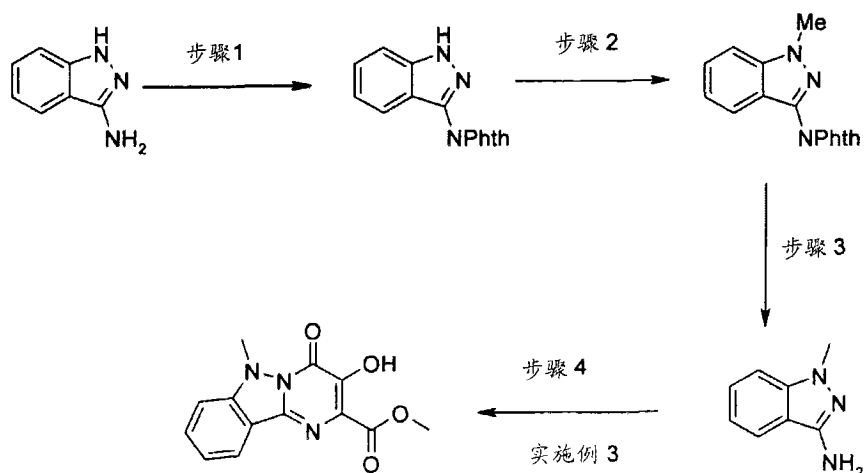
[1160] ^1H NMR(300MHz, DMSO) δ 3.19(4H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 3.75(4H, s, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$), 4.63(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 6.70(1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 7.00(1H, dd, $J = 8.4\text{Hz}$, ArH), 7.41(1H, dd, $J = 6.9, 2.1\text{Hz}$, ArH), 7.56(1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.66(2H, m, ArH), 8.59(1H, t, $J = 5.7\text{Hz}$, $\text{O} = \text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2$), 11.81(1H, s, OH)。

[1161] MS(ESI $^-$) m/z 486(M[Cl^{35}]-1)

[1162] HPLC_{方法7} 94.3% /15.8 分钟

[1163] 实施例 21.6 :3-羟基-6-甲基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]呋唑-2-羧酸甲酯的制备

[1164]



[1165] 步骤 1：

[1166] 混合 3-氨基苯并咪唑 (266mg, 2mmol) 和邻苯二甲酸酐 (296mg, 2mmol) 并在 170°C 下加热 30 分钟。将混合物冷却至室温, 其后添加甲醇 (10mL), 然后 (超) 声处理混合物 2 分钟。通过过滤收集固体并用甲醇洗涤以提供期望的产物 (352mg, 67%)。

[1167] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 7.13-7.20 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.2, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.94-8.07 (m, 4H), 13.44 (s, 1H)。

[1168] 步骤 2：

[1169] 在室温下将碘甲烷 (1.41g, 10mmol) 滴加到在 DMF (50mL) 中的来自步骤 1 的产物 (2.63g, 10mmol) 和碳酸钾 (2.76g, 20mmol) 的搅拌溶液中。在 3 小时以后, 将反应混合物冷却至室温并注入冰水 (300mL) 中, 然后用二氯甲烷 ($3 \times 100\text{mL}$) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥并在减压下蒸发, 然后由乙酸乙酯重结晶所得到的残留物, 以提供期望的化合物 (2.27g, 82%)。

[1170] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 4.12 (s, 3H), 7.19 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.6, 6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dt, $J = 8.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dt, $J = 8.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.94-8.06 (m, 4H)。

[1171] 步骤 3：

[1172] 将来自步骤 2 的产物 (277mg, 1mmol) 悬浮在甲醇 (15mL) 和 85% 含水水合肼 (588mg, 10mmol) 的混合物中。在回流下加热混合物 1 小时, 然后冷却至室温。加入水 (40mL) 并用二氯甲烷 ($3 \times 20\text{mL}$) 提取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥并在真空下浓缩。通过快速层析 (二氯甲烷 / 甲醇 10 : 1) 纯化残留物以提供期望的化合物 (105mg, 72%)。

[1173] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 3.71 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.66 (dt, $J = 8.0, 1.0\text{Hz}$, 1H)。

[1174] 步骤 4：

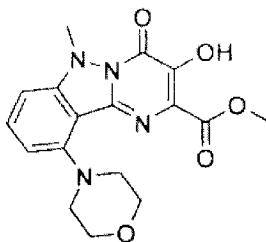
[1175] 在实施例 3 中描述的程序用于来自步骤 3 的产物以提供期望的化合物。

[1176] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.35-7.47 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 3.5\text{Hz}$, 2H), 8.04 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 10.35 (s, 1H)。

[1177] MS (ESI⁺) m/z 296 (M+23)

[1178] 实施例 21.7 : 3-羟基-6-甲基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并 [1,2-b] 咪唑-2-羧酸甲酯的制备

[1179]



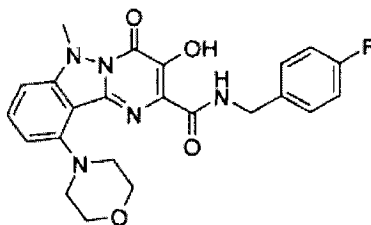
[1180] 通过利用 4-吗啉-4-基-1H-吡唑-3-基胺并采用在实施例 21.6 中描述的程序, 制备了期望的化合物。

[1181] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.30(4H, 被水峰隐蔽), 3.82(s, 3H), 3.84-3.93(m, 7H), 6.79(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.61(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 10.24(s, 1H)

[1182] MS(ESI $^+$) m/z 381 (M+23)

[1183] 实施例 21.8 :3-羟基-6-甲基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1184]



[1185] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序, 制备了期望的化合物。

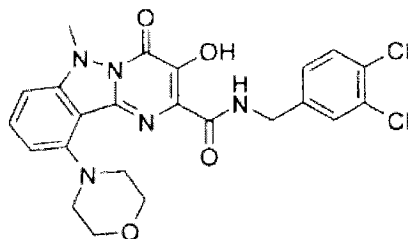
[1186] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.15(4H, s, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 3.66(4H, s, N-CH $_2$ -CH $_2$ -O), 4.62(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, -NH-CH $_2$ -), 6.70(1H, dd, $J = 7.8\text{Hz}$, ArH), 7.21(3H, m, ArH), 7.45(2H, m, ArH), 7.62(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$, ArH), 8.39(1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, O = C-NH-CH $_2$), 12.02(1H, s, OH)。

[1187] MS(ESI $^-$) m/z 450 (M-1)

[1188] HPLC_{方法7} 99.7% / 12.6 分钟

[1189] 实施例 21.9 :3-羟基-6-甲基-10-吗啉-4-基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]吡唑-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1190]



[1191] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序, 制备了期望的化合物。

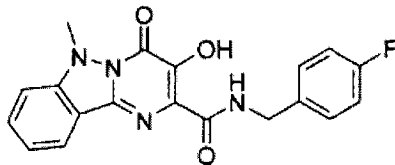
[1192] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.23(4H, bs, -NCH $_2$ CH $_2$ O-), 3.73(4H, bs, -NCH $_2$ CH $_2$ O-), 3.82(3H, s, -NCH $_3$), 4.63(2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, -(O = C)NHCH $_2$ -), 6.84(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.27(2H, d, $J = 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.39(2H, dd, $J = 2.4, 8.0\text{Hz}$, ArH), 7.65(3H, m, ArH), 9.73(1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, -(O = C)NHCH $_2$ -), 11.87(1H, s, OH)。

[1193] MS(ESI⁻)m/z524(M[Cl³⁵]+Na)

[1194] HPLC_{方法7} 96.0% /14.2 分钟

[1195] 实施例 21.10 :3-羟基-6-甲基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]呋唑-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1196]



[1197] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序,制备了期望的化合物。

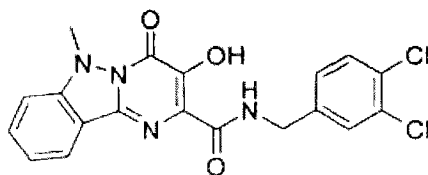
[1198] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.84(3H, s, -NCH₃), 4.55(2H, d, J = 6.0Hz, -(O = C)NHCH₂-), 7.18(2H, m, ArH), 7.47(3H, m, ArH), 7.76(2H, dd, J = 1.5, 9.1Hz, ArH), 8.06(1H, dd, J = 0.9, 8.5Hz, ArH), 9.68(1H, bt, -(O = C)NHCH₂-), 12.47(1H, bs, OH)。

[1199] MS(ESI⁻)m/z365(M-1)

[1200] HPLC_{方法7} 85.0% /12.8 分钟

[1201] 实施例 21.11 :3-羟基-6-甲基-4-氧代-4,6-二氢-嘧啶并[1,2-b]呋唑-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1202]



[1203] 通过采用在实施例 21.3 中描述的程序,制备了期望的化合物。

[1204] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.84(3H, s, -NCH₃), 4.56(2H, d, J = 6.6Hz, -(O = C)NHCH₂-), 7.37(2H, dd, J = 2.1, 8.4Hz, ArH), 7.47(1H, m, ArH), 7.62(2H, m, ArH), 7.77(2H, d, J = 3.6Hz, ArH), 8.06(1H, d, J = 8.1Hz, ArH), 9.73(1H, bs, -(O = C)NHCH₂-), 12.34(1H, bs, OH)。

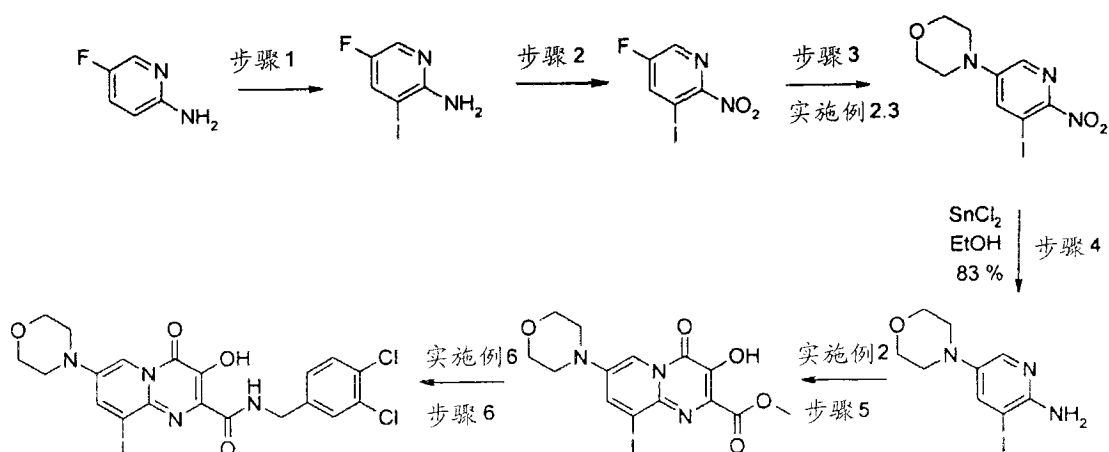
[1205] MS(ESI⁻)m/z415(M[Cl³⁵]-1), 417(M[Cl³⁷]-1)

[1206] HPLC_{方法7} 88.0% /14.4 分钟

[1207] 实施例 22 :二取代的 3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸苄基酰胺的制备

[1208] 实施例 22.1 :3-羟基-9-碘-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1209]



[1210] 步骤 1 :

[1211] 将高碘酸钠 (1.53g, 7.16mmol) 加入到在含水硫酸 (2.0M, 30mL) 中的 5-氟-2-氨基吡啶 (2.0g, 17.9mmol) 的搅拌溶液中并将反应加热至 100°C。将在水 (10mL) 中的碘化钠 (2.68g, 17.9mmol) 的溶液滴加到反应混合物中。在完成加入以后, 回流混合物 1 小时, 然后冷却至室温。滴加饱和碳酸氢钠水溶液以调节 pH 至约 7.0, 然后用二氯甲烷 (3x) 提取混合物。用亚硫酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机层, 干燥并在真空下浓缩。对残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 4 : 1) 以提供期望的化合物 (2.56g, 60%)。

[1212] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.70-5.03 (brs, 2H), 7.69 (dd, $J = 7.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H)

[1213] MS (ESI⁺) m/z 239 (M+1)

[1214] 步骤 2 :

[1215] 将来自步骤 1 的产物 (400mg, 1.68mmol) 溶解在浓硫酸 (2mL) 中并冷却至 -10°C。向该搅拌溶液中滴加 30% 含水过氧化氢 (2.3g, 20.2mmol) 和浓硫酸 (4.2mL) 的混合物。将该混合物保持在 -10°C 下 30 分钟, 其后加热至 8°C 并在该温度下搅拌过夜。将混合物注入冰水 (50mL) 上并用二氯甲烷 (3x) 提取。用亚硫酸氢钠水溶液、盐水洗涤合并的有机层, 干燥并在真空下浓缩。对残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 5 : 1) 以提供期望的产物 (36mg, 8.0%)。

[1216] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.13 (dd, $J = 6.9, 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H)。

[1217] 步骤 3 :

[1218] 通过采用在实施例 2.3 中描述的程序, 获得了期望的化合物。

[1219] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 3.36 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 4H), 3.88 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 4H), 7.69 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, m)。

[1220] MS (ESI⁺) m/z 358 (M+23)

[1221] 步骤 4 :

[1222] 在 N_2 气氛下将来自步骤 3 的产物 (607mg, 1.8mmol) 溶解在无水乙醇 (50mL) 中。依次加入无水氯化锡 (IV) (2.75g, 14.5mmol) 和 2-3 滴水。回流混合物过夜, 其后在真空下浓缩。将残留物与水进行混合, 然后加入氢氧化钠水溶液 (0.2M) 以调节 pH 至约 11。用二氯甲烷 (3x) 提取所得的混合物, 并用盐水洗涤合并的有机层, 干燥并在真空下浓缩。对残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 1 : 2) 以提供期望的产物 (489mg, 89%)。

[1223] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.94-3.03 (m, 4H), 3.77-3.87 (m, 4H), 4.50-4.76 (brs,

2H), 7.56 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.6Hz, 1H)

[1224] MS (ESI⁺) m/z 306 (M+1)。

[1225] 步骤 5:

[1226] 在实施例 2 中描述的程序用于来自步骤 4 的产物以提供期望的化合物。

[1227] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.14-3.22 (m, 4H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 8.00 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.6Hz, 1H), 10.31 (s, 1H)

[1228] 步骤 6:

[1229] 在实施例 6 中描述的程序用于来自步骤 5 的产物以提供期望的化合物。

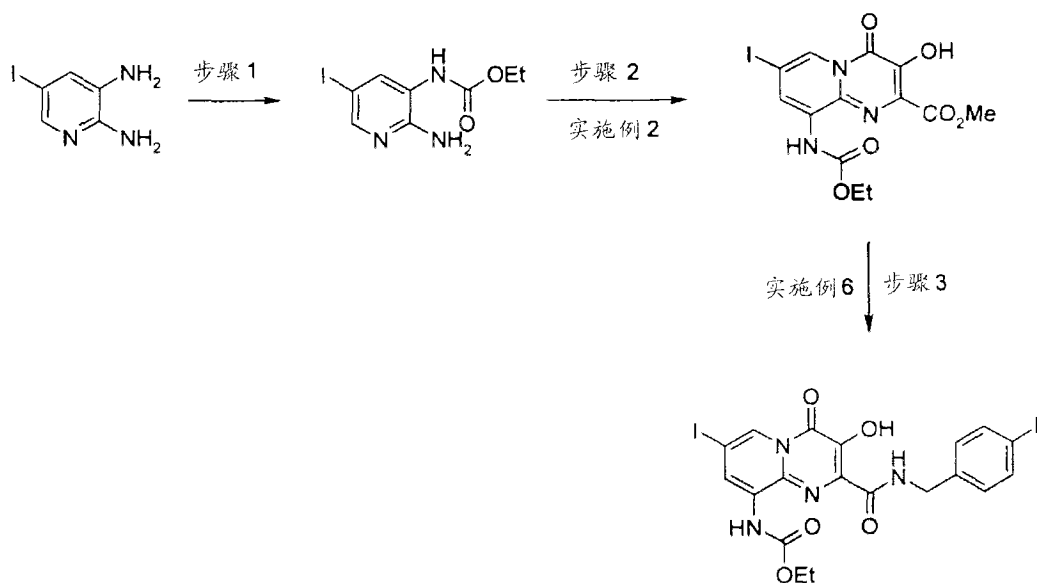
[1230] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.14-3.21 (m, 4H), 3.72-3.81 (m, 4H), 4.62 (d, J = 6.6Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.3, 1.8Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.01 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.95 (t, J = 6.5Hz, 1H), 11.82 (s, 1H)。

[1231] MS (ESI⁻) m/z 573 (M[Cl³⁵]-1)

[1232] HPLC_{方法 7} 92.7% / 12.4 分钟

[1233] 实施例 22.2: [2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-3-羟基-7-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-9-基]-氨基甲酸乙酯的制备

[1234]



[1235] 步骤 1:

[1236] 在冰浴中冷却在吡啶 (15mL) 中的 2,3-二氨基-5-碘吡啶 (2.35g, 10mmol)。向上述搅拌溶液中滴加氯甲酸乙酯 (1.08g, 10mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 15 分钟, 然后在室温下搅拌 3 小时, 其后用水 (30mL) 和乙酸乙酯 (30mL) 稀释。用水洗涤有机相, 干燥并在真空下浓缩。对残留物进行柱层析 (二氯甲烷) 以提供期望的化合物 (2.52g, 82%)。

[1237] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H), 4.12 (q, J = 7.1Hz, 2H), 6.05 (s, 2H), 7.87 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.78 (s, 1H)。

[1238] MS (ESI⁺) m/z 308 (M+1)

[1239] 步骤 2:

[1240] 在实施例 2 中描述的程序用来提供期望的产物。

[1241] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d⁶) δ 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.23 (q, J =

7.0Hz, 2H), 8.19(d, J = 1.7Hz, 1H), 8.56(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.70(s, 1H) 10.66(s, 1H)

[1242] MS(ESI⁺)m/z456(M+23)

[1243] 步骤 3:

[1244] 在实施例 6 中描述的程序用来提供期望的产物。

[1245] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 1.30(t, J = 7.1Hz, 3H), 4.26(q, J = 7.1Hz, 2H), 4.62(d, J = 6.1Hz, 2H), 7.20(t, J = 9.0Hz, 2H), 7.38(dd, J = 8.8, 5.4Hz, 2H), 8.39(d, J = 1.7Hz, 1H), 8.56(d, J = 1.8Hz, 1H), 9.99(s, 1H), 10.47(t, J = 6.3Hz, 1H), 12.66(s, 1H)

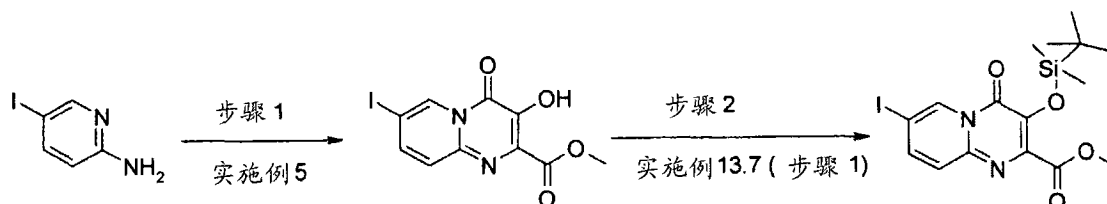
[1246] MS(ESI⁻)m/z525(M-1)

[1247] HPLC_{方法 7} 90.4%

[1248] 实施例 23: 取代的 7- 苄基 -3- 羟基 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-α] 嘧啶 -2- 羧酸和酰胺的制备

[1249] 实施例 23.1: 3-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷氧基 (silanyloxy))-7- 碘 -4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-α] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[1250]



[1251] 步骤 1:

[1252] 由 2- 氨基 -5- 碘吡啶开始并采用在实施例 5 中描述的程序, 获得了期望的酯。

[1253] ¹H NMR(300MHz, DMSO-d⁶) δ 3.85(s, 3H), 7.37(d, J = 9.1Hz, 1H, H9), 7.79(dd, J = 9.3, 2.1Hz, 1H, H8), 8.86(d, J = 2.1Hz, 1H, H6), 8.50(d, J = 2.6Hz, 1H), 10.46(s, 1H, OH)。

[1254] MS(ESI⁺)m/z347(M+1)

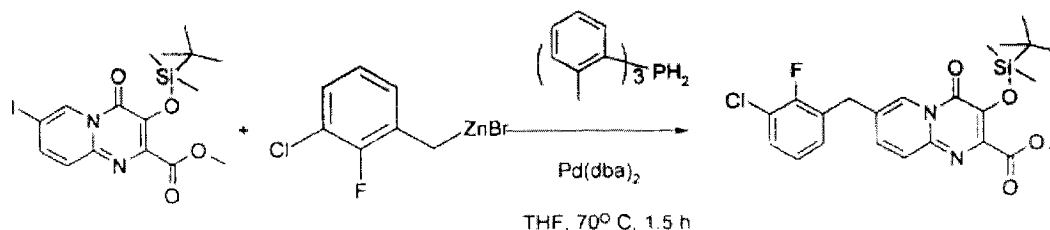
[1255] 步骤 2:

[1256] 通过采用在实施例 13.7(步骤 1) 中描述的程序, 获得了期望的甲硅烷基化合物。

[1257] ¹H NMR(300MHz, D6-DMSO) : δ 0.25(s, 6H), 0.93(s, 9H), 3.85(s, 3H), 7.44(dd, J = 9.2, 0.8Hz, 1H), 7.94(dd, J = 9.3, 1.9Hz, 1H), 8.97(dd, J = 1.9, 0.8Hz, 1H)

[1258] 实施例 23.2: 3-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷氧基)-7-(3- 氯 -2- 氟 - 苄基)-4- 氧代 -4H- 吡啶并 [1,2-α] 嘧啶 -2- 羧酸甲酯的制备

[1259]



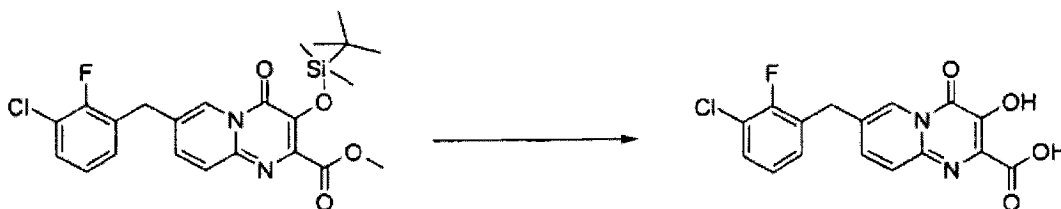
[1260] 除了用三邻甲苯基亚磷酸代替三咪喃 -2- 基 - 亚磷酸之外, 通过采用在 W02004046115 中描述的程序来制备期望的化合物。

[1261] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 0.33(s, 6H), 1.00(s, 9H), 3.97(s, 3H), 4.03(s, 2H),

7.01-7.14(m, 2H), 7.29-7.43(m, 2H), 7.61(d, J = 9.1Hz, 1H), 8.75(d, J = 1.3Hz, 1H)。

[1262] 实施例 23.3 :7-(3-氯-2-氟-苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸的制备

[1263]



[1264] 将含水氢氧化钠 (0.5M, 1.1mL) 加入到在甲醇 (5mL) 中的来自实施例 23.2 的产物 (22mg, 0.046mmol) 的搅拌溶液中。在 50°C 下搅拌混合物 24 小时。然后滴加含水盐酸 (1.0M) 以将 pH 调节至 3-4。在减压下蒸发甲醇并通过过滤收集所得到的固体, 然后在真空下干燥, 以提供作为棕色固体的期望的化合物 (13mg, 81%)。

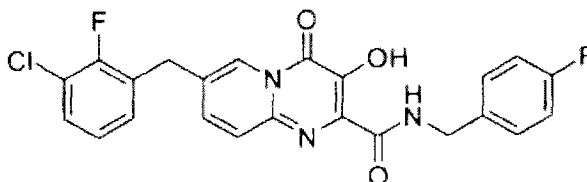
[1265] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D₆-DMSO) : δ 8.73 (1H, s, Ar-CH), 7.78 (1H, d, J = 9.3Hz, Ar-CH), 7.72 (1H, d, J = 9.3Hz, Ar-CH), 7.49 (1H, dd, J = 7.5, 6.6Hz, Ar-CH), 7.35 (1H, dd, J = 7.5, 5.7Hz, Ar-CH), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 7.2Hz, Ar-CH), 4.18 (2H, s, CH₂Ar)。

[1266] MS (ESI⁻) m/z 347 (M[Cl³⁵]-1)

[1267] HPLC_{方法7} 96.1% / 13.2 分钟

[1268] 实施例 23.4 :7-(3-氯-2-氟-苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1269]



[1270] 利用来自实施例 23.3 的产物 4-氟苄胺并且通过采用在实施例 6 中描述的程序, 获得了期望的化合物。

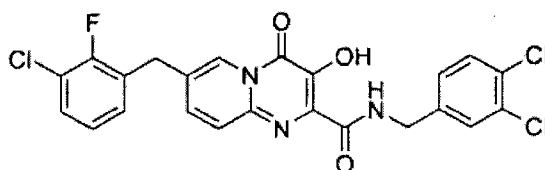
[1271] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 4.13 (2H, s, Cl, F-Ph-CH₂-), 4.48 (2H, d, J = 6.3Hz, -(O = C)NHCH₂-), 7.17 (4H, m, ArH), 7.39 (3H, m, ArH), 7.50 (3H, m, ArH), 9.64 (1H, s, ArH), 9.68 (1H, t, J = 6.0Hz, -(O = C)NHCH₂-), 12.21 (1H, s, OH)

[1272] MS (ESI⁻) m/z 454 (M[Cl³⁵]-1)

[1273] HPLC_{方法7} 94.0% / 18.1 分钟

[1274] 实施例 23.5 :7-(3-氯-2-氟-苄基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1275]



[1276] 利用来自实施例 23.3 的产物 3,4-二氯苄胺并通过采用在实施例 6 中描述的程

序,获得了期望的化合物。

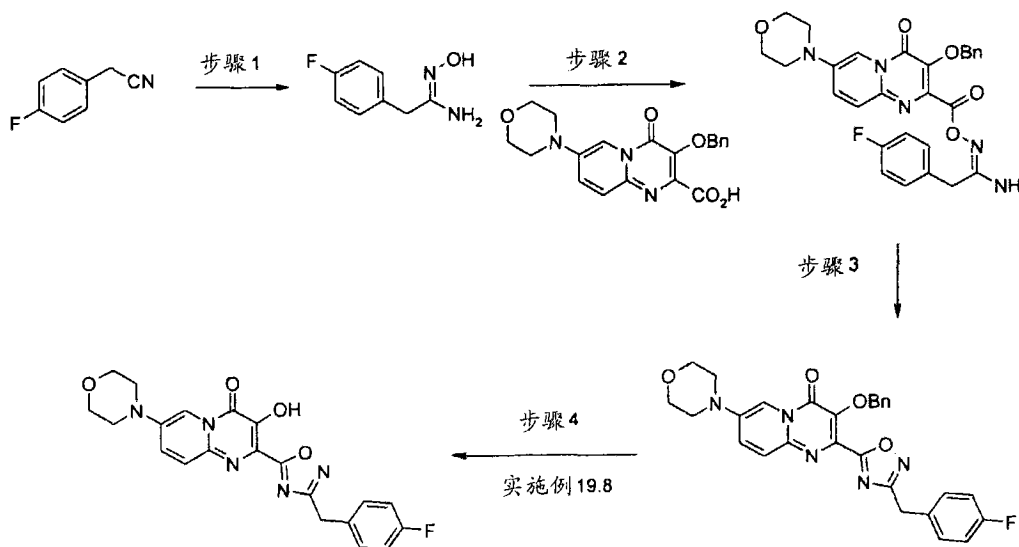
[1277] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) δ 4.13 (2H, s, C1, F-Ph-CH₂-), 4.49 (2H, d, J = 6.0Hz, -(O = C)NHCH₂-), 7.17 (4H, t, J = 6.9Hz, ArH), 7.32 (2H, m, ArH), 7.59 (7H, m, ArH), 8.65 (1H, s, ArH), 9.74 (1H, t, J = 6.6Hz, -(O = C)NHCH₂-), 12.08 (1H, s, OH)。

[1278] MS (ESI⁺) m/z 506 (M[C1³⁵]+1)

[1279] HPLC_{方法7} 99.0% / 18.0 分钟

[1280] 实施例 24.1 : 2-[3-(4-氟-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[1281]



[1282] 步骤 1 :

[1283] 使用了在 J. Med. Chem. 1999, 42(20), 4088-4098 中描述的程序。

[1284] 步骤 2 :

[1285] 利用来自实施例 2.3 的产物并采用实施例 8.1 和实施例 8.2 的程序,制备了 3-苄氧基-7-吗啉-4-基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸。在氮气氛围下,将该化合物 (159mg) 与在乙腈 (30mL) 中的来自步骤 1 的产物 (300mg, 0.79mmol)、三苯基亚磷酸 (619mg) 以及三乙胺 (0.3mL) 合并,然后在室温下搅拌 10 分钟。滴加四氯化碳 (0.4mL) 并搅拌混合物 11 小时。在真空下除去溶剂并将残留物溶解在二氯甲烷中,用盐水洗涤,干燥并蒸发。对残留物进行柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 1 : 4) 并获得作为黄色固体的期望的化合物 (280mg, 67%)。

[1286] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 3.18-3.29 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.74-3.86 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 6.29-6.72 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.8Hz, 2H), 7.24-7.46 (m, 7H), 7.71 (d, J = 9.7Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 9.8, 2.4Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.3Hz, 1H)

[1287] 步骤 3 :

[1288] 在回流下加热在甲苯 (30mL) 中的来自步骤 2 的产物 (260mg, 0.49mmol) 的溶液 12 小时。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯 1 : 4) 进行的纯化提供了作为黄色固体的期望的化合物 (183mg, 73%)。

[1289] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 3.27 (t, J = 4.7Hz, 4H), 3.80 (t, J = 4.7Hz, 4H), 4.22 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 (t, J = 8.9Hz, 2H), 7.25-7.44 (m, 7H), 7.76 (d, J = 9.6Hz,

1H), 8.07 (dd, J = 9.8, 2.6Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4Hz, 1H)

[1290] 步骤 4:

[1291] 在实施例 19.8 中描述的程序用来提供期望的化合物。

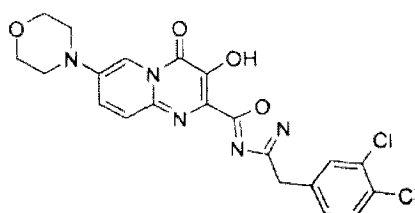
[1292] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO): δ 10.67 (1H, s, OH), 7.97 (1H, s, Ar-CH), 7.84 (1H, d, J = 7.8Hz, Ar-CH), 7.62 (1H, d, J = 9.0Hz, Ar-CH), 7.42 (1H, d, J = 8.4Hz, Ar-CH), 7.39 (1H, d, J = 8.7Hz, Ar-CH), 7.19 (1H, d, J = 8.4Hz, Ar-CH), 7.16 (1H, d, J = 9.0Hz, Ar-CH), 4.23 (2H, s, ArCH₂), 3.78 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.20 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[1293] MS (ESI⁺) m/z 424 (M+1)

[1294] HPLC_{方法 7} 91.7% / 12.0 分钟

[1295] 实施例 24.2: 2-[3-(3,4-二氯-苄基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α] 嘧啶-4-酮的制备

[1296]



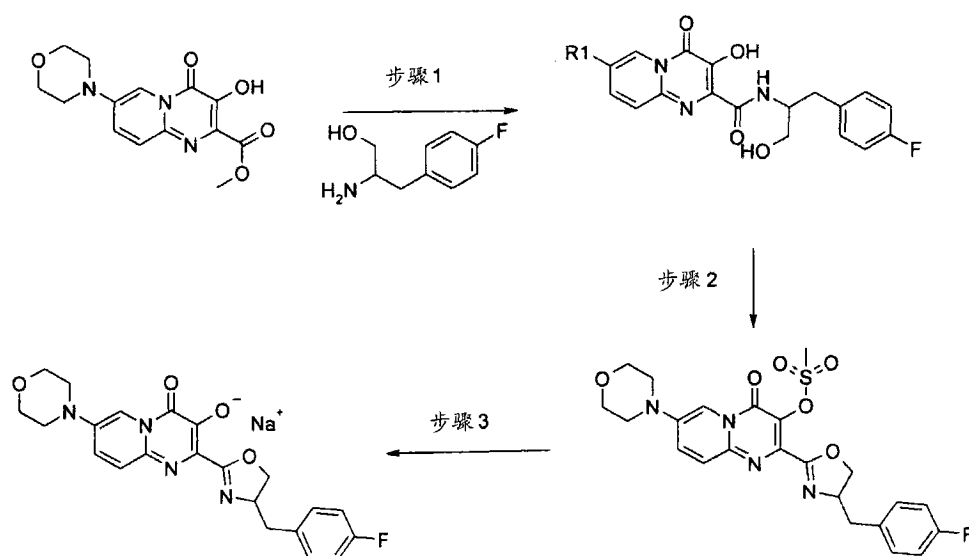
[1297] 由 3,4-二氯苄基脒开始并采用在实施例 24.1 中描述的程序, 获得了期望的化合物。

[1298] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO): δ 10.71 (1H, s, OH), 7.98 (1H, s, Ar-CH), 7.85 (1H, d, J = 9.6Hz, Ar-CH), 7.66 (3H, m, Ar-CH), 7.36 (1H, d, J = 8.1Hz, Ar-CH), 4.24 (2H, s, ArCH₂), 3.78 (4H, m, CH₂OCH₂), 3.22 (4H, m, CH₂NCH₂)。

[1299] MS (ESI⁺) m/z 474 (M[Cl³⁵]+1)

[1300] 实施例 25.1: 2-[4-(4-氟-苄基)-4,5-二氢-噁唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基-吡啶并[1,2- α] 嘧啶-4-酮 (钠盐) 的制备

[1301]



[1302] 步骤 1:

[1303] 将在乙醇 (15mL) 中的来自实施例 2.3 的产物 (305mg, 1mmol) 和 2-氨

基-3-(4-氟-苄基)-丙-1-醇 (169mg, 1mmol) 的搅拌混合物加热至回流 2 天。在真空下蒸发溶剂以给出粗产物, 其直接用于下一步骤。

[1304] 步骤 2:

[1305] 将甲磺酰氯 (228mg, 2.0mmol) 和三乙胺 (0.5mL, 3.59mmol) 加入到在二氯甲烷 (50mL) 中的来自步骤 2 的产物的搅拌混合物中。在 2 小时以后, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应混合物, 并用饱和含水碳酸氢钠 (50mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机相, 干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过快速层析 (己烷 / 乙酸乙酯 1 : 5) 纯化残留物以提供期望的化合物 (250mg, 50%, 两步骤)。

[1306] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d^6) δ 2.82 (dd, $J = 13.8, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J = 14.0\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.25-3.31 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.76-3.85 (m, 4H), 4.01-4.13 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 4.50-4.63 (m, 1H), 7.12 (t, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.82 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 8.18 (dd, $J = 9.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H)

[1307] MS (ESI⁺) m/z 503 (M+1)

[1308] 步骤 3:

[1309] 在甲醇 (25mL) 中混合来自步骤 3 的产物 (228mg) 和固体氢氧化钠 (40mg, 1mmol)。在室温下搅拌所得到的混合物 1 小时, 然后加入冰水 (100mL)。通过过滤收集所得到的沉淀物并用冷水洗涤以提供期望的化合物, 作为钠盐 (170mg, 76%)。

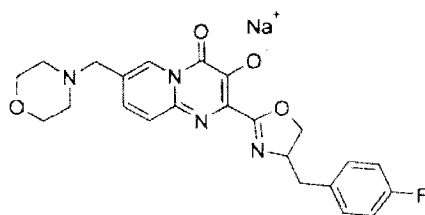
[1310] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 3.07 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-Ph-F}$), 3.24 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$), 3.85 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N-}$), 4.54 (1H, m, 环状 $-\text{NCHCH}_2\text{O-}$), 7.00 (2H, t, $J = 9.0\text{Hz}$, ArH), 7.30 (2H, m, ArH), 7.64 (1H, d, $J = 10.0\text{Hz}$, ArH), 7.80 (1H, dd, $J = 2.7, 9.9\text{Hz}$, ArH), 8.13 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, ArH)。

[1311] MS (ESI⁻) m/z 423 (M-Na-1)

[1312] HPLC_{方法 7} 87.0% / 17.7 分钟

[1313] 实施例 25.2 : 2-[4-(4-氟-苄基)-4,5-二氢-噁唑-2-基]-3-羟基-7-吗啉-4-基甲基-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-4-酮 (钠盐) 的制备

[1314]



[1315] 利用来自实施例 13.7 (步骤 4) 的产物并采用在实施例 25.1 中描述的程序, 获得了期望的化合物。

[1316] MS (ESI⁺) m/z 461 (M-Na+1)

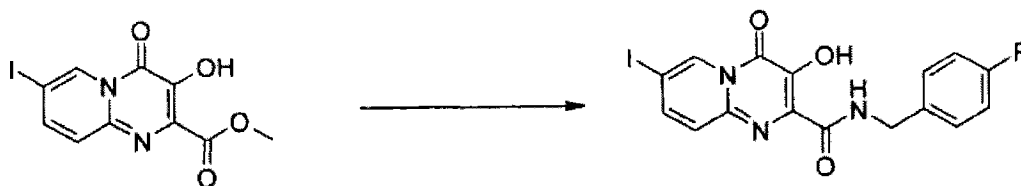
[1317] HPLC_{方法 7} 85.4% / 11.4 分钟

[1318] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ 8.55 (1H, s, Ar-CH), 7.42 (3H, m, Ar-CH), 6.89 (2H, m, Ar-CH), 6.75 (1H, m, Ar-CH), 4.27 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}[\text{N}]$), 3.72 (4H, m, CH_2OCH_2), 3.59 (2H, s, Ar-CH_2), 3.25 (1H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}[\text{N}]$), 2.51 (4H, m, CH_2NCH_2)

[1319] 实施例 26.1 : 7-(1,1-二氧化-异噁唑烷-2-基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并 [1,2- α] 嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1320] 实施例 26.1.1 :3-羟基-7-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1321]



[1322] 在实施例 6 中描述的程序用于来自实施例 23.1 (步骤 1) 的产物以提供期望的化合物。

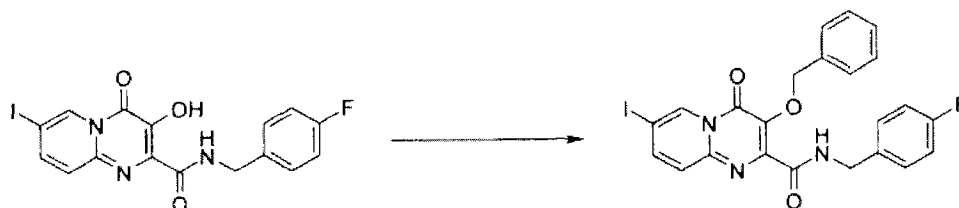
[1323] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) : δ 4.59 (2H, d, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 7.15 (2H, m, ArH), 7.29 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$, H9), 7.38 (2H, dd, $J = 8.3, 5.9\text{Hz}$, ArH), 7.81 (1H, dd, $J = 9.4, 1.7\text{Hz}$, H8), 9.71 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, NHCH_2), 12.33 (1H, s, OH),

[1324] MS (ESI $^+$) m/z 440 (M+1)。

[1325] HPLC_{方法7} 97.5% / 15.5 分钟

[1326] 实施例 26.1.2 :3-苄氧基-7-碘-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1327]



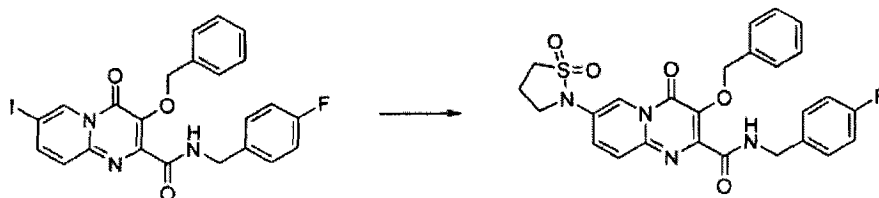
[1328] 在实施例 18.1 中描述的程序用来提供期望的产物。

[1329] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D6-DMSO) 4.41 (2H, d, $J = 6.2\text{Hz}$, NHCH_2), 5.12 (2H, s, ArCH_2O), 7.04 (2H, t, $J = 9.1\text{Hz}$, ArH), 7.32-7.39 (7H, m, ArH), 7.50 (1H, dd, $J = 0.6, 9.3\text{Hz}$, H9), 8.06 (1H, dd, $J = 2.1, 9.3\text{Hz}$, H8), 9.01-9.13 (2H, m, H6 和 NHCH_2)

[1330] MS (ESI $^+$) m/z 530 (M+1)

[1331] 实施例 26.1.3 :3-苄氧基-7-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1332]



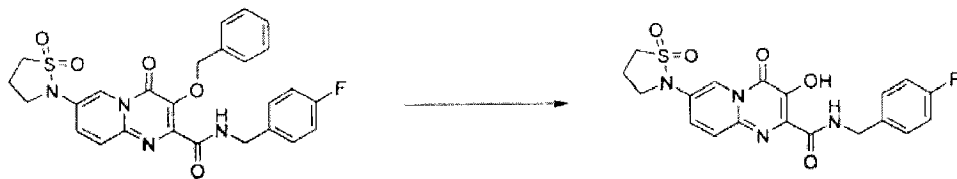
[1333] 在 DMF (4.0mL) 中混合来自实施例 26.1.2 的产物 (100mg, 0.189mmol)、异噻唑烷 1,1-二氧化物 (46mg, 0.378mmol)、碘化铜 (I) (4mg, 0.019mmol)、N,N-二甲基乙二胺 (3mg, 0.039mmol) 和碳酸钾 (55mg, 0.378mmol) 并加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 。在 2 小时以后, TLC 表明反应已完成。将反应混合物冷却至室温并注入含水盐酸 (1.0M, 40mL)。通过过滤收集所得到的固体, 并用水洗涤, 干燥, 然后进行柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 50 : 1), 以提供期望的产物 (93mg,

95%)。

[1334] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.64(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.89(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.43(2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$, NHCH_2), 5.14(2H, s, CH_2O), 7.06(2H, t, $J = 9.0\text{Hz}$, ArH), 7.32-7.48(7H, m, ArH), 7.84(1H, d, $J = 9.9\text{Hz}$, ArH), 8.00(1H, dd, $J = 2.8, 9.7\text{Hz}$, ArH), 8.61(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$, ArH), 9.07(1H, t, $J = 6.2\text{Hz}$, NHCH_2)。

[1335] 实施例 26.1.4 :7-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1336]



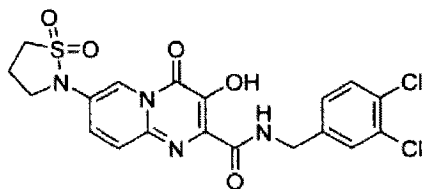
[1337] 在实施例 19.8 中描述的程序用来提供期望的化合物。

[1338] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.62(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.84(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.50(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.16(2H, t, $J = \text{SJ Hz}$, ArH), 7.41(2H, m, ArH), 7.64(1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, ArH), 7.83(1H, dd, $J = 2.7, 9.9\text{Hz}$, ArH), 8.35(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, ArH), 9.74(1H, bt, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.28(1H, s, OH)。

[1339] MS(API $^+$) m/z 455 ($\text{M}+\text{Na}$)

[1340] 实施例 26.2 :7-(1,1-二氧化-异噻唑烷-2-基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1341]



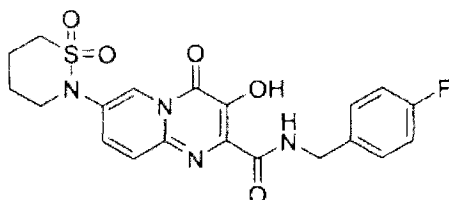
[1342] 在实施例 26.1 中描述的程序用来提供期望的化合物。

[1343] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 3.62(2H, t, $J = 7.8\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.84(2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4.52(2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.36(1H, dd, $J = 2.1, 8.1\text{Hz}$, ArH), 7.62(3H, m, ArH), 7.84(1H, dd, $J = 2.1, 9.9\text{Hz}$, ArH), 8.36(1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$, ArH), 9.78(1H, bt, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.14(1H, s, OH)。

[1344] MS(ESI $^-$) m/z 481 ($\text{M}[\text{Cl}^{35}]-1$)

[1345] 实施例 26.3 :7-(1,1-二氧化-[1,2]噻嗪烷-2-基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1346]



[1347] 在实施例 26.1 中描述的程序用来提供期望的化合物。

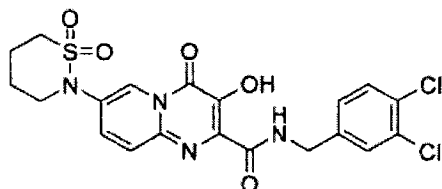
[1348] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) : δ 12.32 (1H, s, OH), 9.72 (1H, t, $J = 6.3\text{Hz}$, NH), 8.60 (1H, s, Ar-CH), 7.71 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, Ar-CH), 7.56 (1H, d, $J = 9.6\text{Hz}$, Ar-CH), 7.43 (2H, m, Ar-CH), 7.18 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-CH), 7.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$, Ar-CH), 4.51 (2H, d, $J = 6.3\text{Hz}$, NHCH_2), 3.77 (2H, m, CH_2N), 3.42 (2H, m, CH_2S), 2.18 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.86 (2H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$)。

[1349] MS (ESI $^+$) m/z 447 (M+1)

[1350] HPLC_{方法7} 96.1% / 12.0 分钟

[1351] 实施例 26.4 : 7-(1,1-二氧化代-[1,2]噻嗪烷-2-基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1352]



[1353] 在实施例 26.1 中描述的程序用来提供期望的化合物。

[1354] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) δ 1.84 (2H, bm, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.18 (2H, bm, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.40 (2H, bm, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 3.74 (2H, bm, 环状 $-(\text{SO}_2)-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 4.50 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.50 (1H, dd, $J = 1.8, 8.2\text{Hz}$, ArH), 7.58 (3H, m, ArH), 7.69 (1H, dd, $J = 2.4, 9.9\text{Hz}$, ArH), 8.58 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$, ArH), 9.76 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.16 (1H, s, OH)。

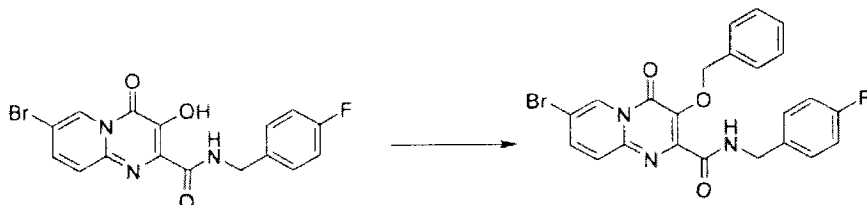
[1355] MS (API $^+$) m/z 497 (M[Cl^{35}]+1)

[1356] HPLC_{方法7} 92.0% / 13.2 分钟

[1357] 实施例 26.5 : 3-羟基-4-氧代-7-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1358] 实施例 26.5.1 : 3-羟基-4-氧代-7-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1359]



[1360] 使来自实施例 6 的产物在实施例 8.1 中描述的条件下反应, 以提供期望的产物。

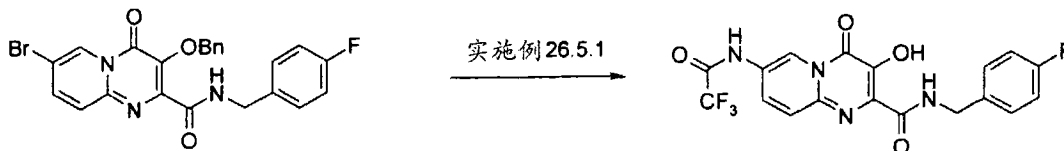
[1361] ^1H NMR (300MHz, D6-DMSO) 4.43 (2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$, NHCH_2), 5.15 (2H, s, CH_2O),

7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz, ArH), 7.28-7.51 (7H, m, ArH), 7.69 (1H, d, J = 9.5 Hz, H9), 8.02 (1H, dd, J = 1.7, 9.6 Hz, H8), 9.02 (1H, d, J = 1.5 Hz, H6), 9.09 (1H, t, J = 5.9 Hz, NHCH₂).

[1362] MS (ESI⁺) m/z 482 (M[Br⁷⁹]+1), 484 (M[Br⁸¹]+1)

[1363] 实施例 26.5.2: 3-羟基-4-氧代-7-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 4-氟-苄基酰胺的制备

[1364]



[1365] 在实施例 26.1.3 中描述的条件下并利用三氟乙酰胺,使来自实施例 26.5.1 的产物反应,以提供期望的化合物 (22mg, 31%)。

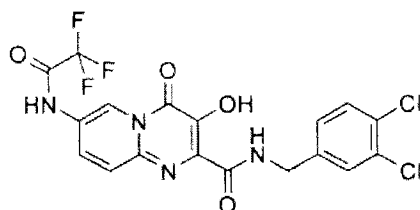
[1366] ¹H NMR (300 MHz, D₆-DMSO) δ 4.49 (2H, d, J = 6.0 Hz, -NH-CH₂-), 7.15 (2H, m, ArH), 7.42 (2H, m, ArH), 7.57 (1H, d, J = 9.6 Hz, ArH), 7.83 (1H, d, J = 9.6 Hz, ArH), 9.36 (1H, dd, J = 1.8 Hz, ArH), 9.72 (1H, bt, 0 = C-NH-CH₂), 11.96 (1H, s, OH)

[1367] MS (ESI⁺) m/z 423 (M-1)

[1368] HPLC_{方法7} 96.7% / 12.4 分钟

[1369] 实施例 26.6: 3-羟基-4-氧代-7-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-2-羧酸 3,4-二氯-苄基酰胺的制备

[1370]



[1371] 在实施例 26.5 中描述的程序用来提供期望的化合物。

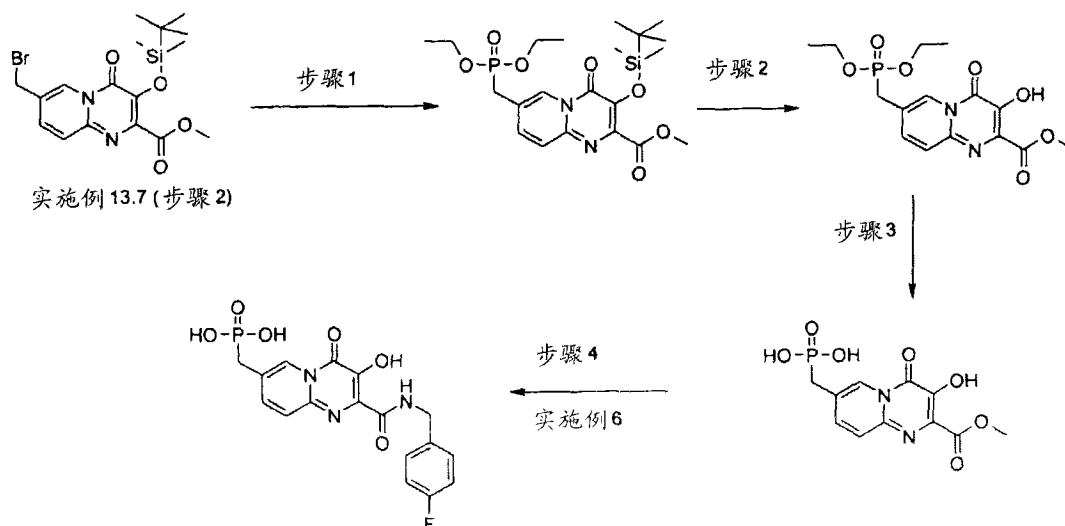
[1372] ¹H NMR ((300 MHz, D₆-DMSO) δ 4.49 (2H, bd, J = 6.6 Hz, -(C=O)NHCH₂-), 7.34 (1H, m, ArH), 7.60 (3H, m, ArH), 7.89 (1H, dd, J = 2.4, 9.9 Hz, ArH), 9.37 (1H, d, J = 2.1 Hz, ArH), 9.75 (1H, bt, -(O=C)NHCH₂-), 12.14 (1H, s, OH). MS (ESI⁺) m/z 423 (M-1)

[1373] MS (ESI⁻) m/z 473 (M[Cl³⁵]-1)

[1374] HPLC_{方法7} 82.0% / 13.7 分钟

[1375] 实施例 27.1: [2-(4-氟-苄基氨基甲酰基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-α]嘧啶-7-基甲基]-磷酸的制备

[1376]



[1377] 步骤 1 : (利用来自实施例 13.7 (步骤 2) 的产物)

[1378] 向在甲苯 (10ml) 中的来自实施例 13.7 (步骤 2) 的产物 (347mg, 0.81mmol) 的搅拌溶液中加入亚磷酸三乙酯 (268mg, 1.62mmol)。在回流下加热混合物 4 小时, 其后在真空下浓缩至干燥。对残留物进行柱层析 (二氯甲烷 / 甲醇 30 : 1) 以提供期望的化合物 (373mg, 95%)。

[1379] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.33 (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H), 3.15 (d, $J = 21.4\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 3H), 4.04-4.16 (m, 4H), 7.55-7.68 (m, 2H), 8.75 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H)

[1380] MS (ESI⁺) m/z 507 (M+23)

[1381] 步骤 2 :

[1382] 在室温下搅拌在甲醇 (5mL) 中的来自步骤 1 的产物 (115mg, 0.24mmol) 和对甲苯磺酸 (5mg, 0.024mmol) 的混合物过夜。在真空下浓缩溶液以定量给出粗产物, 其直接用于下一步骤。

[1383] 步骤 3 :

[1384] 将来自步骤 2 的粗产物溶解在乙腈 (4mL) 中, 并冷却 (冰 / 水浴) 搅拌溶液。滴加三甲基碘硅烷 (191mg, 0.97mmol) 并在 2 小时以后, 将溶液加热至室温, 然后搅拌过夜。用甲醇骤冷反应混合物然后在真空下浓缩。向所得到的残留物中加入乙腈 (4mL) 并 (超) 声处理混合物 5 分钟。通过过滤收集所得到的固体, 用乙腈洗涤并在真空下干燥, 以提供期望的产物 (62mg, 87%)。

[1385] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 3.36 (d, 重叠, 2H), 4.08 (s, 3H), 7.94 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 8.95 (s, 1H)

[1386] MS (ESI⁻) m/z 313 (M-1)

[1387] 步骤 4 :

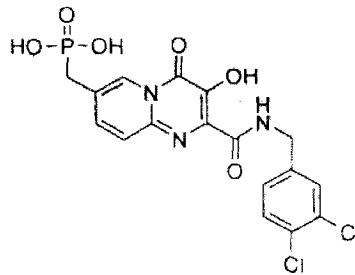
[1388] 在实施例 6 中描述的程序用来提供目标化合物。

[1389] ^1H NMR (300MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ 3.07 (2H, d, $J = 20.7\text{Hz}$, $-\text{PCH}_2\text{Ph}-$), 4.49 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 7.15 (2H, m, ArH), 7.50 (4H, m, H7, H8 和 $2\times\text{ArH}$), 8.58 (1H, s, H6), 9.74 (1H, bs, $-(\text{O}=\text{C})\text{NHCH}_2-$), 12.15 (1H, bs, OH)

[1390] MS (ESI⁻) m/z 406 (M-1)

[1391] 实施例 27.2:[2-(3,4-二氯-苄基氨基甲酰基)-3-羟基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2- α]嘧啶-7-基甲基]-磷酸的制备

[1392]



[1393] 在实施例 27.1 中描述的程序用来提供期望的化合物。

[1394] ^1H NMR(300MHz, D6-DMSO) δ 2.97(2H, d, J = 21.3Hz, PCH_2), 4.49(1H, d, J = 5.4Hz, CH_2NH), 7.49(5H, m, H8, H9 和 $2 \times \text{ArH}$), 8.58(1H, bs, H6), 9.75(1H, bs, CH_2NH), 11.8(1H, bs, OH)

[1395] MS(ESI $^-$)m/z 456(M[Cl^{35}]-1)

[1396] 实施例 28 生物测定

[1397] 利用以下测定技术,可以测试本发明的化合物的生物活性:

[1398] 实施例 28.13' 加工/链转移联合测定:

[1399] 可以使用与发表的(Ovenden et al. *Phytochemistry*. 2004Dec ;65(24) :3255-9.) 类似的联合 3' -加工/链转移测定程序。该测定可以适用于 96 孔平板格式(形式)。简单地说,待测试的 400ng 化合物用 30nM 底物 DNA 加以温育,其包括退火 U5 LTR 序列寡核苷酸,该寡核苷酸标记有异羟洋地黄毒甙元(DIG ;5' -ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGG GTC-DIG-3')或生物素(5' -生物素-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT-3'),使得每种底物在相反链上具有 DIG 或生物标记。在 37 $^\circ\text{C}$ 下进行反应 2 小时,将由 3' 加工和链转移活性产生的产物结合于链霉亲和素平板并利用抗 DIG-碱性磷酸酶共轭物和磷酸对硝基苯酯底物加以检测。

[1400] 实施例 28.2 链转移特异性测定:

[1401] 链转移特异性测定具有与 3' 加工/链转移联合测定类似的格式(形式),不同之处在于它使用了生物素化底物,其表示预加工的 LTR 末端(5' -生物素-GACCCTTTTAGTCAG TGTGGAAAATCTCTAGCA-3')。

[1402] 在 10mM Tris-Cl pH8.0、100mM NaCl、2mM EDTA(终浓度为 30 μM) 中退火寡核苷酸 5' -生物素-GACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATC TCTAGCA-3' 以及 5'-ACTGCTAGAGATTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-Dig-3'。

[1403] 每个反应(40 μl) 包含在反应缓冲液中的 30nM 底物 DNA 和 400ng 整合酶,其中反应缓冲液包含 20mM Tris-Cl pH7.5、25mM NaCl、5mM MnCl_2 、5mM MgCl_2 、5mM B-ME、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ BSA、0.05% (v/v) 吐温-20。

[1404] 以 1/10 最终反应容积将化合物加入到 DMSO 中。

[1405] 在 37 $^\circ\text{C}$ 下温育反应 2 小时,接着添加 60 μl 调节缓冲液,其包含 33mM Tris-Cl pH 7.5、664mM NaCl、16.6mM EDTA、0.166mg/mL 经(超)声处理的鲑鱼精子 DNA。

[1406] 然后将样品转移至链霉亲和素涂层平板,并在室温下使酶反应的产物结合 1 小

时。

[1407] 用 30mM NaOH、200mM NaCl、1mM EDTA 洗涤平板 3×5 分钟,然后用洗涤物 (wash) 2 : 10mM Tris-Cl pH8.0、6mM EDTA、0.1mg/mL 核酸酶游离 BSA 洗涤 3×5 分钟。

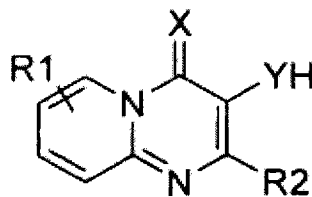
[1408] 然后将洗涤物 2 缓冲液中稀释 1/2000 的抗异羟洋地黄毒甙元 - 磷酸酶 Fab (Roche, 0.1U/mL) 加入到每个孔中并在 37℃ 下温育平板 1 小时。

[1409] 用 TBS-吐温 -20 (0.1%) 洗涤平板 3 次,然后用 TBS 洗涤两次,接着添加 100 μ l 底物 (在 0.1M Tris 中的 1mg/mL 磷酸对硝基苯酯, pH 9.8) 并温育平板直到显现足够的颜色。

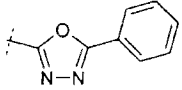
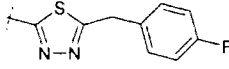
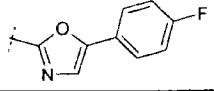
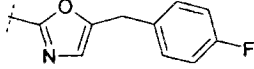
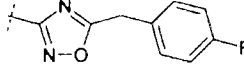
[1410] 实施例 28. 3HIV 复制的抑制

[1411] 以 50,000 个细胞 / 50 μ l / 孔将细胞接种到 96 孔微量滴定板中,并在包含 2 μ g/mL 多聚季胺盐 (RF-10/2) 的 RF-10 中。将化合物制备成在 RF-10/2 中的 4x 终浓度,并将 30 μ L 加入到细胞中。将病毒 (在包含 1600pfu 的 RF-10/2 中的 40 μ L) 加入到每个孔中或 40 μ L RF-10/2, 用于阴性对照以及用于测定化合物细胞毒性。在 24 小时以后,将另外的 90 μ L 介质或包含 1x 化合物的介质加入到每个孔中。在感染后第 4 天,从每个孔除去 100 μ L 的介质,并用有或没有化合物的 100 μ l 的新鲜介质替换。48 小时以后,收获上清液并确定细胞外 p24 的水平。以 1/10,000 稀释上清液并利用 Vironostika p24 测定试剂盒测定 p24 水平。计算 EC₅₀ 作为抑制 HIV p24 生产至没有药物对照的 50% 所需要的浓度。

[1412]



[1413]

| X | Y | R1 | R2 | IC ₅₀ | EC ₅₀ | CC50 (μ M) |
|---|---|------|---|------------------|------------------|--------------------|
| O | O | 7-Br | CONHCH ₂ (4F-Ph) | ++ | +++ | + |
| O | O | 7-Me | CONHCH ₂ (4F-Ph) | ++ | | NT |
| O | O | 7-Me | CONHCH ₂ (3,4- ClPh) | +++ | +++ | + |
| O | O | 7-Me | CONHCH ₂ (3,4- ClPh) | NT | +++ | + |
| O | O | 7-Me | CONHCH ₂ (4F-Ph) | NT | +++ | + |
| O | O | 7-Me |  | + | NT | NT |
| O | O | 7-Me |  | +++ | NT | NT |
| O | O | 7-Me |  | + | NT | NT |
| O | O | 7-Me |  | +++ | NT | NT |
| O | O | 7-Me |  | +++ | NT | NT |

[1414] N/A 不适用

[1415] NT 没有测试。

[1416] +++ 表示 0.001 μ M 至 1 μ M 之间的值

[1417] ++ 表示 1 μ M 至 10 μ M 之间的值

[1418] + 表示大于 1 μ M 的值

[1419] 实施例 28.4 相对于野生型和突变 (Q148K) HIV 整合酶的活性的比较

[1420] 实施例 28.4.1 链转移测定：

[1421] 使用了类似于发表的 (Ovenden et al. *Phytochemistry*. 2004 Dec ;65(24) : 3255-9.) 的链转移测定程序。简单地说,将 400ng 酶 (野生型或耐药突变型) 与待测试化合物混合并用 30nM 底物 DNA 加以温育。底物 DNA 用来模拟 HIV DNA 末端,其已经历 3' 末端加工,并且包括退火的 U5LTR 序列寡核苷酸,标记有异羟洋地黄毒甙元 (DIG ;5' -ACTGCT AGAGATTTTCCACACTGACTAAAAGGGTC-DIG-3') 或生物素 (5' -生物素 -GACCCTTTTAGTCAGTGTG GAAAATCTCTAGCA-3'),使得每种底物在相反链上具有 DIG 或生物标记。在 37°C 下进行反应 1 小时。由链转移活性产生的产物结合于链霉亲和素平板并利用抗 DIG- 碱性磷酸酶耦合物 (或结合物) 和磷酸对硝基苯酯底物加以检测。

[1422] 图 1 作为一个实例示出了所选化合物相对于野生型整合酶和包含 Q148K 突变的整合酶的链转移测定结果。

[1423] 实施例 28.4.2 突变酶 (变种酶)：

[1424] 在包含大多数 HIV-1gag 和 pol 序列的穿梭载体 (pGEM) 内利用定位诱变来突变

HIV 整合酶,以产生整合酶序列,其已公布为将抗性赋予公布的整合酶抑制剂。这些突变包括但不限于诸如 Q148K 的突变。然后对整合酶编码区进行 PCR 并克隆到细菌表达载体中。期望突变的具体引入通过序列分析来证实。蛋白质被表达,纯化并用于链转移测定。

[1425] 在整个说明书中,单字“包括”、或诸如“包含”的变形是指包括所陈述的要素、整数或步骤,或多个要素、多个整数或多个步骤的组,但并不排除任何其他要素、整数或步骤,或多个要素、多个整数或多个步骤的组。

[1426] 在本说明书中提及的所有出版物以引用方式结合于本文。其已包括在本说明书中的文献、法令、材料、装置、制品等的任何讨论仅仅是为了提供本发明的背景。它不应视为承认任何或所有这些事 项形成现有技术基础的一部分或在与本发明有关的领域中的常见的一般知识,如它在本申请的每一项的优先权日期以前在澳大利亚或其他地方存在一样。

[1427] 本领域技术人员应当明了,在不偏离如概括描述的本发明的精神或范围的情况下,可以对本发明进行许多变化和 / 或改进,如在具体实施方式中所示出的。因此,本发明的实施方式在所有方面应被看作是说明性的而不是限制性的。

[1428] 参考文献

[1429] Tisler, M. and Zupet, R., *Organic Preparations and Procedures International*, 22(4), 1990, 532-534.

[1430] Vompe A. F. & Turitsyna N. F., *J. Gen. Chem. of the USSR*, 1957, 27, 3318-3325. Martinez-Barrasa V., Delgado F., Burgos C., Garcia-Navio J. L., Izquierdo M. L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 2000, 56, 2481-2490.

[1431] Carceller R., Garcia-Navio J. L., Izquierdo M. L., Alvarez-Builla J., Fajardo M., Gomez-Sal P. & Gago F., *Tetrahedron*, 1994, 50 (17), 4995-5012.

[1432] Burgos C., Delgado F., Garcia-Navio J. L., Izaquierdo M. L. & Alvarez-Builla J., *Tetrahedron*, 1995, 51 (31), 8649-8654.

[1433] de la Rosa R., Martinez-Barrasa V., Burgos C. & Alvarez-Builla J., *Tet. Let.*, 2000, 41, 5837-5840.

[1434] Behrman E. J., Kiser R. L., Garas W. F., Behrman E. C. & Pitt B. M., *J. Chem. Res. (M)*, 1995, 1051-1063.

| 链转移测定结果 | | 18/06/2007 测定 1 | | 20/06/2007 测定 2 | | 平均值 | SD | |
|---------|----------|---|-------|---|------|-----|-------|-------|
| | | IC50(μM) %@100 μM | | IC50(μM) %@100 μM | | | | |
| P1 | AVX15504 | | 0.5 | 86 | 1 | 94 | 0.73 | 0.31 |
| 野生型 | AVX15504 | | 0.42 | 89 | 1 | 95 | | |
| | AVX15507 | | 0.3 | 90 | 0.6 | 95 | 0.52 | 0.16 |
| | AVX15507 | | 0.68 | 90 | 0.49 | 95 | | |
| | AVX15567 | | 0.18 | 94 | 0.2 | 96 | 0.15 | 0.05 |
| | AVX15567 | | 0.11 | 93 | 0.1 | 96 | | |
| | AVX15670 | | 5 | 93 | 0.9 | 88 | 2.55 | 1.94 |
| | AVX15670 | | 3.2 | 94 | 1.1 | 89 | | |
| | AVX14713 | | 0.065 | 94 | 0.16 | 92 | 0.10 | 0.04 |
| | AVX14713 | | 0.07 | 93 | 0.11 | 93 | | |
| | AM839 | | 4 | 97 | 1.6 | 97 | 1.97 | 1.43 |
| | AM839 | | 1.6 | 98 | 0.66 | 97 | | |
| P2 | AVX15504 | | 1.4 | 77 | 5 | 74 | 3.63 | 2.22 |
| Q148K | AVX15504 | | 2.1 | 75 | 6 | 75 | | |
| | AVX15507 | | 0.1 | 84 | 0.8 | 84 | 0.44 | 0.34 |
| | AVX15507 | | 0.22 | 82 | 0.65 | 87 | | |
| | AVX15567 | | 0.009 | 85 | 0.08 | 88 | 0.04 | 0.03 |
| | AVX15567 | | 0.01 | 87 | 0.05 | 88 | | |
| | AVX15670 | | 4.3 | 69 | 23 | 60 | 13.65 | 10.80 |
| | AVX15670 | | 4.3 | 70 | 23 | 59 | | |
| | AVX14713 | | 0.1 | 90 | 1 | 88 | 0.50 | 0.42 |
| | AVX14713 | | 0.2 | 90 | 0.69 | 87 | | |
| | AM839 | | 10 | 72 | 38 | 52 | 17.00 | 14.09 |
| | AM839 | | 8 | 76 | 12 | 77 | | |
| | AVX14713 | | 80 | 84 | 20 | 86 | | |
| | AVX14713 | | 290 | 66 | 400 | 70 | | |

图 1