

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880009460.3

[51] Int. Cl.

C07D 233/70 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 3 月 3 日

[11] 公开号 CN 101663281A

[22] 申请日 2008.3.20

[21] 申请号 200880009460.3

[30] 优先权

[32] 2007.3.23 [33] US [31] 60/896,707

[86] 国际申请 PCT/US2008/003783 2008.3.20

[87] 国际公布 WO2008/118379 英 2008.10.2

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.23

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 迈克尔·索蒂里奥斯·马拉马斯

艾伯特·琼·罗比肖

亚历山大·迈克尔·波特

盖·米谢勒·莫里斯

威廉·罗纳德·索尔维比莱 金智寅

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

权利要求书 31 页 说明书 139 页 序列表 1 页

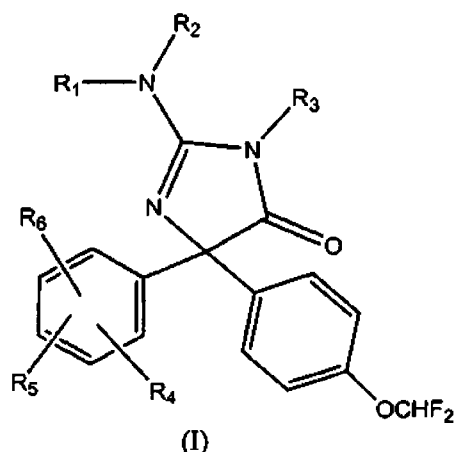
[54] 发明名称

抑制 β -分泌酶的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑啉酮化合物

[57] 摘要

本发明提供用于抑制 β -分泌酶(BACE)以及治疗 β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结的化合物和方法。

1、一种式 I 化合物，



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_1 与 R_2 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_3 是 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、环烷基或杂环烷基，或者在与相邻碳原子连接时 R_4 和 R_5 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-至 7 元环；

n 为 0、1 或 2；

R_7 和 R_{17} 各自独立地为 H、 NR_8R_9 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

R_8 和 R_9 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基，或者 R_8 和 R_9 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_{11} 、 R_{14} 和 R_{16} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或芳基；

R_{10} 和 R_{15} 各自独立地为 H 或任选地经取代的烷基；并且

R_{12} 和 R_{13} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、芳基或环烷基，或者 R_{12} 和 R_{13} 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

或其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐；前提是所述化合物并非选自以下组成的群组：

- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈；
- (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基})

苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)

苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(3-((2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-((2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈;

4-(3-((2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)丁腈;

2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-

酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基苯甲酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟乙氧基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧-1-基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-羟基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基-环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸乙酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯;

2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟丁-3-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

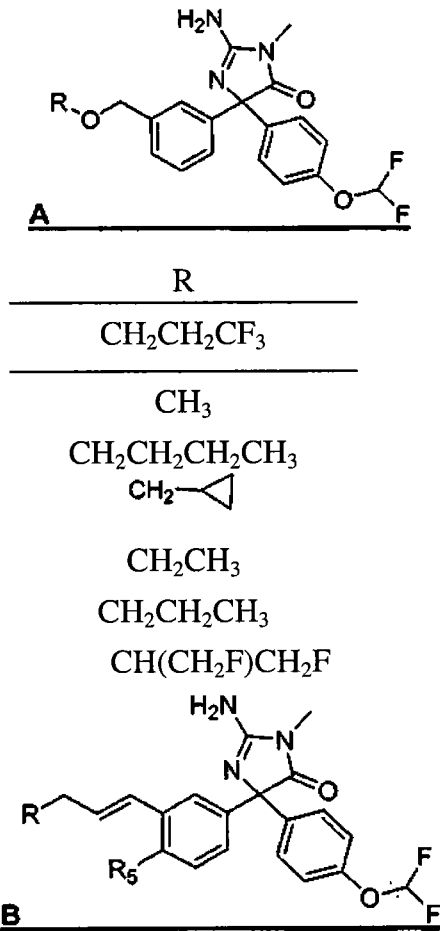
N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-羟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢

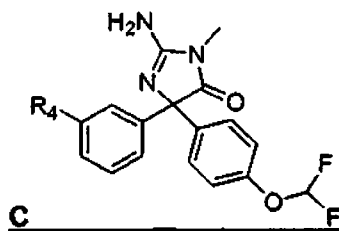
-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

并且前提是所述化合物并非如以下各表(A-H)中任一者所示:



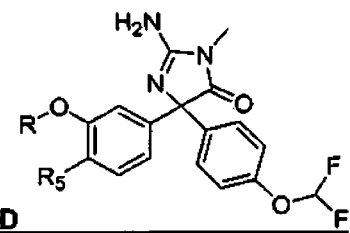
R	R5
CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
OCH ₃	H
CH ₂ OCH ₃	H
CH ₂ OH	H
CH ₂ F	H
CH ₂ CH ₂ F	H
CH ₂ F	F
CHF ₂	H

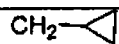


R4

CH₂CH₂F

COCH₂CH₂CH₂CH₂F

COCH₂CH₂CH₂F


R


R5

H

CH₂CH₂CH₂CF₃

H

CH₂CHF₂

H

CH₂CH₂CH₂CH₂F

H

CH₂CH₂CH₂OC₆H₅

H

CH₂CH₂CH₂CN

H

CH₂CH₂CHF₂

F

H₂C≡CH₃

F

CH₂CH₂CH₂CH₂F

F

CH₂CHF₂

F

CH₂CH₂CH=CH₂

H

CH₂CH₂CH=CH₂

F

CH₂CH₂CH₂CH=CH₂

H

®-CH₂(CH₃)CH₂CH=CH₂

H

(S)-CH₂(CH₃)CH₂CH=CH₂

H

CH₂=CHCH₂(CH₃)CH₂

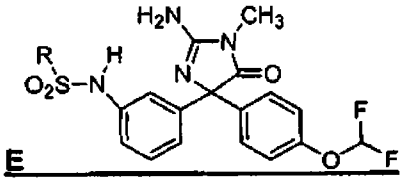
H

CH₃C(=CH₂)CH₂CH₂

H

CH₂=CHCH₂

H



R

3,4-二氟苯基

3-甲氧基苯基

3-氯苯基

正丙基

3-氰基苯基

3-(三氟甲氧基)苯基

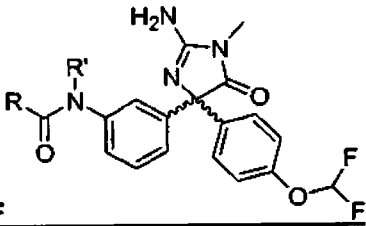
3-吡啶基

4-氰基苯基

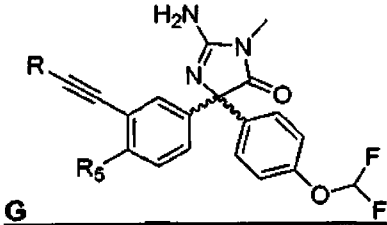
2-噻吩基

苄基

3,5-二氟苯基



手性	R	R'
--	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	CH ₃
4-R	CH ₂ OCH ₃	H
4-S	CH ₂ OCH ₃	H

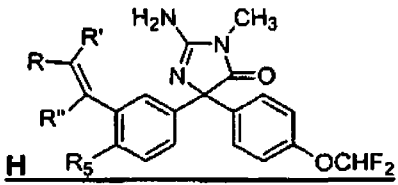


手性	R	R5
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H

--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	H
5-R	CH_2CH_3	H
5-S	CH_2CH_3	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	F
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	F
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	F
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H
--	CH_2OCH_3	H
5-S	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H
5-R	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	$\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$	H
--	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H
--	CH_2CH_3	H
--	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H
--	环丙基	H
--	环己基	H
--	环戊基甲基	H
--	环己基甲基	H
5-S	CH_2OCH_3	H
5-R	CH_2OCH_3	H

--	CH ₂ OCH ₃	F
--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F
--	CH ₂ OH	H
--	(S)-CH(OH)CH ₃	H
--	(R)-CH(OH)CH ₃	H
--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H
--	1-羟基环戊基	H
-	1-羟基环己基	H
--	C(OH)(CH ₃) ₂	H
--	C(OH)(CH ₃)CH ₂ CH ₃	H
--	H	H
--	(S)-CH(OH)C ₆ H ₅	H
5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-S	CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₃	F
--	CH ₃	H
5-R	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-S	(S)-CH(OH)CH ₃	H
5-R	CH ₃	H
5-S	CH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H

或

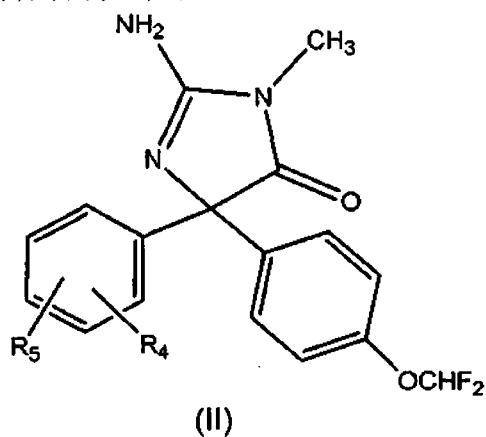


R	R'	R''	R5
CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	F
H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	F
H	H	CH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	H	H	H
C_6H_5	H	H	H
2,4-二氟苯基	H	H	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$	H	H	H
³			
H	H	C_6H_5	H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	H	H

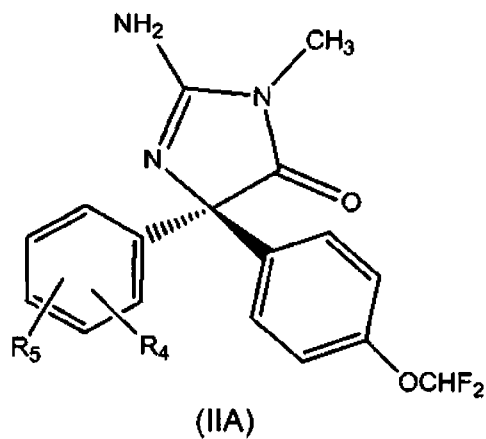
。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其具有式 II 的结构



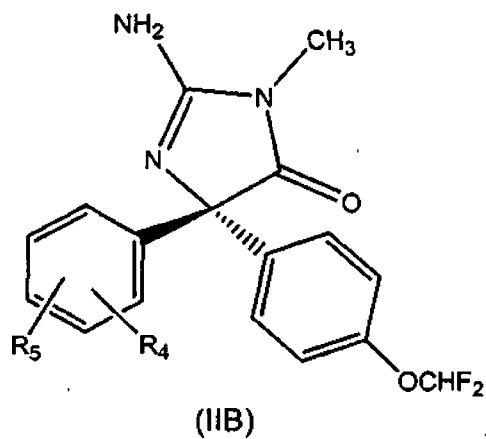
其中， R_4 和 R_5 中仅一者可为氢。

3、如权利要求 2 所述的化合物，其具有式 IIA 的结构

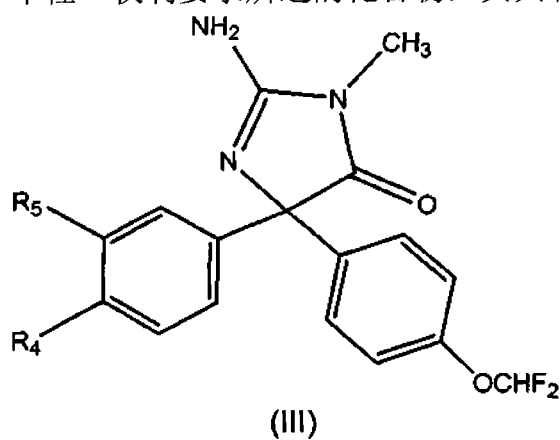


。

4、如权利要求 2 所述的化合物，其具有式 IIB 的结构

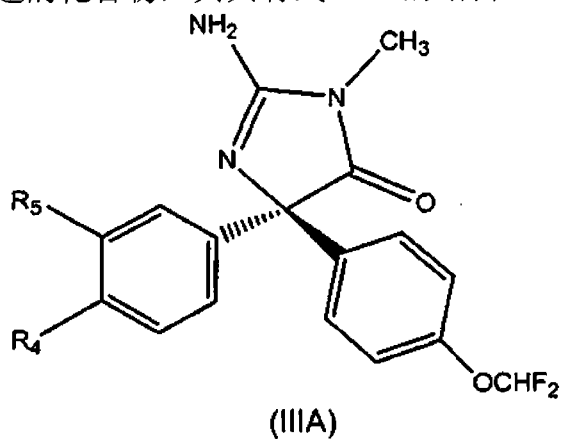


5、如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其具有式 III 的结构

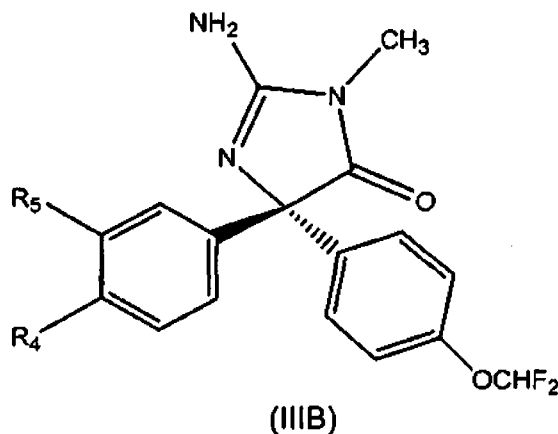


其中， R_4 和 R_5 中仅一者可为氢。

6、如权利要求 5 所述的化合物，其具有式 IIIA 的结构



7、如权利要求 5 所述的化合物，其具有式 IIIB 的结构



8、如前述权利要求中任一权利要求所述的化合物，其中：

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为经环烷基取代的烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为经环丙基取代的烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为任选地经取代的烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烷基；或者

R_4 为氟并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} ，其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 NHR_{19} ，其中 R_{19} 为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、烯基或芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 NHR_{19} ，其中 R_{19} 为经杂芳基取代的烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基烷基、烯基、芳基或杂芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的卤代烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的环烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的杂芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的含有一个 O 杂原子的杂芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为任选地经取代的含有一个 S 杂原子的杂芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$ ，其中 R_{20} 为稠合至芳基的杂芳基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为 $CH_2NR_{21}R_{22}$ ，其中 R_{21} 和 R_{22} 独立地为 H 或任选地经取代的烷基，或 R_{21} 和 R_{22} 可连同其所连接的 N 原子一起形成任选地经取代的 5 元环；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为各自任选地经取代的烯基或卤代烯基；或者

R_4 为氟并且 R_5 为任选地经取代的烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的卤代烯基；或者

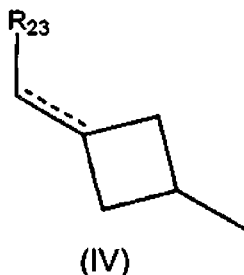
R_4 为 H 并且 R_5 为经环烷基取代的卤代烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为经环丙基取代的卤代烯基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为经环丙基取代的卤代烯基，其中所述卤代烯基含有一个氟原子；

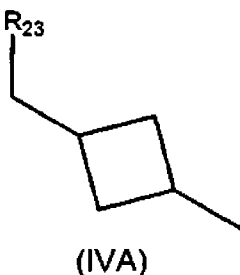
或者

R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 IV 基团



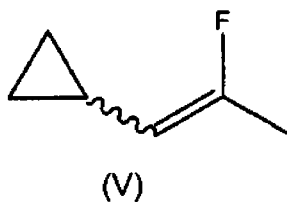
其中虚线表示任选的双键，并且 R_{23} 为各自任选地经取代的卤代烷基或烷氧基烷基或 CO_2R_{24} ，其中 R_{24} 为烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 IVA 基团



其中 R_{23} 为卤代烷基；或者

R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 V 基团



其中双键可具有顺式或反式构型；或者

R_4 和 R_5 连接相邻碳原子并且与其所连接的原子一起形成任选地经取代的含有一个 O 杂原子的 5-至 7 元环；或者

R_4 和 R_5 连接相邻碳原子并且与其所连接的原子一起形成任选地经取代的含有一个 O 杂原子的 5 元环；或者

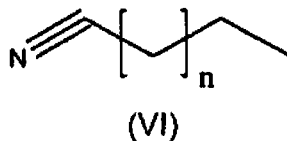
R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的环烷基；或者

R_4 为 OR_{25} ，其中 R_{25} 为任选地经取代的卤代烷基并且 R_5 为 H；

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、

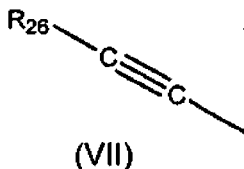
卤代烯基或炔基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为任选地经取代的式 VI 基团



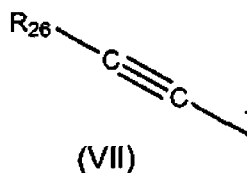
其中 n 为 1-4 的整数；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VII 基团



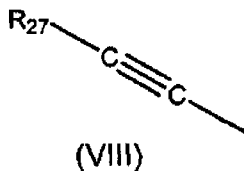
其中 R_{26} 为任选地经取代的环烷基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VII 基团



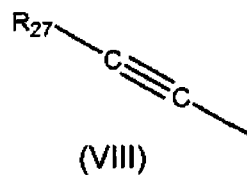
其中 R_{26} 为任选地经取代的环丙基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



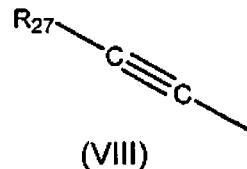
其中 R_{27} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基或烷氧基烷基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



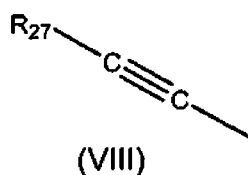
其中 R_{27} 为任选地经取代的烷基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



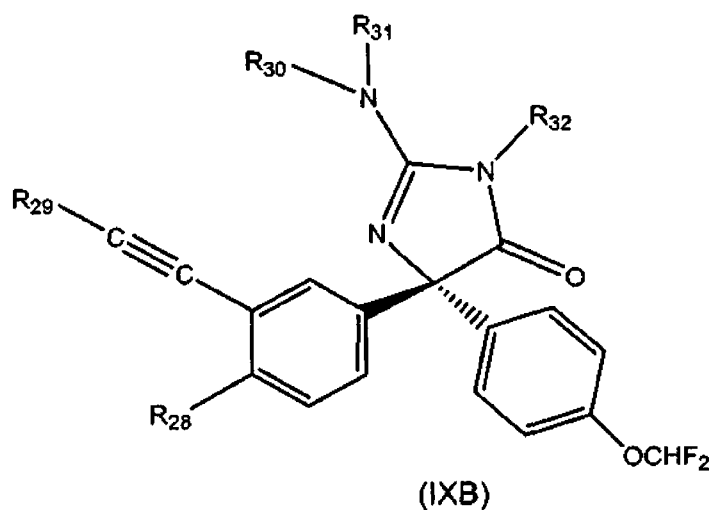
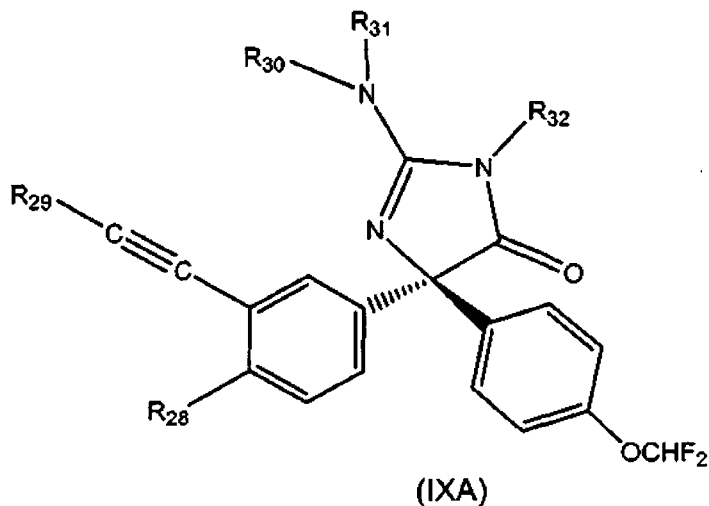
其中 R_{27} 为任选地经取代的卤代烷基；或者

R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



其中 R_{27} 为任选地经取代的烷氧基烷基；或者
 R_4 为任选地经取代的烷氧基烷基并且 R_5 为 CN。

9、一种式 IXA、IXB 化合物或其混合物，



其中

R_{28} 为 H 或卤素；

R_{29} 是各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基或环烷基；

R_{30} 和 R_{31} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_{30} 与 R_{31} 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；并且

R_{32} 是 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。

10、如权利要求 9 所述的化合物，其中 R_{28} 为卤素并且 R_{29} 为任选地经取代的环烷基。

11、如权利要求 9 或权利要求 10 所述的化合物，其中 R_{28} 为氟。

12、如权利要求 9 至 11 中任一权利要求所述的化合物，其中所述环烷基是具有 3-5 个碳原子的单环部分。

13、如权利要求 9 至 12 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地为 H 或烷基。

14、如权利要求 13 所述的化合物，其中 R_{30} 和 R_{31} 同时为 H 并且 R_{32} 为烷基。

15、如权利要求 9 所述的化合物，其中 R_{28} 为 H 并且 R_{29} 为任选地经取代的环烷基。

16、如权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 H。

17、如权利要求 1 至 8 和 16 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_3 为 C_1 - C_4 烷基。

18、如权利要求 1 至 8 和 16 至 17 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素、 COR_7 、 OR_{14} 、或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基或环烷基。

19、如权利要求 1 至 8 和 16 至 18 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_3 为甲基。

20、如先前权利要求中任一权利要求所述的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 H 并且 R_3 为甲基。

21、如权利要求 1 至 8 和 16 至 20 中任一权利要求所述的化合物，其中 R_4 为 H、 COR_7 、 OR_{14} 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基或环烷基；并且 R_4 位于苯环的 3 位上。

22、如先前权利要求中任一权利要求所述的化合物，其中 R_5 和 R_6 各自独立地为

H 或卤素。

23、如权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下组成的群组：

(E)-2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(Z)-2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-氨基-4-(3-环丙基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙基氨基)-甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(乙基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮；

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯；

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯；

2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-邻甲苯基-3,5-二氢-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮；

5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苄腈；

4-{5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-氟-苯基}-丁腈;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[4-氟-3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

5-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

5-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(戊-4-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(4R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(2-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(3-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-4-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸乙酯;

[3-(3-{2-氨基-4[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羟基亚乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-苯胺基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(异丙基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(乙基氨基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙基氨基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(丁基氨基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(吡咯烷-1-基)甲基]苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5,5-双[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基)甲基]氨基)甲基]苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-环丙基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-

甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-乙氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1R)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-氨基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-氯丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-甲基丁酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲基丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丙烷甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁烷甲酰胺;

(2E)-N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁-2-烯酰胺;

N-(3-(2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺;

(2E)-N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-苯基丙烯酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-糠酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-(苄基氧基)乙酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙基氨基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(异丁基氨基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(异丙基氨基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环戊基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环己基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(2E)-丁-2-烯-1-基氨基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丁基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-呋喃基甲基)氨基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)苯甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氯乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-溴噻吩-2-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)噻吩-2-甲酰胺;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-[(Z)-2-环丙基-1-氟乙基]苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-[(E)-2-环丙基-1-氟乙基]苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-[(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]苯基)戊腈;

5-(3-[(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]苯基)戊腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

4-(5-[2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-氟苯基)丁腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-甲基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-[2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基苄腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基戊-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟-1-甲基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(R,E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1R)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(3-甲基丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-5-[3-(烯丙氧基)苯基]-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-异丙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 和

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 或者

其互变异构体; 或者

其医药上可接受的盐。

24、如权利要求1所述的化合物, 其选自由以下组成的群组:

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-吗啉-4-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-炔-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-呋喃基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二

氢-4H-咪唑-4-酮;

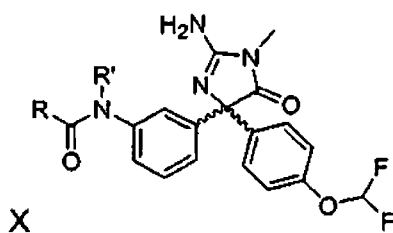
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 和

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 或者

其互变异构体; 或者

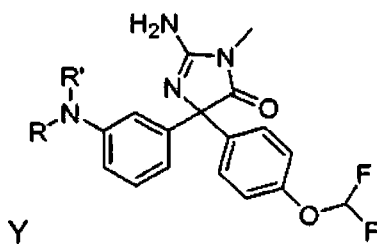
其医药上可接受的盐。

25、如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物如以下各表 (X 或 Y) 中的一者所示:



手性	R	R'
--	CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CF ₃	H
--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH(CH ₃) ₂	H
--	环丙基	H
--	环丁基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	(CH ₃) ₂ C=CH	H
--	PhCH=CH	H
--	呋喃-2-基	H
--	PhCH ₂ OCH ₂	H
--	Ph	H
--	Cl ₃ C	H
--	1-Ph-5-CF ₃ -吡唑-4-基	H

--	1-(4-Cl-Ph)-5-CF ₃ -吡唑 -4-基	H
--	3-溴-噻吩-2-基	H
--	苯并呋喃-3-基	H
--	苯并呋喃-5-基	H
--	噻吩-2-基	H

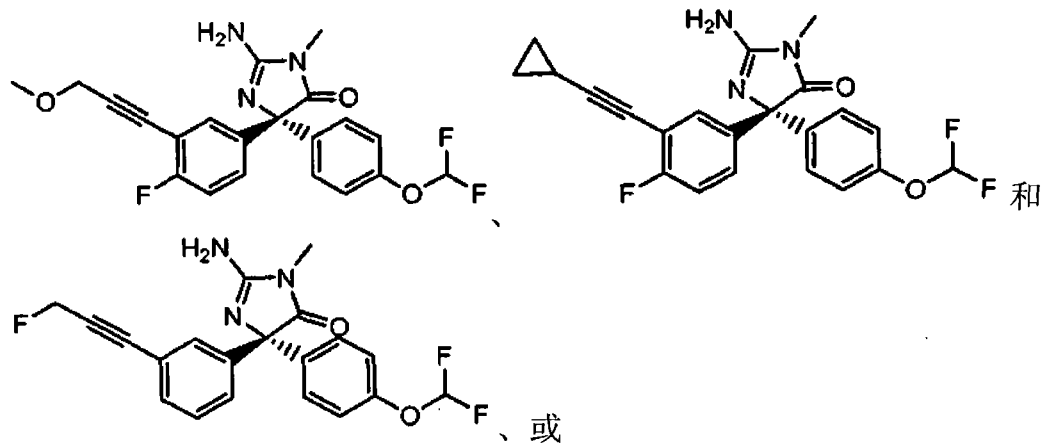


手性	R	R'
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H
--	异丙基	H
--	环戊基	H
--	环己基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	环丁基	H
--	呋喃-2-基-CH ₂	H

或

其互变异构体；或者
其医药上可接受的盐。

26、如权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下组成的群组：



其互变异构体；或者

其医药上可接受的盐。

27、一种治疗有需要的患者的与过度 BACE 活性相关的疾病或病症的方法，其包含向所述患者提供治疗有效量的如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物。

28、如权利要求 27 所述的方法，其中所述疾病或病症选自由以下组成的群组：阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、认知损伤、唐氏综合症(Down's Syndrome)、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、和神经变性病症。

29、如权利要求 27 所述的方法，其中所述疾病或病症的特征在于产生 β -淀粉样沉积或神经原纤维缠结。

30、一种调节 BACE 活性的方法，其包含使其受体接触有效量的如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物。

31、一种治疗有需要的患者的阿兹海默氏症的方法，其包含向所述患者提供有效量的如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物。

32、一种医药组合物，其包含医药上可接受的载剂和有效量的如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物。

33、如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物，其用于治疗与过度 BACE 活性相关的病症。

34、如权利要求 33 所述的化合物，其中所述疾病或病症选自由以下组成的群组：阿兹海默氏症、认知损伤、唐氏综合症、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、和神经变性病症。

35、如权利要求 33 所述的化合物，其中所述疾病或病症的特征在于产生 β -淀粉样沉积或神经原纤维缠结。

36、如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物，其用于调节 BACE 的活性，所述调节包含使 BACE 受体接触有效量的如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物。

37、如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物，其用于治疗阿兹海默氏

症。

38、一种如权利要求 1 至 26 中任一权利要求所述的化合物的用途，其用于制造供治疗与过度 BACE 活性相关的病症的药物。

抑制 β -分泌酶的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑啉酮化合物

技术领域

本发明涉及 β -分泌酶抑制剂氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑啉酮化合物、含有这些衍生物的组合物和试剂盒、和其制备方法、以及预防和治疗与 β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结相关的疾病或病症的用途，所述疾病或病症包括阿兹海默氏症(Alzheimer's disease)、第 21 对染色体三体症(Trisomy 21) (唐氏综合症(Down's Syndrome))、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(HCHWA-D)、和其它神经变性病。

背景技术

β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结是与阿兹海默氏症(AD)相关的两个主要病理特征。在临床上，AD 的特征在于记忆、认知、推理、判断、和定向能力的缺失。随着疾病的发展，运动、感知和语言能力也受到影响，直至发生多个认知机能的整体性损伤。这些认知缺失是逐渐发生的，但通常会在 4-12 年内导致严重损伤并最终导致死亡。

淀粉样斑和淀粉样血管病变也是患有第 21 对染色体三体症(唐氏综合症)、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(HCHWA-D)、和其它神经变性病患者的患者脑部的特征。神经原纤维缠结也发生在其它神经变性病中，包括痴呆症诱发的病症(瓦尔盖塞(Varghese, J.)等人，药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry), 2003, 46, 4625-4630)。

β -淀粉样沉积主要是 $A\beta$ 肽的聚集体， $A\beta$ 肽又是淀粉样前体蛋白(APP)的蛋白酶解产物。更具体来说，通过一或多种 γ -分泌酶在 C 末端裂解 APP 和通过 β -分泌酶(BACE)在 N 末端裂解 APP 获得的 $A\beta$ 肽也称作天冬氨酰蛋白酶，其为 β -淀粉样蛋白形成途径的一部分。

BACE 活性与自 APP 生成 $A\beta$ 肽直接相关(辛哈(Sinha)等人，自然(Nature), 1999, 402, 537-540)，并且各种研究逐渐表明，对 BACE 的抑制可抑制 $A\beta$ 肽的产生(罗伯兹(Roberds, S. L.)等人，人类分子遗传学(Human Molecular Genetics), 2001, 10, 1317-1324)。

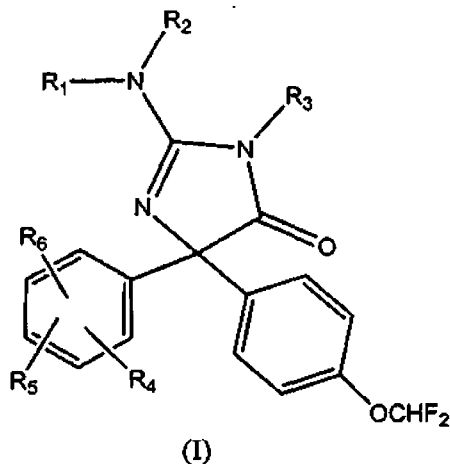
因此，本发明的目的是提供治疗、预防或改善患者中特征为高 β -淀粉样沉积或高 β -淀粉样蛋白含量的疾病或病症的方法、作为 β -分泌酶的抑制剂并且可在所述治疗、预防或改善中用作治疗药剂的组合物和化合物。

本发明的特征为所提供化合物也可用于进一步研究和阐明 β -分泌酶。

通过下文所述的详细说明可以更清楚地了解本发明的这些和其它目的和特征。

发明内容

在一个方面中，本发明提供式 I 化合物



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_1 与 R_2 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_3 是 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、环烷基或杂环烷基，或者在与相邻碳原子连接时 R_4 和 R_5 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-至 7 元环；

R_7 和 R_{17} 各自独立地为 H、 NR_8R_9 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

R_8 和 R_9 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基，或者 R_8 和 R_9 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_{11} 、 R_{14} 和 R_{16} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或芳基；

R_{10} 和 R_{15} 各自独立地为 H 或任选地经取代的烷基；并且

R_{12} 和 R_{13} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、芳基或环烷基，或者 R_{12} 和 R_{13} 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；或者

其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。在一更具体实施例中，化合物为实例 2-141 之一。

本发明也涉及这些化合物中任一者治疗 β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结的用途。所述化合物尤其可用于治疗阿兹海默氏症、认知损伤、唐氏综合症、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、变性型痴呆症、或其它神经变性病症。

附图说明

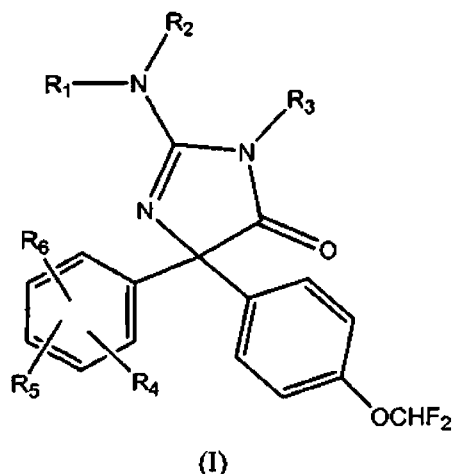
无

具体实施方式

阿兹海默氏症(AD)是脑部主要变性型疾病，其在临床上表现为记忆、认知、推理、判断和情绪稳定性的进行性缺失，并且逐渐导致显著精神衰退和死亡。AD 的确切病因尚未得知，但越来越多的证据表明，淀粉样蛋白 β 肽(A- β)在疾病的发病机制中具有关键作用。(申克(D. B. Schenk); 韦迪尔(R. E. Rydel)等人, 药物化学杂志, 1995, 21,4141 和塞克(D. J. Selkoe), 生理学评论(Physiology Review), 2001. 81, 741)。患有 AD 的患者表现特征性神经病理标志，例如在验尸时在脑中检测到神经炎症斑块（并且在 β -淀粉样血管病中，沉积于脑血管中）以及神经原纤维缠结。A- β 是 AD 脑中神经炎症斑块的主要组份。此外， β -淀粉样沉积和血管 β -淀粉样血管病也是患有以下疾病的个体的特征：唐氏综合症(Downs Syndrome)、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血和其它神经变性病症以及痴呆症诱导病症。淀粉样前体蛋白(APP)的过度表达、APP 至 A- β 的裂解改变或患者脑中 A- β 清除率的降低可提高脑中 A- β 溶解性或纤维状形式的含量。 β -位点 APP 裂解酶 BACE1 也称作迈普素(memapsin)-2 或 Asp-2，是在 1999 年确定（瓦瑟(R. Vassar)、班尼特(B. D. Bennett)等人, 自然, 1999, 402, 537)。BACE1 是膜结合天冬氨酸蛋白酶，其具有 β -分泌酶的所有已知功能特性和特征。人们认真地寻找 BACE1 或 β -分泌酶的低分子量、非肽、非底物相关抑制剂来帮助研究 β -分泌酶并将其用作潜在治疗药剂。

令人惊讶地，现已发现本发明化合物可表现对 β -分泌酶的抑制和对 BACE1 的选择性抑制。有利地，所述化合物可用作在患者中治疗、预防或改善特征为高 β -淀粉样沉积或高 β -淀粉样蛋白含量的疾病或病症的有效治疗药剂。

因此，在一个方面中，本发明提供式 I 化合物



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，或者 R_1 与 R_2 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_3 是 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 COR_7 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 OR_{14} 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 SO_nR_{17} 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烯基、卤代烯基、炔基、环烷基或杂环烷基，或者在与相邻碳原子连接时 R_4 和 R_5 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 5-至 7 元环；

R_7 和 R_{17} 各自独立地为 H、 NR_8R_9 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

R_8 和 R_9 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基，或者 R_8 和 R_9 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；

R_{11} 、 R_{14} 和 R_{16} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基或芳基；

R_{10} 和 R_{15} 各自独立地为 H 或任选地经取代的烷基；并且

R_{12} 和 R_{13} 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、烯基、芳基或环烷基，或者 R_{12} 和 R_{13} 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环；或者

其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

在本发明另一方面中，化合物如以下各式中所述：I、II、IIA、IIB、III、IV、IVA、V、VI、VII、VIM、IXA 或 IXB，前提是所述化合物并非以下化合物中的任一者：

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈;
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;
N-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;
N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

基)-2-甲氧基乙酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁腈;

2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基苯甲酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟乙氧基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢

-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-羟基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基-环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸乙酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯;

2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟-甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

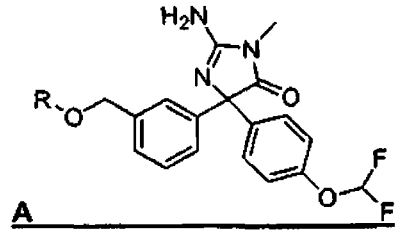
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟丁-3-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-羟基戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

并且前提是所述化合物并非如以下各表(A-H)中任一者所示:



R

CH₂CH₂CF₃

CH₃

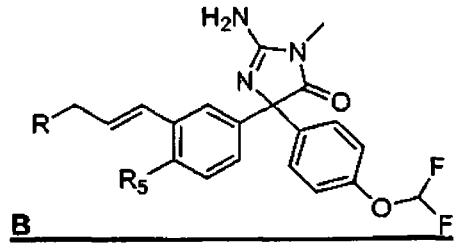
CH₂CH₂CH₂CH₃

CH₂—

CH₂CH₃

CH₂CH₂CH₃

CH(CH₂F)CH₂F



<u>R</u>	<u>R5</u>
----------	-----------

CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
--	---

OCH ₃	H
------------------	---

CH ₂ OCH ₃	H
----------------------------------	---

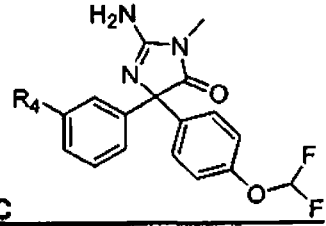
CH ₂ OH	H
--------------------	---

CH ₂ F	H
-------------------	---

CH ₂ CH ₂ F	H
-----------------------------------	---

CH ₂ F	F
-------------------	---

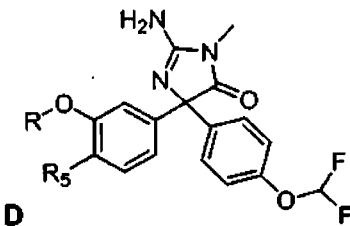
CHF ₂	H
------------------	---



R4

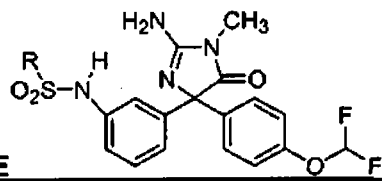
CH₂CH₂F

$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$
 $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$



D

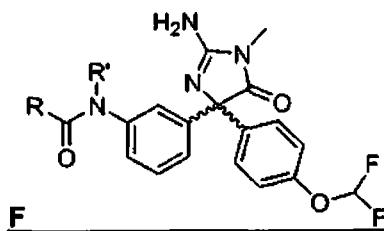
R	5	R
CH_2 - 		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$		H
CH_2CHF_2		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_5$		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$		F
$\text{H}_2\text{C}\equiv\text{CH}_3$		F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$		F
CH_2CHF_2		F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		H
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		F
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		H
(R)- $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		H
CH_2		
(S)- $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$		H
CH_2		
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2$		H
R		R5
$\text{CH}_3\text{C}(=\text{CH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2$		H
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2$		H



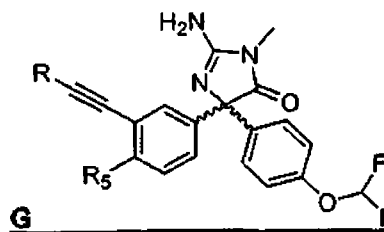
E

R

3,4-二氟苯基
 3-甲氧基苯基
 3-氯苯基
 正丙基
 3-氰基苯基
 3-(三氟甲氧基)苯基
 3-吡啶基
 4-氰基苯基
 2-噻吩基
 苄基
 3,5-二氟苯基



手性	R	R'
--	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	CH ₃
4-R	CH ₂ OCH ₃	H
4-S	CH ₂ OCH ₃	H

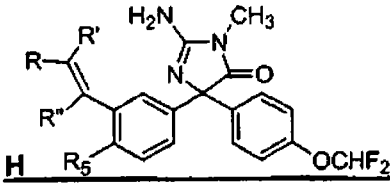


手性	R	R5
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH ₂ Cl	H
5-R	CH ₂ CH ₃	H

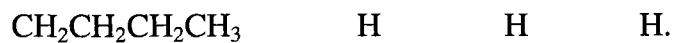
5-S	CH ₂ CH ₃	H
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H
5-R	CH ₂ CH ₂ OH	H
5-S	CH ₂ CH ₂ OH	H
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	H
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	F
5-S	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F
5-R	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	F
--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	H
5-S	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ F	H
--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H
--	CH(OH)CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH(OH)CH ₃	H
--	CH(CH ₃) ₂	H
--	CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	环丙基	H
--	环己基	H
--	环戊基甲基	H
--	环己基甲基	H
5-S	CH ₂ OCH ₃	H
5-R	CH ₂ OCH ₃	H
--	CH ₂ OCH ₃	F
--	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	F
--	CH ₂ OH	H
--	(S)-CH(OH)CH ₃	H
--	(R)-CH(OH)CH ₃	H
--	CH(OH)CH(CH ₃) ₂	H

--	1-羟基环戊基	H
--	1-羟基环己基	H
--	$C(OH)(CH_3)_2$	H
--	$C(OH)(CH_3)CH_2CH_3$	H
--	H	H
--	(S)- $CH(OH)C_6H_5$	H
5-S	$CH_2CH_2OCH_3$	H
5-R	$CH_2CH_2OCH_3$	H
5-S	CH_2OCH_3	H
5-R	CH_2OCH_3	H
--	CH_3	F
--	CH_3	H
5-R	(S)- $CH(OH)CH_3$	H
5-S	(S)- $CH(OH)CH_3$	H
5-R	CH_3	H
5-S	CH_3	H
5-R	$CH_2CH_2CH_2OH$	H

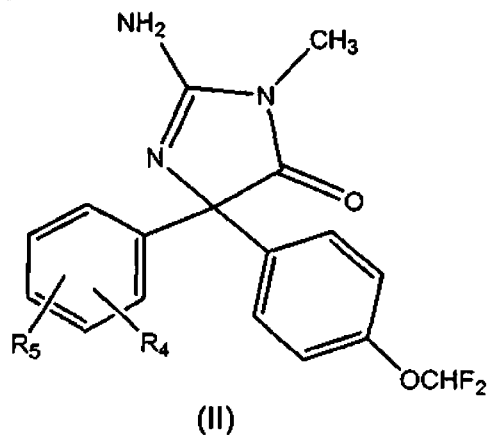
或者



R	R'	R''	R5
CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	F
H	H	H	H
CH ₃	CH ₃	H	F
H	H	CH ₃	H
CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	H	H	H
C ₆ H ₅	H	H	H
2,4-二氟苯基	H	H	H
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH	H	H	H
3			
H	H	C ₆ H ₅	H



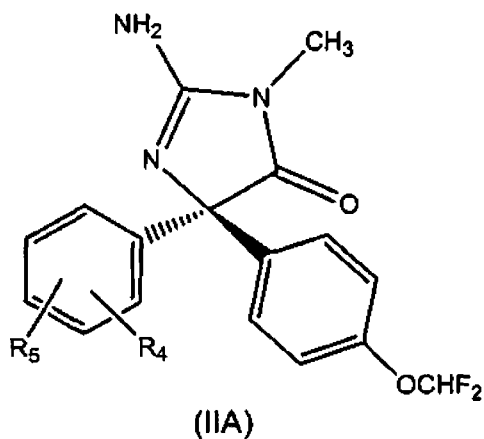
在另一方面中，本发明提供式 II 化合物



其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义，前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢；或者其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

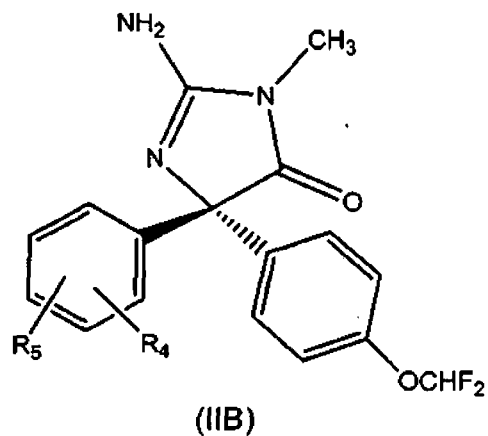
在某些实施例中，式 II 化合物为式 IIA 化合物



其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义，前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢；或其互变异构体或其医药上可接受的盐。

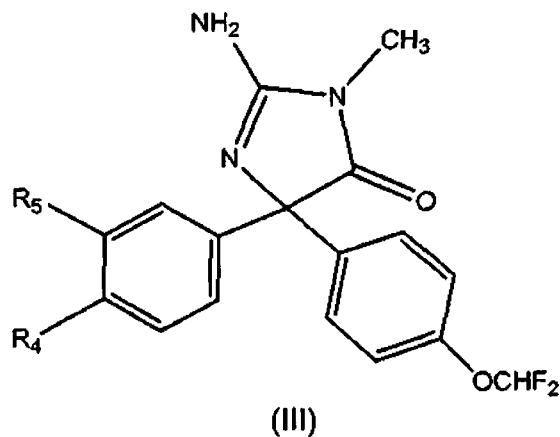
在其它实施例中，式 II 化合物为式 IIB 化合物



其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义, 前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢; 或者其互变异构体或其医药上可接受的盐。

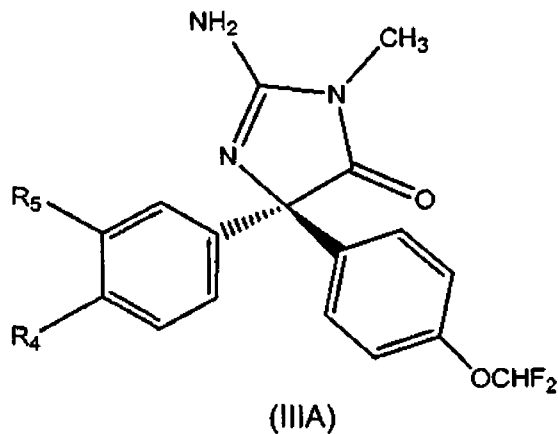
在另一方面中, 本发明提供式 III 化合物



其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义, 前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢; 或者其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

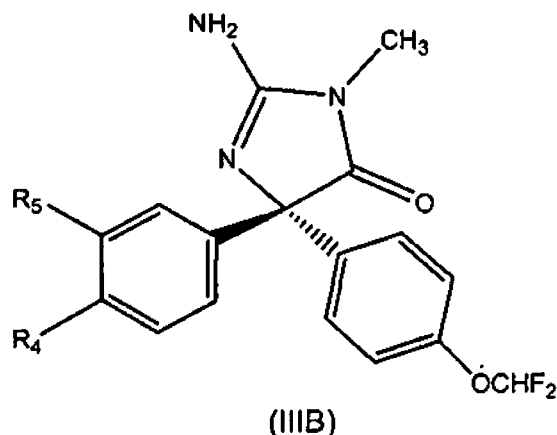
在某些实施例中, 式 III 化合物为式 IIIA 化合物



其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义, 前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢; 或其互变异构体或其医药上可接受的盐。

在其它实施例中, 式 III 化合物为式 IIIB 化合物



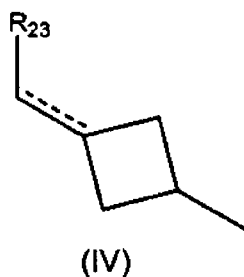
其中

R_4 和 R_5 如上文关于 I 所定义, 前提是 R_4 和 R_5 中仅有一者可为氢; 或者其互变异构体或其医药上可接受的盐。

在另一方面中, 本发明提供具有以下各式的化合物: I、II、IIA、IIB、III、IIIA 和/或 IIIB, 其互变异构体和其医药上可接受的盐, 其中:

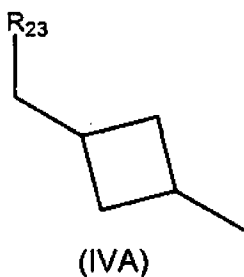
- (1) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烯基或卤代烯基;
- (2) R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为经环烷基取代的烷基;
- (3) R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为经环丙基取代的烷基;
- (4) R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为任选地经取代的烯基;
- (5) R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烷基;
- (6) R_4 为氟并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烷基;
- (7) R_4 为 H 并且 R_5 为 OR_{18} , 其中 R_{18} 为任选地经取代的卤代烯基;
- (8) R_4 为 H 并且 R_5 为 NHR_{19} , 其中 R_{19} 为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、烯基或芳基;
- (9) R_4 为 H 并且 R_5 为 NHR_{19} , 其中 R_{19} 为经杂芳基取代的烷基;
- (10) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基烷基、烯基、芳基或杂芳基;
- (11) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为任选地经取代的烷基;
- (12) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为任选地经取代的卤代烷基;
- (13) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为任选地经取代的环烷基;
- (14) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为任选地经取代的杂芳基;
- (15) R_4 为 H 并且 R_5 为 $NHCOR_{20}$, 其中 R_{20} 为任选地经取代的含有一个 O 杂原子的杂芳基;

- (16) R_4 为 H 并且 R_5 为 NHCOR_{20} , 其中 R_{20} 为任选地经取代的含有一个 S 杂原子的杂芳基;
- (17) R_4 为 H 并且 R_5 为 NHCOR_{20} , 其中 R_{20} 为与芳基稠合的杂芳基;
- (18) R_4 为 H 并且 R_5 为 $\text{CH}_2\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, 其中 R_{21} 和 R_{22} 独立地为 H 或任选地经取代的烷基, 或者 R_{21} 和 R_{22} 可与其所连接的 N 原子一起形成任选地经取代的 5 元环;
- (19) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为各自任选地经取代的烯基或卤代烯基;
- (20) R_4 为氟并且 R_5 为任选地经取代的烯基;
- (21) R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的卤代烯基;
- (22) R_4 为 H 并且 R_5 为经环烷基取代的卤代烯基;
- (23) R_4 为 H 并且 R_5 为经环丙基取代的卤代烯基;
- (24) R_4 为 H 并且 R_5 为经环丙基取代的卤代烯基, 其中所述卤代烯基含有一个氟原子;
- (25) R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 IV 基团



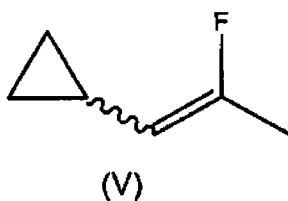
其中虚线表示任选的双键, 并且 R_{23} 为各自任选地经取代的卤代烷基或烷氧基烷基或 CO_2R_{24} , 其中 R_{24} 为烷基;

- (26) R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 IVA 基团



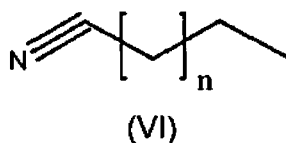
其中 R_{23} 为卤代烷基;

- (27) R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的式 V 基团



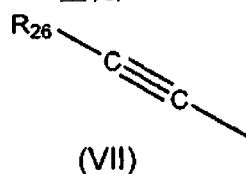
其中双键可具有顺式或反式构型;

- (28) R_4 和 R_5 连接相邻碳原子并且与其所连接的原子一起形成任选地经取代的含有一个 O 杂原子的 5-至 7 元环；
- (29) R_4 和 R_5 连接相邻碳原子并且与其所连接的原子一起形成任选地经取代的含有一个 O 杂原子的 5 元环；
- (30) R_4 为 H 并且 R_5 为任选地经取代的环烷基；
- (31) R_4 为 OR_{25} ，其中 R_{25} 为任选地经取代的卤代烷基并且 R_5 为 H；
- (32) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基、烯基、卤代烯基或炔基；
- (33) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为任选地经取代的式 VI 基团



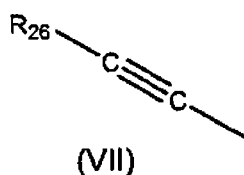
其中 n 为 1-4 的整数；

- (34) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VII 基团



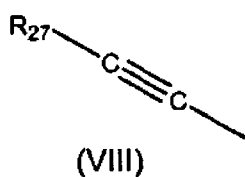
其中 R_{26} 为任选地经取代的环烷基；

- (35) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VII 基团



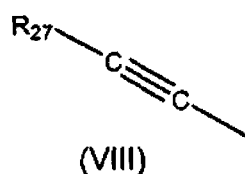
其中 R_{26} 为任选地经取代的环丙基；

- (36) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



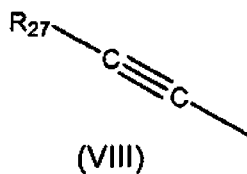
其中 R_{27} 为各自任选地经取代的烷基、卤代烷基或烷氧基烷基；

- (37) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



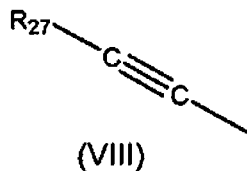
其中 R_{27} 为任选地经取代的烷基；

- (38) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



其中 R_{27} 为任选地经取代的卤代烷基；

(39) R_4 为 H 或氟并且 R_5 为式 VIII 基团



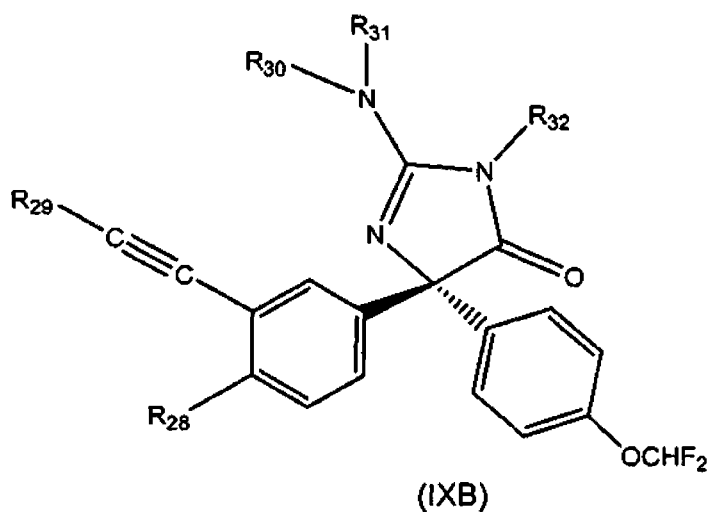
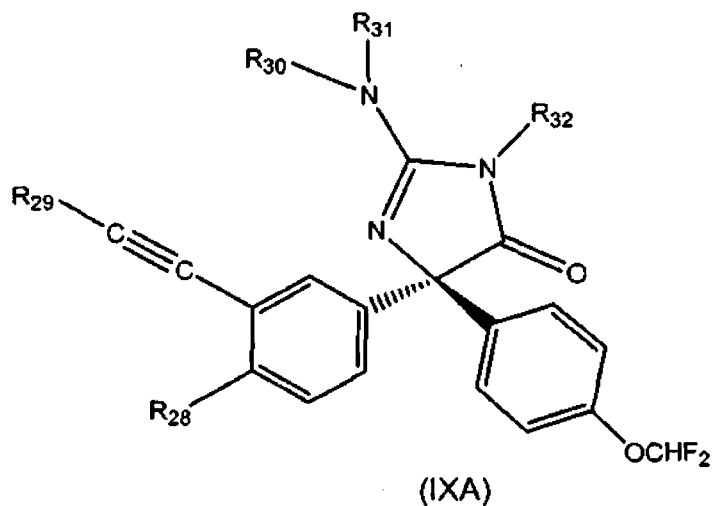
其中 R_{27} 为任选地经取代的烷氧基烷基；或者

(40) R_4 为任选地经取代的烷氧基烷基并且 R_5 为 CN。

在一实施例中，上述化合物具有式 IIA。在另一实施例中，上述化合物具有式 IIIA。

在一实施例中，上述化合物具有式 IIB。在另一实施例中，上述化合物具有式 IIIB。

在另一方面中，本发明提供式 IXA、式 IXB 化合物或其混合物



其中

R₂₈ 为 H 或卤素;

R₂₉ 是各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基烷基或环烷基;

R₃₀ 和 R₃₁ 各自独立地为 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基, 或者 R₃₀ 与 R₃₁ 可连同其所连接的原子一起形成任选地经取代并且任选地含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7 元环; 并且

R₃₂ 是 H 或各自任选地经取代的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在本发明另一方面中, 化合物选自由以下组成的群组:

(E)-2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(Z)-2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

2-氨基-4-(3-环丙基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙基氨基)-甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(乙基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-邻甲苯基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苄腈;

4-{5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-氟-苯基}-丁腈;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[4-氟-3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮;

5-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

5-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(戊-4-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(4R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(2-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(3-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(R)-4-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸乙酯;

[3-(3-{2-氨基-4[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-羟基亚乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-苯胺基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(异丙基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(乙基氨基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙基氨基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(丁基氨基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5,5-双[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)氨基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-环丙基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-乙氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(1R)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-氨基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-氯丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-甲基丁酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲基丙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丙烷甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁烷甲酰胺;

(2E)-N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁-2-烯酰胺;

N-(3-(2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)-3-甲基丁-2-烯酰胺;

(2E)-N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-苯基丙烯酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-糠酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-(苄基氧基)乙酰胺;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙基氨基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(异丁基氨基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(异丙基氨基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环戊基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环己基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-[(2E)-丁-2-烯-1-基氨基]苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丁基氨基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(2-呋喃基甲基)氨基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)苯甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,2,2-三氯乙酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-(4-氯苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-3-溴噻吩-2-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-苯并呋喃-3-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-甲酰胺;

N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)噻吩-2-甲酰胺;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(Z)-2-环丙基-1-氟乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基-1-氟乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

5-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

4-(5-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-2-氟苯基)丁腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-甲基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-2-甲氧基苯腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(氟甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二

氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基戊-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟-1-甲基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(R,E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-{[(1R)-1-甲基丁-3-烯-1-基]氧基}苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2-甲基丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(3-甲基丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-5-[3-(烯丙氧基)苯基]-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-异丙氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 和

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; 或者

其互变异构体; 或者

其医药上可接受的盐。在本发明另一方面中, 化合物选自由以下组成的群组:

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-吗啉-4-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-炔-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-呋喃基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

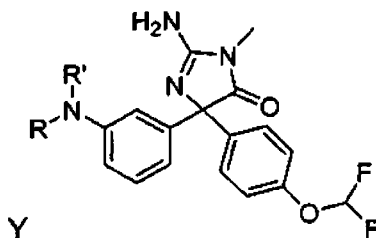
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢

--	3-溴-噻吩-2-基	H
--	苯并呋喃-3-基	H
--	苯并呋喃-5-基	H
--	噻吩-2-基	H



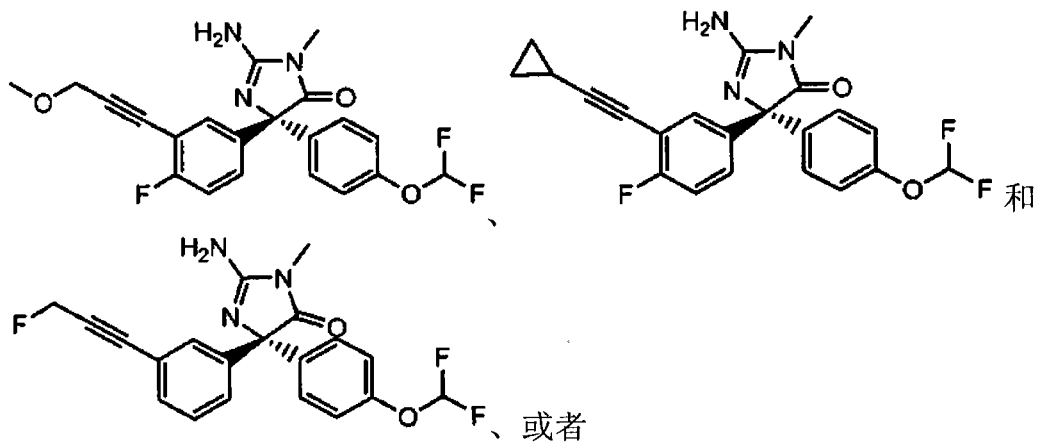
手性	R	R'
--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H
--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H
--	异丙基	H
--	环戊基	H
--	环己基	H
--	CH ₃ CH=CH	H
--	环丁基	H
--	呋喃-2-基-CH ₂	H

或

其互变异构体；或者

其医药上可接受的盐。

在本发明另一方面中，化合物选自由以下组成的群组：



其互变异构体；或者

其医药上可接受的盐。

在一实施例中，提供式 IXA 或式 IXB 化合物，其中 R_{28} 为卤素并且 R_{29} 为任选地经取代的环烷基。在一实施例中， R_{28} 为氟。在某些实施例中，环烷基是具有 3-10 个碳原子的单环部分。在某些实施例中，环烷基是具有 3-5 个碳原子的单环部分。在一实施例中，环烷基是环丙基。在某些实施例中， R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地为 H 或烷基。在一实施例中， R_{30} 和 R_{31} 同时为 H 并且 R_{32} 为烷基，例如甲基。在一实施例中，化合物为式 IXA 化合物。在一实施例中，化合物为式 IXB 化合物。在一实施例中，提供组合物，其包括式 IXA 与式 IXB 化合物的混合物，例如外消旋混合物。

在一实施例中，提供式 IXA 或式 IXB 化合物，其中 R_{28} 为 H 并且 R_{29} 为任选地经取代的环烷基。在一实施例中， R_{28} 为氟。在某些实施例中， R_{29} 处的环烷基是具有 3-10 个碳原子的单环部分。在某些实施例中， R_{29} 处的环烷基是具有 3-5 个碳原子的单环部分。在一实施例中， R_{29} 处的环烷基是环丙基。在某些实施例中， R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地为 H 或烷基。在一实施例中， R_{30} 和 R_{31} 同时为 H 并且 R_{32} 为烷基，例如甲基。在一实施例中，化合物为式 IXA 化合物。在一实施例中，化合物为式 IXB 化合物。

在本文所提供各式中任一式的另一实施例中， R_1 和 R_2 为 H 并且 R_3 是甲基。

在一实施例中，提供式 IXA 或式 IXB 化合物，其中 R_{28} 为卤素并且 R_{29} 为任选地经取代的烷基。在一实施例中， R_{28} 为氟。在某些实施例中， R_{29} 处的烷基是具有 1-12 个碳原子的直链单价饱和烃部分。在其它实施例中， R_{29} 处的烷基是具有 1-12 个碳原子的具支链单价饱和烃部分。例如， R_{29} 处的烷基可为具有 1-5 个碳原子或 1-3 个碳原子的部分。在某些实施例中， R_{29} 处的烷基可为甲基。在某些实施例中， R_{30} 、 R_{31} 和 R_{32} 各自独立地为 H 或烷基。在一实施例中， R_{30} 和 R_{31} 同时为 H 并且 R_{32} 为烷基，例如甲基。在一实施例中，化合物为式 IXA 化合物。在一实施例中，化合物为式 IXB 化合物。

应了解，权利要求书涵盖所有可能的立体异构体和前药。而且，除非另外说明，否则每个烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基都视为任选地经取代。

一个任选地经取代部分可经一或多个取代基取代。任选存在的取代基可为那些在研制医药化合物或修饰所述化合物以改变其结构/活性、持久性、吸收性、稳定性或其它有益特性时通常所用的取代基中的一或多个。所述取代基的具体实例包括卤素原子、硝基、氰基、氰硫基、氰氧基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、芳氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、甲酰基、羰基、烷氧基羰基、羧基、烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基甲酰基、烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、环烷基或杂环烷基，优选为卤素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，其中‘低碳’为 1 至 4 个碳原子。在一实施例中，取代基可选自卤基、氰基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基。除非另有说明，否则通常可存在 0-4 个取代基。当任一前述取代基代表或含有烷基取代基时，其可为直链或具支链并且可含有至多 12 个碳原子、优选地至多 6 个碳原子、更优选地至多 4 个碳原子。具有一或多个可用氢原子的取代

基继而可任选地具有其它独立选择的取代基以达成最多三级取代。例如，术语“任选地经取代的芳基”欲意指芳基中任选的至多四个氢原子经上文所定义的取代基替代（即第一级取代），其中与芳基相连的每个取代基中任选的至多四个氢原子可经上文所定义的取代基替代（即第二级取代），并且第二级取代的每个取代基中任选的至多四个氢原子可经上文所定义的取代基替代（即第三级取代）。

本文所用术语“烷基”包括直链和具支链（除非另有定义）单价饱和烃部分二者，其具有 1-12 个碳原子、优选地 1-6 个碳原子（ C_1 - C_6 烷基），更优选地为具有 1-4 个碳原子的‘低碳’烷基。饱和烃烷基部分的实例包括（但不限于）化学基团，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基；高碳同系物，例如正戊基、正己基和类似基团。烷基可任选地经取代。适宜烷基取代基包括（但不限于）CN、OH、卤素、烯基、炔基、环烷基、苯基、氨甲酰基、羰基、烷氧基或芳氧基。

本文所用术语“卤代烷基”表示具有 1 至 $2n+1$ 个相同或不同卤素原子的 C_nH_{2n+1} 基团。卤代烷基的实例包括 CF_3 、 CH_2Cl 、 C_2H_3BrCl 、 $C_3H_5F_2$ 或类似基团。同样，术语卤代烷氧基表示具有 1 至 $2n+1$ 个相同或不同卤素原子的 OC_nH_{2n+1} 基团。卤代烷基优选为 C_1 - C_6 卤代烷基。

本文所用术语“烷氧基烷基”是指上文所定义经至少一个 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_6 烷氧基取代的烷基。

本文所用术语“烯基”是指直链或具支链烃部分，其含有至少一个双键并且具有 2-12 个碳原子、优选地 2-6 个碳原子（ C_2 - C_6 烯基）、更优选地 2-4 个碳原子。所述烃烯基部分可为单或多不饱和的并且可以 E 或 Z 构型存在。本发明化合物意欲包括所有可能的 E 和 Z 构型。单或多不饱和烃烯基部分的实例包括（但不限于）化学基团，例如乙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、和高碳同系物、异构体或类似物。优选烯基为 C_2 - C_6 烯基。

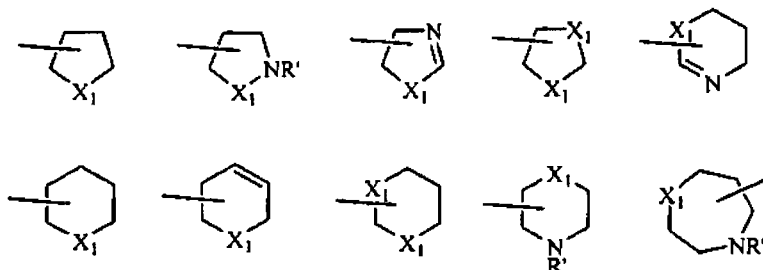
本文所用术语“卤代烯基”表示上文所定义经一或多个相同或不同卤素原子取代的烯基。

本文所用术语“炔基”是指具有一或多个碳-碳三键的烷基。炔基优选地含有 2 至 6 个碳原子（ C_2 - C_6 炔基）。炔基的实例包括（但不限于）乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、和诸如此类。在某些实施例中，炔基可经至多四个上述取代基取代。优选炔基为 C_2 - C_6 炔基。

本文所用术语“环烷基”是指具有 3 至 10 个碳原子（ C_3 - C_{10} 环烷基）的单环、双环、三环、稠环、桥联、或螺环饱和碳环部分。环烷基部分的任一适宜环位置都可以与指定化学结构共价连接。环烷基部分的实例包括（但不限于）诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降茛基、金刚烷基、螺[4.5]癸基等化学基团、或同系物、异构体、或类似基团。

本文所用术语“杂环烷基”表示 5-至 7 元环烷基环系统，其含有 1、2 或 3 个选

自 N、O 或 S 的相同或不同杂原子并且任选地含有一个双键。涵盖于本文所命名术语中的杂环烷基环系统的实例是下列各环，其中 X_1 为 NR' 、O 或 S 并且 R' 为 H 或如上文所定义的可选取代基。



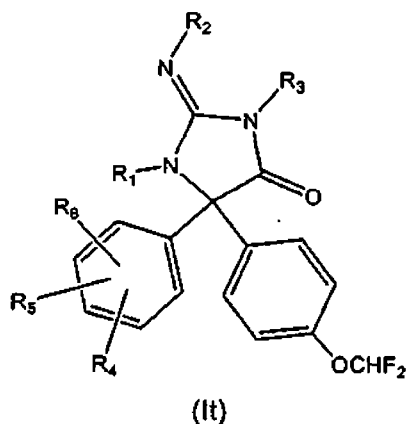
本文所用术语“芳基”表示具有至多 20 个碳原子（例如 6-20 个碳原子）的芳香族碳环部分，其可为单一环（单环）或者稠合在一起或共价连接的多个环（双环，至多三个环）。芳基部分的实例包括（但不限于）诸如以下等化学基团：苯基、1-萘基、2-萘基、二氢萘基、四氢萘基、联苯基、蒽基、菲基、芴基、二氢茛基、亚联苯基、二氢茛基、亚二氢茛基（acenaphthylenyl）和类似基团。在某些实施例中，“芳基”可经 1-5 个取代基取代。优选芳基为 C_6 - C_{10} 芳基。

本文所用术语“杂芳基”表示具有（例如）5-20 个环原子的芳香族杂环系统，其可为单一环（单环）或者稠合在一起或共价连接的多环（双环，至多三环）。优选地，杂芳基为 5-至 6 元环。所述环可含有 1 个至 4 个选自氮、氧、或硫的杂原子，其中氮或硫原子任选地发生氧化，或者氮原子任选地发生季铵化。杂芳基部分的实例包括（但不限于）杂环，例如呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1H-四唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、苯并噁唑、苯并异噁唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻蒽、苯并咪唑、吲哚、喹啉、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹噁啉、嘌呤、蝶啶、9H-吡唑、 α -吡啶、或类似物。

本文所用术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

可利用业内认可的方法将本发明化合物转化为盐，尤其医药上可接受的盐。与碱形成的适宜盐为（例如）金属盐，例如碱金属或碱土金属盐（例如钠、钾或镁盐）；或者与氨或有机胺形成的盐，例如，吗啉、硫吗啉、哌啶、吡咯烷、单-、二-、三-低碳烷基胺（例如乙基-叔丁基-、二乙基-、二异丙基-、三乙基-、三丁基-或二甲基丙胺），或者单-、二-、或三羟基低碳烷基胺（例如单-、二-或三乙醇胺）。此外可形成内盐。本文也包括虽然不适用于医药应用但可用于（例如）分离或纯化游离化合物或其医药上可接受的盐的盐类。本文所用术语“医药上可接受的盐”是指当本发明化合物含有碱性部分时衍生自诸如以下等有机酸和无机酸的盐：乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、羧磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和已知可接受的类似酸。当本发明化合物含有羧酸根或酚部分、或能形成碱加成盐的类似部分时，也可自有机碱和无机碱形成盐，优选为碱金属盐，例如钠、锂或钾盐。

本发明化合物可以一或多种互变异构体形式存在。所属领域技术人员可了解，本发明化合物也可以互变异构体 It 形式存在，如下文所示关于式 I 化合物的互变异构体 It。



互变异构体通常以相互平衡的状态存在。由于这些互变异构体可在环境和生理条件下相互转化，因此其可提供相同的可用生物学效应。本发明包括所述互变异构体的混合物以及单独互变异构体，例如式 I、It、IIAt、IIBt 化合物和类似物。

本发明化合物可含有不对称碳原子，并且某些本发明化合物可含有一或多个不对称中心并且因此可产生光学异构体和非对映异构体。尽管本文中某些化学式未显示立体化学，但本发明包括所述光学异构体和非对映异构体；以及外消旋和经解析、对映异构纯的 R 和 S 立体异构体；以及 R 与 S 立体异构体和其医药上可接受的盐的其它混合物。当立体异构体为优选时，在某些实施例中可提供实质上不含相应对映异构体的立体异构体。因此，实质上不含相应对映异构体的对映异构体是指通过分离技术分开或分离或者制备的不含相应对映异构体的化合物。本文所用“实质上不含”意指所述化合物中一种立体异构体占极大部分，优选地小于约 50%，更优选地小于约 75%，并且甚至更优选地小于约 90%。

优选式 I 化合物是那些 R_1 和 R_2 为 H 的化合物。另一类优选化合物是那些 R_3 为 C_1 - C_4 烷基的式 I 化合物。同样优选的是那些 R_4 、 R_5 和 R_6 各自独立地为 H、卤素、 COR_7 、 OR_{14} 、或者各自任选地经取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基或环烷基的式 I 化合物。

更优选的本发明化合物是那些 R_1 和 R_2 为 H 并且 R_3 为甲基的式 I 化合物。另一类更优选的本发明化合物是那些具有以下情形式 I 化合物：其中 R_4 为 H、 COR_7 、 OR_{14} 或烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基或环烷基，所述基团各自任选地经取代；并且 R_5 和 R_6 各自独立地为 H 或卤素。在一实施例中， R_4 任选地经一或多个选自以下的基团取代：烯基、炔基、卤基、羟基、烷氧基或环烷基。在另一实施例中， R_4 位于苯环的 3 位上。

另一类更优选的本发明化合物是那些具有以下情形的式 I 化合物：其中 R_1 和 R_2 为 H； R_3 为甲基； R_4 为 H、 COR_7 或烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、炔基或

环烷基，所述基团各自任选地经取代； R_5 和 R_6 各自独立地为 H 或卤素；并且 R_4 位于苯环的 3 位上。

本文所述实例性化合物包括：

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪

唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2,2,2-三氟乙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

- 4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基苯甲酰胺;
- (1E)-3-氯丙-1-烯基 2,5-二氯苯砒;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(2-氟乙氧基)-甲基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(丁氧基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-[(环丙基甲氧基)甲基]苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(乙氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙氧基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-{[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]甲基}苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-[(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基]苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-胺;
- 2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;
- 4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁腈;
- 2-氨基-5-[3-[(1E)-4,4-二氟丁-1-烯-1-基]苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-6-甲氧基己-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[2-(甲氧基甲基)环丙基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-5-羟基戊-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-4-羟基丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[2-(2-甲氧基乙基)-环丙基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-氟戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯氧基)丁腈;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

- 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5R)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯甲醛;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- (5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪

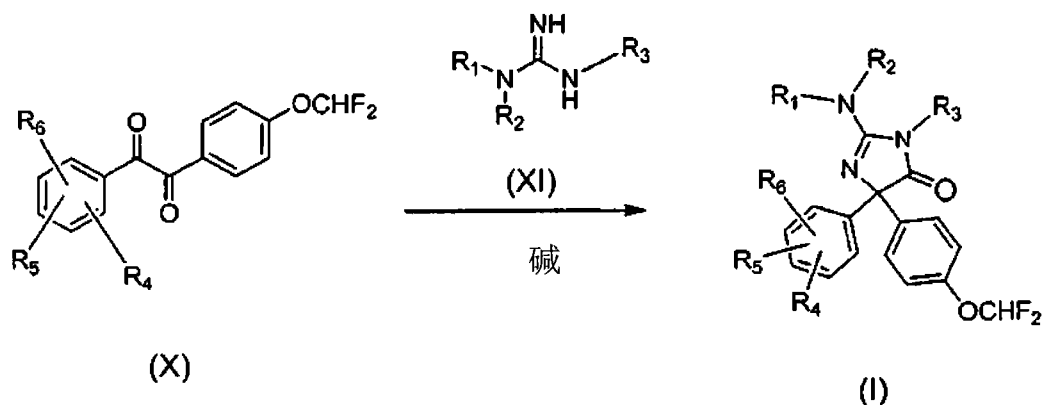
唑-4-酮；
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯；
[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯；
或其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。
本文所述其它实例性化合物包括：
(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(3S)-3-羟基丁-1-炔-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
(5R)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

或其互变异构体、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

其它实例性化合物包括那些阐述于实例 2-141 中者。

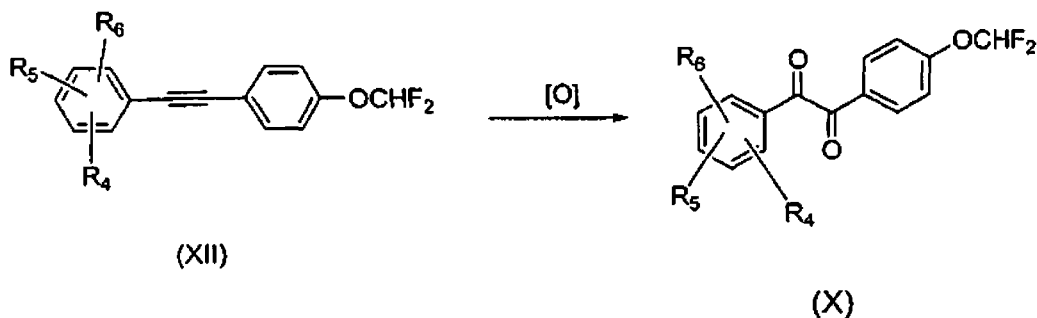
式 I 化合物（和本文所述的其它化合物，包括式 II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物）可使用习用合成方法和（如果需要）标准分离或分开技术来制备。例如，式 I 化合物可通过以下方法来制备：在诸如金属碳酸盐等碱存在下使式 X 二酮与式 XI 氨基胍衍生物反应以产生期望式 I 化合物。所述反应展示于以下流程图 I 中。

流程图 I



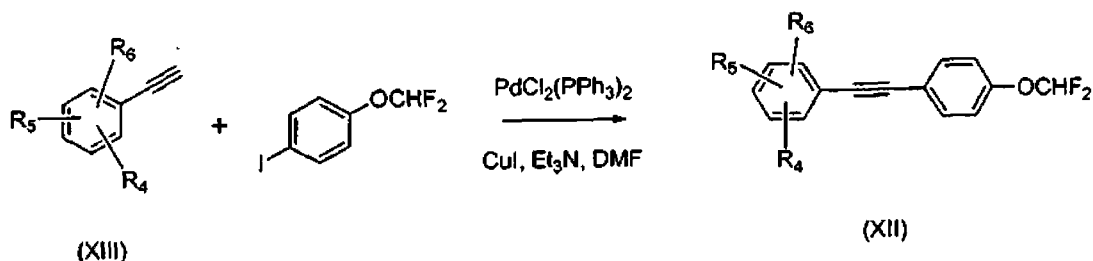
式 X 二酮化合物可通过使式 XII 炔烃与诸如以下等氧化剂反应来制备： $\text{Pd(II)Cl}_2/\text{DMSO}$ 、N-溴代琥珀酰亚胺/DMSO、臭氧、含有氧化钨(IV)水合物的高碘酸钠、三氧化硫、 KMnO_4 、 I_2/DMSO 、或其组合，优选为 KMnO_4 和 I_2/DMSO 。所述反应展示于流程图 II 中。

流程图 II



式 XII 炔烃化合物可通过以下方法来制备：在 Pd 催化剂（例如二氯双(三苯基膦)钯(II)）和 CuI 的存在下使式 XIII 乙炔苯化合物与 4-(二氟甲氧基)-1-碘苯反应以产生期望的式 XII 苯基乙炔苯化合物。所述反应展示于流程图 III 中。

流程图 III



有利地, 本发明化合物可用作 BACE 抑制剂以供治疗与诸如以下等疾病相关的 β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结: 阿兹海默氏症、第 21 对染色体三体症(唐氏综合症)、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(HCHWA-D)、和其它神经变性病。因此, 本发明提供调节 BACE 和治疗、预防或改善与诸如以下等疾病和病症相关的 β -淀粉样沉积和神经原纤维缠结: 阿兹海默氏症、第 21 对染色体三体症(唐氏综合症)、具有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(HCHWA-D)、或其它神经变性病。所述方法包括向患有或易患与过度 BACE 活性相关的疾病或损伤的患者提供有效量的本发明化合物(例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物)。本发明也提供治疗人类或其它哺乳动物的阿兹海默氏症和相关老年性痴呆症的方法, 其包含向人类或其它哺乳动物投与有效量的本发明化合物。

本发明也提供治疗有需要的患者涉及或与过度 BACE 活性相关的病症的方法, 其包含向所述患者提供治疗有效量的至少一种本发明化合物(例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物)。代表性病症包括阿兹海默氏症、认知损伤、唐氏综合症、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、变性型痴呆症、或其它神经变性病。这些疾病中某些疾病的特征在于产生 β -淀粉样沉积或神经原纤维缠结。

本发明也提供抑制 BACE 活性的方法, 其包含向患者投与有效量的至少一种本发明化合物(例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物), 或者使 BACE 的受体与有效量的至少一种本发明化合物接触。某些方法另外包含在所述接触步骤之前或之后测定 BACE 活性。

本发明也提供改善哺乳动物的 β -淀粉样沉积或神经原纤维缠结的方法, 其包含向所述哺乳动物提供有效量的至少一种本发明化合物(例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物)。

本发明也提供改善哺乳动物的以下疾病症状的方法: 阿兹海默氏症、认知损伤、唐氏综合症、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、变性型痴呆症、或其它神经变性病, 其包含向所述哺乳动物提供有效量的至少一种本发明化合物(例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物)。

其它方法在已知患有或推测具有罹患所述疾病的风险的哺乳动物中预防阿兹海默氏症、认知损伤、唐氏综合症、HCHWA-D、认知衰退、老年性痴呆、脑淀粉样血管病、变性型痴呆症、或其它神经变性病。这些方法包含向所述哺乳动物提供有效

量的至少一种本发明化合物（例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物）。

本发明所用关于提供本发明所涵盖化合物或物质的术语“提供”意指直接投与此一化合物或物质，或者投与可在体内形成有效量的所述化合物或物质的前药、衍生物或类似物。本发明也涵盖提供本发明化合物以治疗本文所揭示可使用本发明化合物来治疗的疾病状态。

本文所用术语“患者”是指哺乳动物，优选为人类。

本文所用术语“投与（administer、administering 或 administration）”是指向患者直接投与化合物或组合物，或者向患者投与可在患者体内形成等效量活性化合物或物质的所述化合物的前药、衍生物或类似物。

本文所用术语“有效量”、“治疗有效量”和“有效剂量”是指当投与患者时可有效地至少部分改善（并且在优选实施例中可治愈）推测患者罹患的病况的化合物的量。

应了解本发明活性化合物的有效剂量可根据所用具体化合物、投与模式、所治病况的情形和其严重性、以及与所治疗个体相关的各种物理因素而变化。对于阿兹海默氏症和其它相关老年性痴呆症的治疗来说，一般可在以约 0.1 mg 至约 1 mg/千克体重日剂量将本发明化合物投与有需要个体、优选地以分开剂量每天投与二至六次、或以持续释放形式投与时获得满意结果。对于大多数大型哺乳动物来说，总日剂量为约 3.5 mg 至约 140 mg，优选地为约 3.5 至约 5 mg。在 70 kg 成年人类情况下，总日剂量一般可为约 7 mg 至约 70 mg 并且可加以调节以提供最佳治疗结果。可调整此方案以提供最佳治疗反应。

在一个方面中，本发明涉及包含一或多种本发明化合物（例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物）和一或多种医药上可接受的载剂的组合物。

本发明也包含含有本发明化合物（例如式 I、II、IIA、IIB、III、IIIA、IIIB、IXA 和 IXB 化合物）和医药上可接受的载剂的医药组合物。

本文所用术语“载剂”应涵盖载剂、赋形剂和稀释剂。载剂的实例为所属领域技术人员所熟知，并且可根据可接受的医药程序来制备，例如那些雷明顿氏制药科学（Remington's Pharmaceutical Sciences），第 17 版，阿方索 R.根那罗（Alfonso R. Gennaro）编辑，马克出版（Mack Publishing）公司，伊斯顿，PA（1985）中所述者，所述文献是全文以引用方式并入本文中。医药上可接受的载剂是那些可与调配物中其它成份相容并且在生物上可接受的载剂。

本发明化合物可以经口或非经肠、单独、或与习用医药载剂组合的方式投与。适用固体载剂可包括一或多种也可用作矫味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂、或片剂-崩解剂、或封装材料的物质。以习用方式对其实施调配，例如，以类似于用于已知抗高血压剂、利尿剂和 β -封阻剂的方式来调配。含有本发明活性化合物的口服调配物可包含任何习用口服形式，包括片剂、胶囊、含服形

式、口含片、菱形片剂和口服液体、悬浮液或溶液。在散剂中，载剂是与精细活性成份混合的精细固体。在片剂中，活性组份与具有所需压缩特性的载剂以适宜比例混合并将其压制为期望形状和尺寸。散剂和片剂优选地含有高达 99% 的活性成份。

胶囊可含有活性化合物与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物，例如医药上可接受的淀粉（例如玉米、马铃薯或木薯淀粉）、糖类、人造甜味剂、纤维素粉（例如结晶和微晶纤维素）、面粉、明胶、树胶等。

可用片剂调配物可通过习用压片、湿法制粒或干法制粒方法来制备，并且采用医药上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂（包括表面活性剂）、悬浮剂或稳定剂，包括（但不限于）硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石粉、糖类、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、海藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨醇、磷酸氢钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。优选表面改性剂包括非离子型和阴离子型表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括（但不限于）泊洛沙姆 188 (poloxamer 188)、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、十八醇十六醇混合物(cetostearyl alcohol)、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蜡、山梨醇酐酯、胶质二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文口服调配物可采用标准延迟或限时释放调配物以改变活性化合物的吸收。口服调配物也可由投与存于水或果汁中的活性成份组成，其视需要含有适宜增溶剂或乳化剂。

液体载剂可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酏剂。可将本发明活性成份溶于或悬浮于医药上可接受的液体载剂中，例如水、有机溶剂、两者的混合物、或医药上可接受的油或脂肪。液体载剂可含有其它适宜医药添加剂，例如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、黏度调节剂、稳定剂和渗透调节剂。口服和非经肠投与的液体载剂的适宜实例包括水（尤其含有上述添加剂，例如纤维素衍生物，优选地为羧基甲基纤维素钠溶液）、醇（包括一元醇和多元醇，例如二醇）和其衍生物、和油（例如精制椰子油和花生油）。对于非经肠投与，载剂也可为油性酯，例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。对于非经肠投与，无菌液体形式组合物中使用无菌液体载剂。用于压力组合物的液体载剂可为卤代烃或其它医药上可接受的推进剂。

呈无菌溶液或悬浮液形式的液体医药组合物可通过（例如）肌内注射、腹腔内注射或皮下注射来使用。无菌溶液还可经静脉投与。口服投与的组合物可呈液体或固体形式。

优选地，医药组合物为单位剂型，例如呈片剂、胶囊、散剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂、或栓剂形式。在所述形式中，可将组合物细分为含有适宜量活性成份的单位剂量；所述单位剂型可为经包装组合物，例如散剂包、小瓶、安瓿瓶、预填充注射器或含有液体的药囊。单位剂型可为（例如）胶囊或片剂本身，或其可为适宜数量

的呈包装形式的任何所述组合物。所述单位剂型可含有约 1 mg/kg 至约 250 mg/kg, 并且可以单一剂量或以两个或更多个分开剂量来给予。所述剂量可以用于将本文活性化合物引导至接受者血流中的任何方式来投与, 包括口服、经由植入、非经肠(包括静脉内、腹膜腔内和皮下注射)、经直肠、经阴道和经皮。所述投与可使用本发明化合物或其医药上可接受的盐以洗剂、乳霜、发泡体、贴剂、悬浮液、溶液和栓剂(直肠和阴道栓剂)形式来实施。

当投与以治疗或抑制特定疾病状态或病症时, 应了解, 有效剂量可根据所用具体化合物、投与模式、所治疗病况的情况和其严重程度以及与所治疗个体相关的各种物理因素而变化。在治疗性应用中, 向已患有疾病的患者以足以治愈或至少部分地改善所述疾病和其并发症症状的量提供本发明化合物。将足以达成此目的的量定义为“治疗有效量”。欲用于治疗具体病例的剂量必须由主治医师主观确定。所涉及变量包括具体病况和患者的体型大小、年龄、和反应方式。

在一些情况下, 可能期望以气溶胶形式将化合物直接投与至气道中。对于鼻内或支气管内吸入式投与, 可将本发明化合物调配为水性或部分为水性的溶液。

可以非经肠或腹膜腔内方式投与本发明化合物。这些呈游离碱或医药上可接受的盐形式的活性化合物的溶液或悬浮液可在适当混合有表面活性剂(例如羟丙基纤维素)的水中制备。分散液也可在甘油、液体聚乙二醇和其存于油中的混合物中制备。在普通储存和使用条件下, 这些制剂含有防腐剂以抑制微生物生长。

适合于注射使用的医药形式包括无菌水性溶液或分散液和用于即时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉剂。在所有情况下, 所述形式都必须是无菌的并且其流动性程度必须使其具有易注射性。其必须在制造和储存条件下保持稳定并且必须针对诸如细菌和真菌等微生物的污染作用进行防腐。载剂可为含有(例如)水、乙醇、多元醇(例如, 甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、其适宜混合物和植物油的溶剂或分散介质。

本发明化合物可通过经皮贴剂经皮投与。出于本发明的目的, 经皮投与应理解为包括所有跨越身体表面和身体通道内衬层(包括上皮和粘膜组织)的投与。所述投与可使用本发明化合物或其医药上可接受的盐以洗剂、乳霜、发泡体、贴剂、悬浮液、溶液和栓剂(直肠和阴道栓剂)形式来实施。

经皮投与可通过使用经皮贴剂来完成, 所述经皮贴剂含有活性化合物和载剂, 所述载剂对于活性化合物来说为惰性、对皮肤无毒性、并且可递送药剂使其通过皮肤全身性地吸附至血流中。载剂可采取任意数量的形式, 例如乳霜和软膏、膏糊、凝胶、和闭合装置。乳霜和软膏可为水包油型或油包水型粘稠液体或半固体乳液。包括分散于石油或亲水性石油中的吸收性粉剂并且含有活性成份的膏糊可能也是适宜载剂。可使用多种闭合装置来将活性成份释放到血流中, 例如覆盖于含有活性成份并且具有或不具有载剂的储存器上或含有活性成份的基质上的半透膜。其它闭合装置可参见文献。

本发明化合物可以习用栓剂形式经直肠或经阴道来投与。栓剂调配物可自传统材料制得, 包括可可脂(其中添加或不添加蜡以改变栓剂的熔点)和甘油。也可使用水

溶性栓剂基质，例如各种分子量的聚乙二醇。

在某些实施例中，本发明涉及前药。业内已知多种形式的前药，例如，如（例如）以下文献中所论述：班德格阿德(Bundgaard)（编辑），前药设计(Design of Prodrugs)，埃尔塞维尔(Elsevier) (1985)；维达(Widder)等人（编辑），酶学方法(Methods in Enzymology)，第4卷，学术出版社(Academic Press) (1985)；克洛戈斯加德-拉尔森(Krogsgaard-Larsen)等人（编辑），“前药的设计和应用(Design and Application of Prodrugs)”，药物设计和研发手册(Textbook of Drug Design and Development)，第5章，113-191 (1991)；班德格阿德等人，药物递送评论杂志(Journal of Drug Deliver reviews)，8:1-38 (1992)；班德格阿德，制药科学杂志(J. of Pharmaceutical Sciences)，77:285 以及以下(1988)；以及希古切(Higuchi)和斯特拉(Stella)（编辑），作为新颖药物递送系统的前药(Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems)，美国化学学会(American Chemical Society) (1975)，以上各篇文献都是全文以引用方式并入。

应理解，这些化合物的投与剂量、方案和模式可根据所治疗疾病和个体而变化，并且可取决于参与治疗的医师的判断。优选地，本文一或多种化合物的投与以低剂量开始并且逐渐增加直至达成期望效应。

为更清楚地理解并且为了更清楚地阐释本发明，下文阐述本发明的具体实例。以下实例仅具有说明性而不应以任何方式理解为对本发明范围和基本原理加以限制。

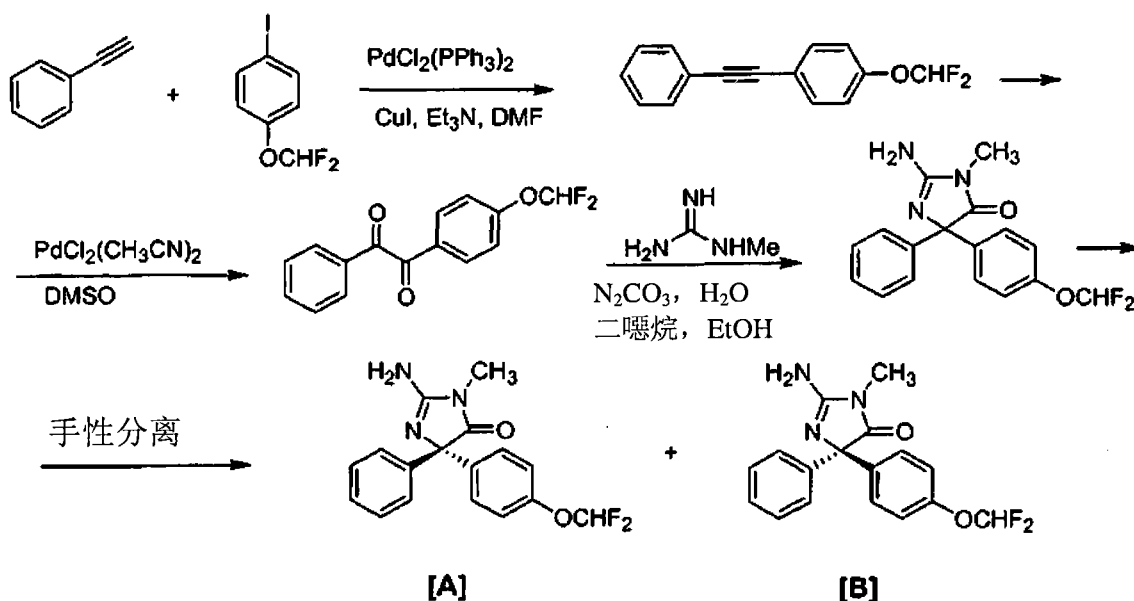
除非另有说明，否则所有份数都是指重量份数。术语 TEA、DMSO 和 DMF 分别表示三乙胺、二甲亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺。术语 EtOAc 和 THF 分别表示乙酸乙酯和四氢呋喃。术语 NMR 表示质子核磁共振并且术语 MS 表示质谱法，其中(+)是指一般产生 M+1（或 M+H）吸收的阳性模式，其中 M =分子量。所有化合物都至少通过 MS 和 NMR 来分析。

在化学图示中，术语 Ph 代表苯基。

质子核磁共振波谱是在 Bruker AVANCE 300 波谱仪上以 300 MHz 获得或在 VARIAN 400 波谱仪上以 400 MHz 获得。波谱表示为 ppm (δ)并且偶合常数 *J* 值是以赫兹(Hertz)来报告。使用四甲基硅烷作为内部参照标准。质谱是在珀金埃尔默质谱仪 100 (Perkin Elmer Sciex 100)上获得。

实例 1

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]



步骤 a) 1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯

经 5 分钟向乙炔苯(1.9 g, 18.5 mmol)、1-(二氟甲氧基)-4-碘苯(5 g, 18.5 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(35 mL)与三乙胺(12.8 mL, 92.6 mmol)的混合物中引入无水氩。然后, 将碘化铜(I) (1.85 mmol, 351 mg)和二氯双(三苯基膦)钯(II) (1.11, 0.71 g)添加至混合物中并在 60℃下将新混合物搅拌 3 小时。使混合物冷却至室温, 将其倒入水中并用乙醚萃取。经 MgSO_4 干燥有机萃取物。蒸发并在硅胶(ISCO)上使用己烷/EtOAc (100/1)作为洗脱溶剂来实施纯化, 产生呈澄清油形式的 1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯 (3.45 g, 产率 76%)。MS m/e M^+ 244; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.2 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 7.5-7.55 (m, 2H), 7.6 (d, J = 7.78 Hz, 2H)。

步骤 b) 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮

经 5 分钟向 1-(二氟甲氧基)-4-(苯基乙炔基)苯(2.85 g, 11.68 mmol)与二甲亚砜(40 mL)的混合物中引入无水氙气。然后, 将双(乙腈)二氯化钼(II) (1.16, 0.3 g)添加至混合物中并在 145℃下将新混合物搅拌 20 小时。使混合物冷却至室温, 将其倒入水中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO_4 干燥有机萃取物。蒸发并在硅胶(ISCO)上使用己烷/EtOAc (30/1) 作为洗脱溶剂来实施纯化, 产生呈澄清油形式的 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮 (2.92 g, 产率 91%)。MS m/e M^+ 276; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.2 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.75 (t $J = 8.54$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.78$ Hz, 2H)。

步骤c) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

向 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮(3.7 g, 13.4 mmol)、二噁烷(180 mL)与 EtOH (240 mL)的混合物中添加 1-甲基胍盐酸盐(6.6 g, 60.3 mmol)和 Na_2CO_3 (6.4 g, 60.3 mmol)存于 H_2O 中的溶液(20 mL)。在 95°C 下将新混合物搅拌 3 小时。然后, 在真空下移除挥发性物质并用水吸收残余物并且用 EtOAc 实施萃取。经 MgSO_4 干燥有机

萃取物。蒸发并在硅胶(ISCO)上使用 MeOH/EtOAc (1/20)作为洗脱溶剂来实施纯化,产生呈白色固体形式的 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (3.65 g, 产率 94%)。MS m/e (M+H)⁺332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H)。

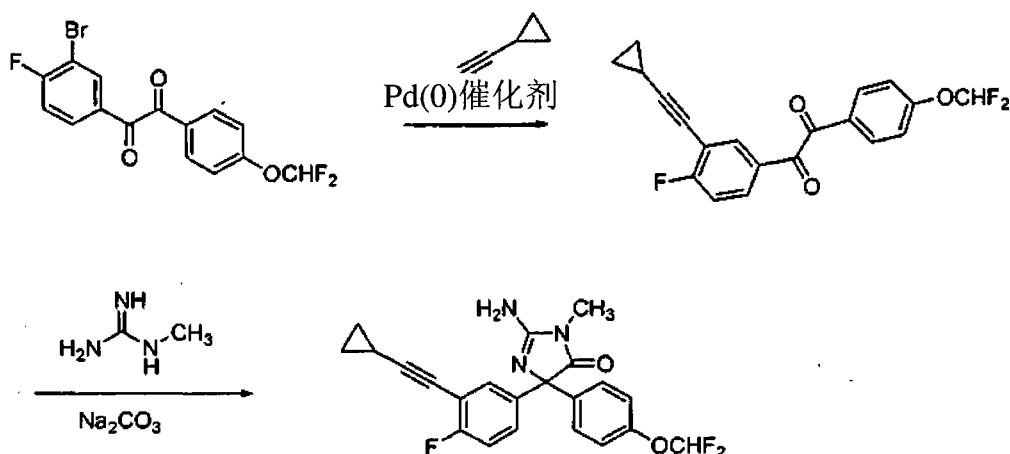
步骤 d) (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]

通过手性色谱技术(西拉赛璐(Chiralcel) OJ, 0.46x10 cm, 使用存于 85%己烷中的 15%乙醇和二乙胺作为流动相)来分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物以产生呈白色固体形式的两种对映异构体; [A] (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)⁺332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = +20 (c=1%, 于 MeOH 中), 以及

[B] (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)⁺332; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]_D²⁵ = -22 (c = 1%, 于 MeOH 中)。

实例 2

制备 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 a) 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)-苯基]乙烷-1,2-二酮

经 5 分钟用氩对 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(2.1 g, 5.63 mmol)、2,6-二甲基哌啶(10 mL)与乙炔基环丙烷(0.74 g, 11.27 mmol)的混合物实施脱气。用四(三苯基膦)钯(0) (327 mg, 0.28 mmol)处理反应混合物, 在 80℃下搅拌 5 h, 冷却至室温, 将其倒入水中并用 EtOAc 萃取。合并萃取物, 经 MgSO₄ 干燥并在真空

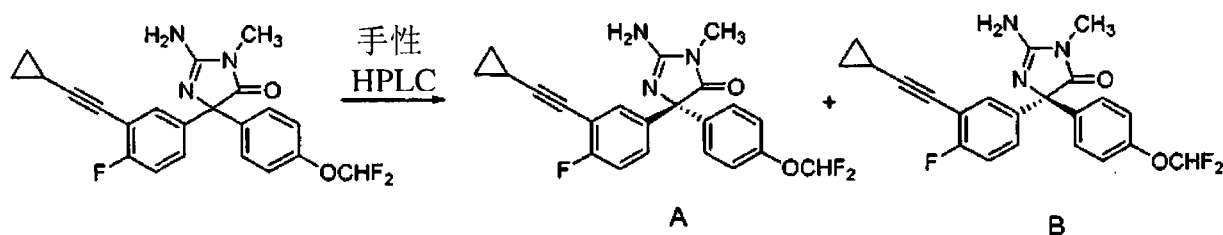
中加以浓缩。通过 ICSO (己烷/EtOAc 5/1) 纯化所得残余物, 产生呈黄色油性固体形式的 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(1.37g); MS m/e (M)⁺ 358。

步骤 b) 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在 95℃ 下将 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 (1.35 g, 3.97 mmol)、乙醇(30 mL)、1-甲基胍盐酸盐(0.65 g, 5.96 mmol)与 Na₂CO₃ (0.63 g, 5.96 mmol)的混合物搅拌 2 h, 冷却至室温并在真空下加以浓缩。用水吸收所得残余物并用 EtOAc 萃取。合并萃取物, 经 MgSO₄ 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶(ISCO)上使用 CH₃OH/EtOAc (1/20)作为洗脱溶剂来纯化此残余物, 产生呈白色固体形式的标题产物(0.29 g), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS m/e (M+H)⁺ 414

实例 3

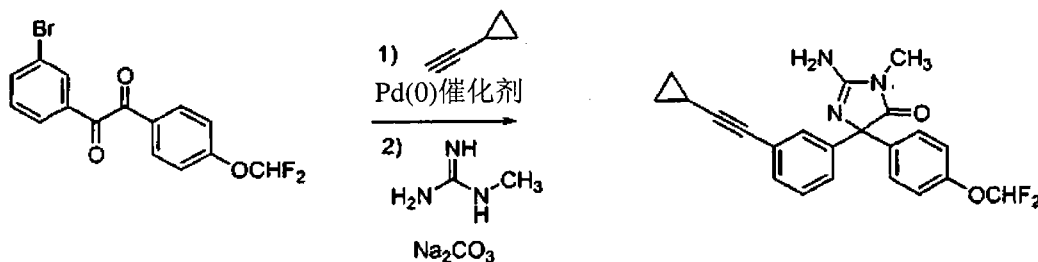
制备(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)



通过手性色谱技术(西拉赛璐 AD, 5 x 50cm, 使用存于己烷中的 10% (MeOH/EtOH-8/2)/DEA/DEA 作为流动相)来分离 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物以产生呈白色固体形式的标题产物, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。[A] (5R)-对映异构体, MS m/e (M-H)⁺ 412; $[\alpha]_D^{25} = 6.2$ (c = 1%, 于 MeOH 中) 和[B] (5S)-对映异构体, MS m/e (M-H)⁺ 412; $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (c = 1%, 于 MeOH 中)。

实例 4

制备 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

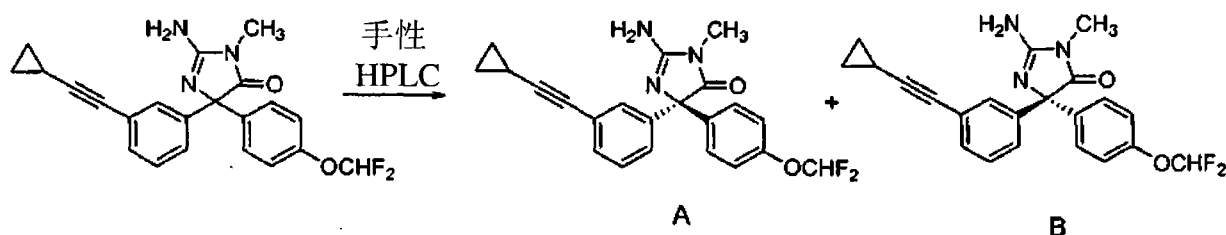


使用与实例 2 中所述基本上相同的程序并在步骤 a 中采用 1-(3-溴苯基)-2-[4-(二氟

甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 获得呈白色固体形式的标题产物, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS m/e (M+H)⁺396。

实例 5

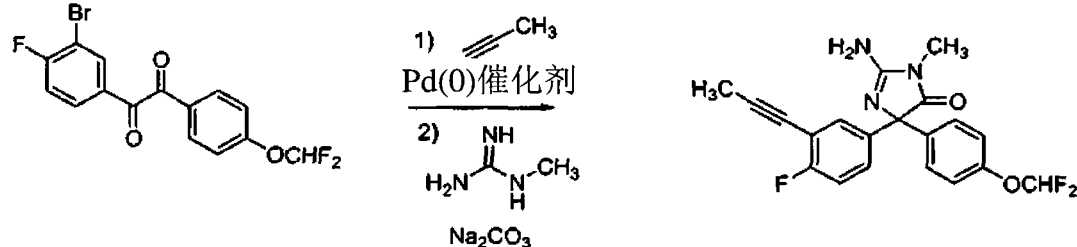
制备(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)



通过手性色谱技术(西拉赛璐 AD-H, 0.46x25cm, 使用 10% CH₃OH/EtOH-8/2 和 0.1% DEA 作为流动相)来分离 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物以产生呈白色固体形式的标题产物; [A] (5S)-对映异构体, MS m/e (M-H)⁺396; $[\alpha]_D^{25} = 12.4$ (c = 1%, 于 MeOH 中) 和 [B] (5R)-异构体, MS m/e (M-H)⁺396; $[\alpha]_D^{25} = -13$ (c = 1%, 于 MeOH 中)。

实例 6

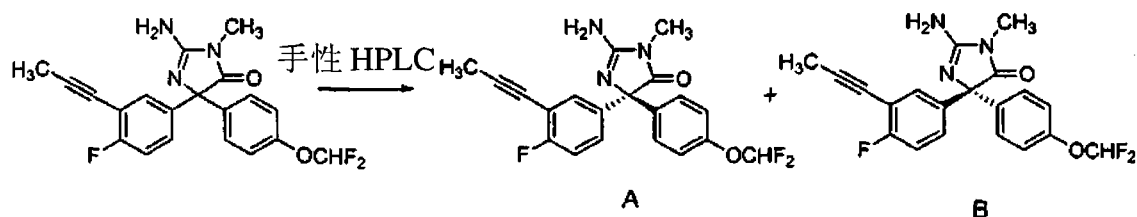
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用与实例 2 中所述基本上相同的程序并在步骤 a 中采用 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮和丙-1-炔, 获得呈白色固体形式的标题产物, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS m/e (M+H)⁺370。

实例 7

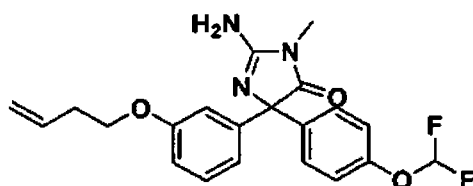
制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)



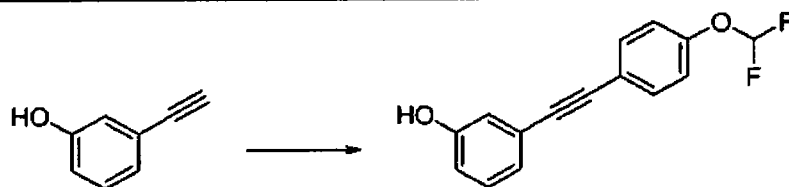
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-炔-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物通过手性色谱技术(西拉赛璐 AD 5x25cm, 使用存于己烷中的 13% EtOH 和 0.1% DEA 作为流动相)来分离以产生呈白色固体形式的标题产物; [A] (5S)-对映异构体, MS m/e (M-H)⁺396; $[\alpha]_D^{25} = 8.8$ (c = 1%, 于 MeOH 中)和[B] (5R)-对映异构体, MS m/e (M-H)⁺396; $[\alpha]_D^{25} = -7$ (c = 1%, 于 MeOH 中)。

实例 8

制备 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

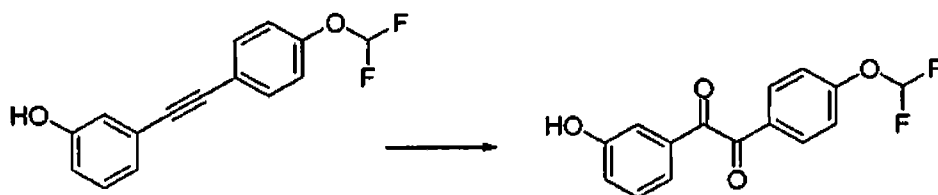


步骤 1) 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚



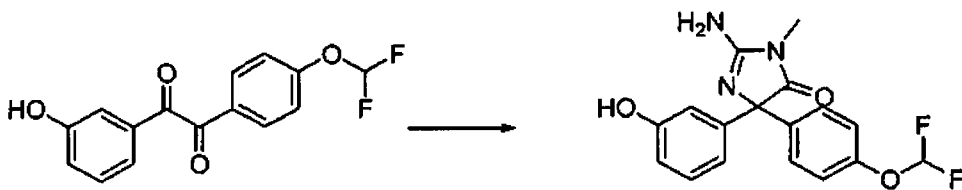
在 RT 下将 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯(0.300 g, 1.11 mmol)、3-乙炔基苯酚(0.252 g, 1.39 mmol)、双(三苯基膦基)氯化钯(II) (0.039g, 55 μ mol)、碘化铜(I) (0.006 g, 32 μ mol)与三乙胺(0.62 g, 6.11 mmol)存于 DMF (4 mL)中的混合物搅拌 3 h。移除溶剂并将材料吸附至硅藻土上, 并且通过快速色谱法(二氧化硅, 5:95 乙酸乙酯/己烷)实施纯化以提供呈灰白色固体形式的 1- 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚(0.25 g, 86%)。

步骤 2) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮



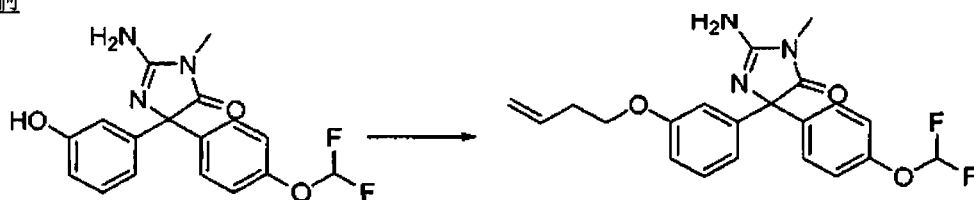
使 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚(0.100g, 0.38 mmol)溶于丙酮(2 mL)中并将其添加至 NaHCO₃ (0.019g, 0.23 mmol)和 MgSO₄ (0.069g, 0.53 mmol)存于 H₂O (2 mL)中的溶液中。以一份添加 KMnO₄ (0.134g, 0.85 mmol)并将溶液搅拌 2h。添加 EtOAc 并通过硅藻土垫过滤混合物。用 H₂O、盐水洗涤剩余溶液, 干燥并移除溶剂以产生呈黄色固体形式的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮(0.11g, 98%)。

步骤 3) 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮(0.11g, 0.38 mmol)溶于乙醇(5 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.052 g, 0.47 mmol)和碳酸钠(0.050 g, 0.47 mmol)。在 85℃下将混合物过夜搅拌 15 小时。移除溶剂并将材料吸附至硅藻土上。通过快速色谱法纯化提供 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(0.085g, 64%)。

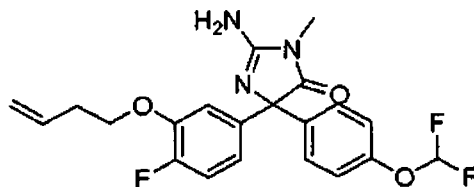
步骤 4) 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯基氧基)苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



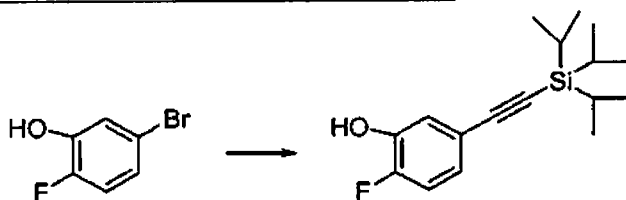
向 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(0.070g, 0.20 mmol)、丁-3-烯-1-醇(0.023g, 0.32 mmol)和 PS-PPh₃ (0.145g, 0.32 mmol, 2.2 mmol/g)存于 THF (2 mL)中的溶液中逐滴添加存于 THF (0.5 mL)中的偶氮二甲酸二乙酯(0.058g, 0.38 mmol)。在 60℃下将混合物搅拌 4h。使溶液冷却至 RT 并过滤 PPh₃ 并用 CH₂Cl₂ 和 MeOH 加以洗涤。移除溶剂, 将剩余材料吸附至硅藻土上并通过快速色谱法(15:1 CH₂Cl₂:MeOH)进行纯化以产生呈灰白色发泡体形式的 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯基氧基)苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(0.051 g, 73%)。

实例 9

制备 2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



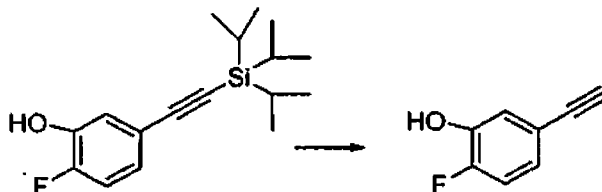
步骤 1) 2-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯酚



在 CEM 探查器中于 80℃下将乙炔基-三异丙基-硅烷(1.13 g, 6.20 mmol)、5-溴-2-

氟苯酚(0.955 g, 4.98 mmol)、双(三苯基膦基)氯化钯(II)(0.105g、0.15mmol)、碘化铜(0.039g、0.205 mmol)和三乙胺(2.9 g, 28.7 mmol)存于 DMF (4.0 mL)中的溶液辐照 30 min。移除溶剂并通过快速色谱法纯化产物以产生 2-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯酚。

步骤 2) 5-乙炔基-2-氟苯酚



使 2-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯酚溶于 THF 中并添加四丁基氟化铵。在 RT 下将溶液搅拌过夜。添加 Et₂O 并用 H₂O、盐水洗涤溶液，干燥并移除溶剂。不经任何进一步纯化即使用此材料。

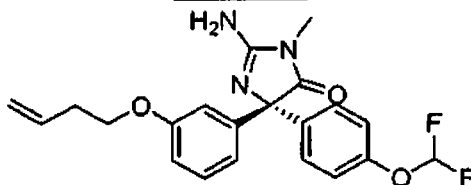
步骤 3 至 6 是以与实例 8 类似的方式在第一步骤中使用 5-乙炔基-2-氟苯酚代替 3-乙炔基苯酚来完成。

实例 10

制备(5R)-和(5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

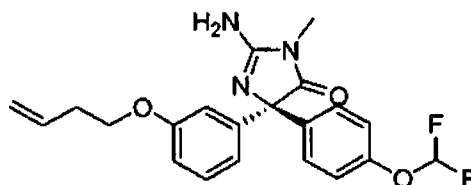
使用与实例 8 相同的化学物质，使用通过手性分离 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-羟基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮生成的光学活性酚类来制备以下化合物：

实例 10A



(5R)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

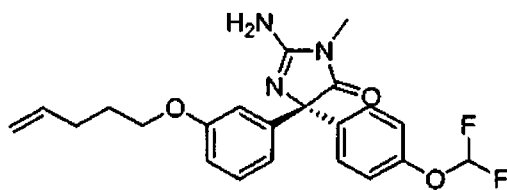
实例 10B



(5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

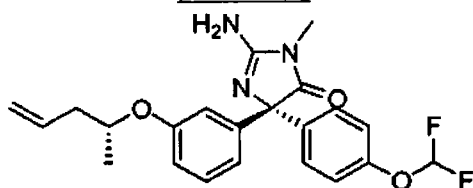
使用相同化学物质来制备以下化合物：

实例 10C



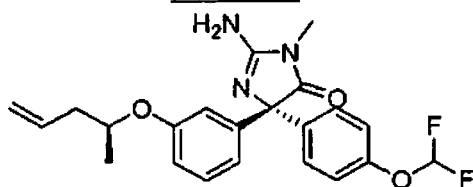
(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(戊-4-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

实例 10D



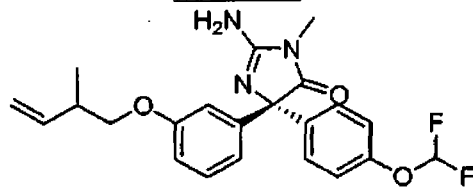
(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

实例 10E



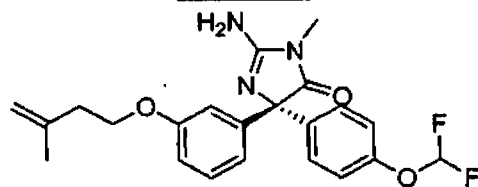
(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((S)-戊-4-烯-2-基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

实例 10F



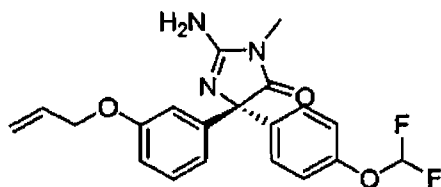
(4R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(2-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

实例 10G



(R)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(3-甲基丁-3-烯基氧基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

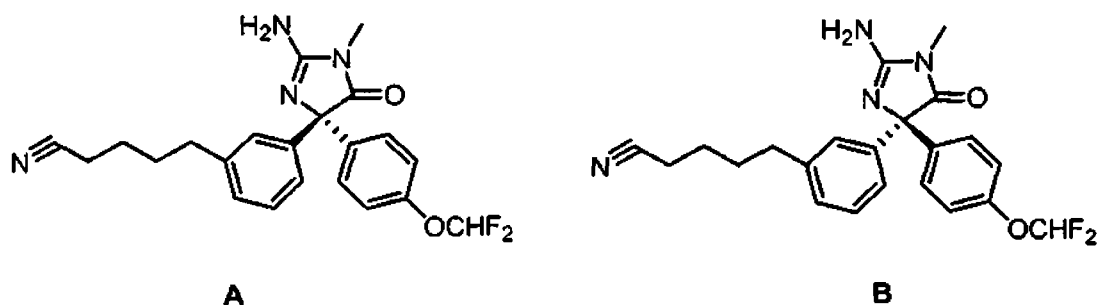
实例 10H



(R)-4-(3-(烯丙氧基)苯基)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮。

实例 11

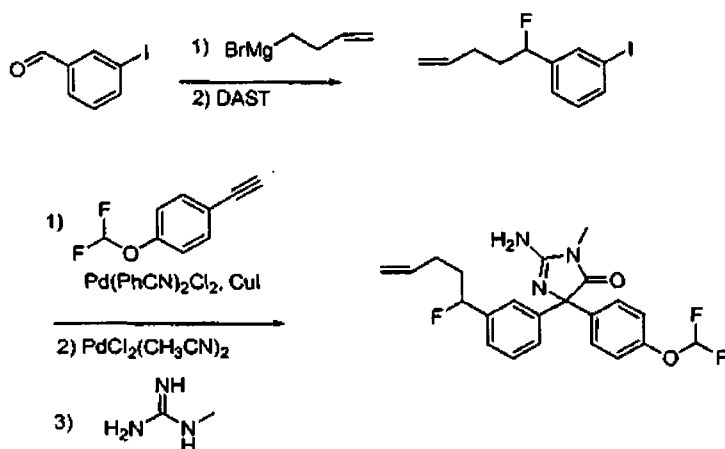
手性分离 5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈(A)和 5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈(B)



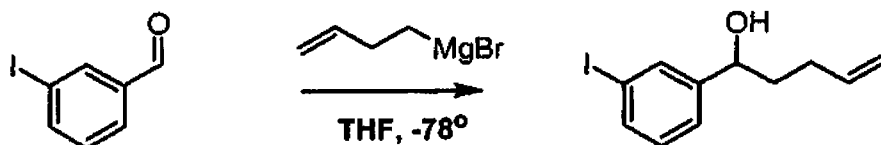
分离 5-(3-((2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈 (如实例 83 中所示来制备) 的对映异构体以产生 5-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈[MS (ES⁺): 413 (M+H). OR = -20]和 5-(3-((4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈[MS (ES⁺): 413 (M+H). OR = +22]。

实例 12

制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

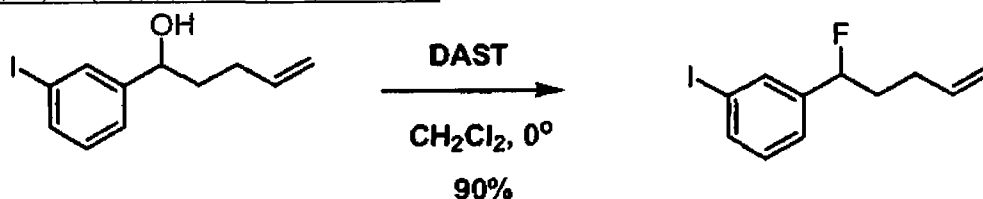


步骤 1) 1-(3-碘-苯基)-戊-4-烯-1-醇



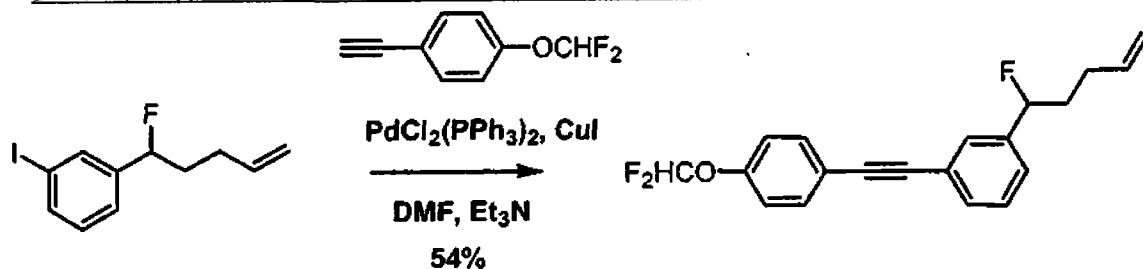
在-78℃和氮下经 20 min 向 3-碘-苯甲醛(3.0 g, 12.93 mmol)存于无水 THF (45 mL) 中的经搅拌溶液中添加存于 THF(25.86 mL, 12.93 mmol)中的 0.5 M 3-丁烯基溴化镁。将反应物搅拌 0.5 h 并经 1 h 使其升温至-30℃并且随后用饱和氯化铵(20 mL)终止反应。然后用水(10 mL)稀释反应物并随后用乙酸乙酯(2 x 50 mL)实施萃取。干燥萃取物(MgSO₄)并在真空中加以浓缩。通过快速色谱法(5%至 10%乙酸乙酯/石油醚)进行纯化产生呈澄清油形式的标题化合物(3.5 g, 95%)并将其直接用于下一步骤中。

步骤 2) 1-(1-氟-戊-4-烯基)-3-碘-苯



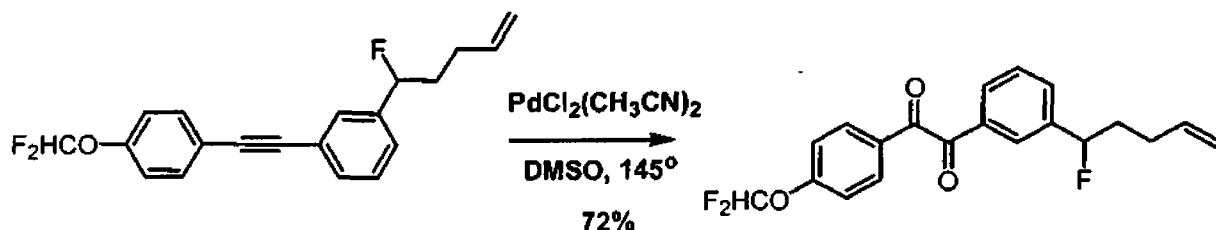
在-78℃和氮气氛下向 1-(3-碘-苯基)-戊-4-烯-1-醇(0.51g, 1.77 mmol)存于无水二氯甲烷(10 mL)中的经搅拌溶液中添加 DAST (0.28 mL, 2.1 mmol)。移除冷却浴并经 1 h 使混合物升温至室温, 并且随后用饱和碳酸氢钠(4 mL)终止反应。在二氯甲烷与 H₂O 之间分配混合物, 并用二氯甲烷(2x10 mL)萃取水性层。用盐水洗涤有机层并经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中将其浓缩为澄清油(0.46 g, 90%)且将其直接用于下一步骤中。

步骤 3) 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯



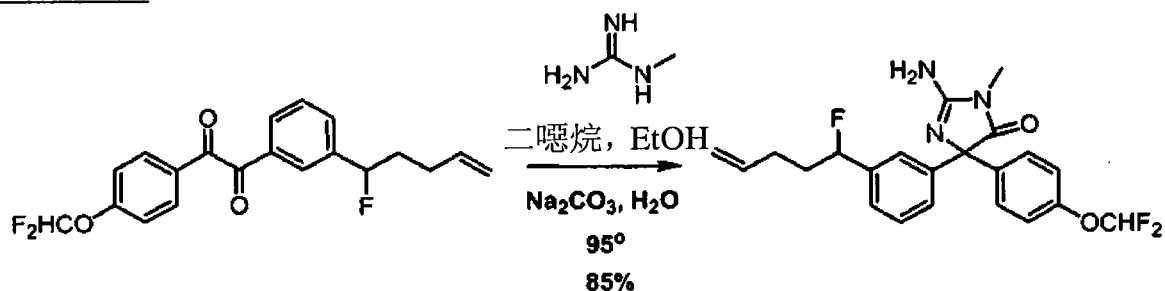
向 1-(1-氟-戊-4-烯基)-3-碘-苯(0.4 g, 1.38 mmol)存于 DMF (6 mL)中的溶液中添加 TEA (0.96 mL, 6.9 mmol)和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.233 g, 1.378 mmol)。通过经 5 分钟使氬鼓泡通过反应物来使反应物脱气, 并且随后同时添加二氯双(三苯基膦)钯(0.048 g, 0.069 mmol)和碘化铜(0.013 g, 0.693 mmol)。在 65℃下将反应混合物加热 15 min, 使其冷却并用 0.1 N HCl (15 mL)终止反应。用 Et₂O (3x15 mL)萃取水性部分。用盐水(20 mL)洗涤经合并有机萃取物, 将其干燥(MgSO₄)并浓缩。通过色谱(2.5% - 5% 乙酸乙酯/石油醚)来纯化粗材料以提供呈淡橙色油形式的标题化合物(0.246 g, 54%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; MS (EI⁺): 330 (M⁺)。

步骤 4) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮



向 1-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯(0.240 g, 0.73 mmol)存于无水 DMSO (3.0 mL)中的溶液中添加二氯双(乙腈)钯(0.018 g, 0.073 mmol)并将其加热至 145°C 并保持 6 h。在乙酸乙酯与 H₂O 之间分配混合物, 并用乙酸乙酯(15 mL)萃取水性层。用盐水(1x15 mL)洗涤经合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩。硅胶层析(10 - 20% 乙酸乙酯/石油醚)产生呈澄清油形式的标题化合物(0.19 g, 72%), 将其直接用于下一步骤中。

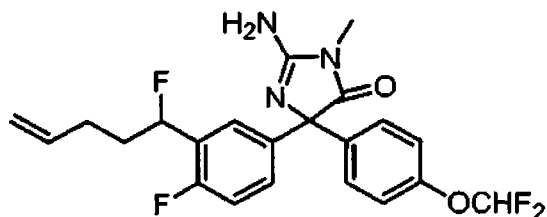
步骤 5) 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮



向 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮(0.18 g, 0.5 mmol)、二噁烷(4 mL)、乙醇(6.0 mL)与水(1.0 mL)的混合物中添加 Na₂CO₃ (0.236 g, 2.23 mmol)和 1-甲基胍盐酸盐(0.245 g, 2.23 mmol)。在 95°C 下将新混合物搅拌 3 h。在真空下移除挥发性物质并在水中吸收残余物, 并且用乙酸乙酯(3 X 20 mL)实施萃取。用盐水洗涤经合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩。硅胶层析(5 - 10% 乙醇/二氯甲烷)产生呈淡白色发泡体形式的标题化合物(0.176 g, 85%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; Mp: 50 - 55°C。MS (ES⁺): 418 (M+H)。

实例 13

制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[4-氟-3-(1-氟-戊-4-烯基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮



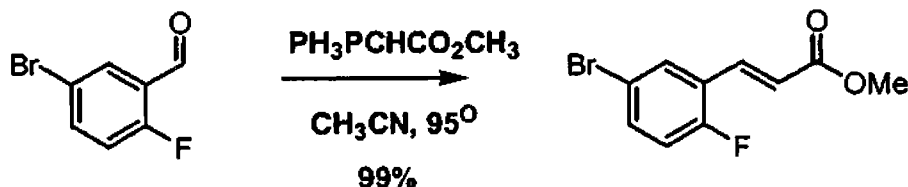
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 步骤 1 - 5 始于 2-氟-5-碘-苯甲醛(1.0 g, 4 mmol), 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; Mp: 50 - 55°C。MS

(ES⁺): 436 (M+H)。

实例 14

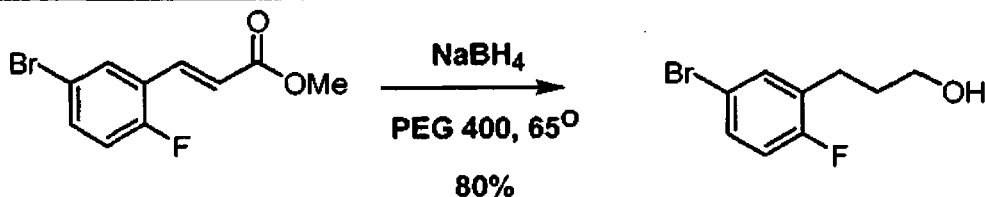
制备 4-{5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-氟-苯基}-丁腈

步骤 1) 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙烯酸甲酯



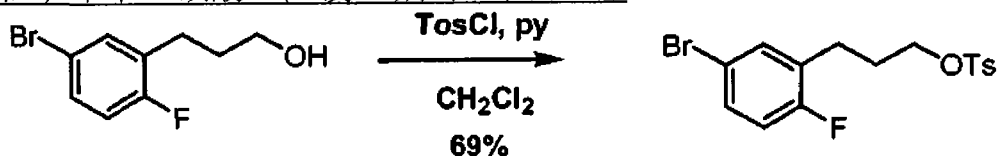
向 5-溴-2-氟-苯甲醛(1.0 g, 4.9 mmol)存于无水乙腈(20.0 mL)中的溶液中添加(三苯基膦烯)乙酸甲酯(3.3 g, 9.0 mmol)并将其加热至 95°C 并保持 12 h。冷却混合物, 将其过滤并在减压下浓缩。硅胶层析(5%乙酸乙酯/石油醚)产生呈白色固体形式的标题化合物(1.27 g, 99%), 将其直接用于下一步骤中。

步骤 2) 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙烯酸甲酯



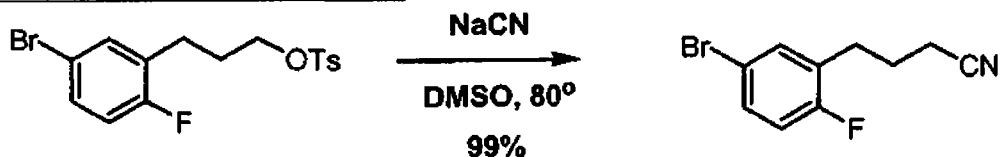
向 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙烯酸甲酯(1.2 g, 4.7 mmol)存于 PEG 400 (20 mL)中的溶液中逐份添加硼氢化钠(0.53 g, 14 mmol)。在搅拌下经 12 h 使溶液缓慢达到 65°C (排氢)。将稀 HCl (10%)逐滴添加至反应混合物中, 并且用二乙醚(3 x 30 mL)萃取产物。用盐水洗涤经合并有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶层析(20 - 30%乙酸乙酯/石油醚)纯化粗材料以提供呈澄清油形式的标题化合物(0.872 g, 80%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; MS (EI⁺): 233 (M⁺)。

步骤 3) 甲苯-4-磺酸 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙基酯



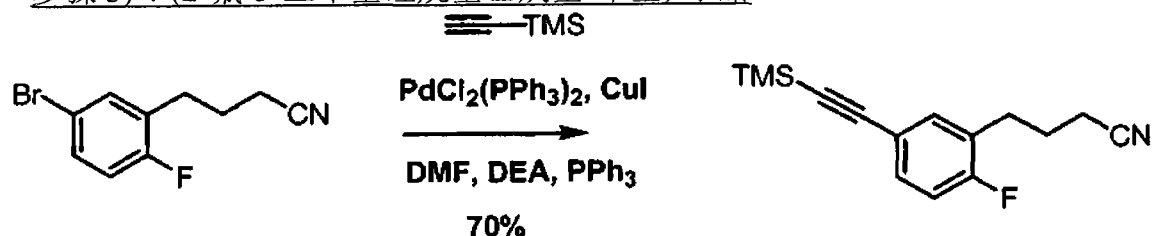
在 0°C 和氮气氛围下向 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙-1-醇(0.53 g, 2.3 mmol)存于无水二氯甲烷(10 mL)中的经搅拌溶液中添加吡啶(0.46 mL, 5.6 mmol)和甲苯磺酰氯(0.47, 2.5 mmol)。移除冷却浴并经 12 h 使混合物升温至室温, 并且随后用 2 N HCl (6 mL)终止反应。在二氯甲烷与 H₂O 之间分配混合物, 并用二氯甲烷(2x10 mL)萃取水性层。用盐水洗涤有机层并经 MgSO₄ 干燥, 将其过滤并在真空中加以浓缩。通过硅胶层析(10 - 20%乙酸乙酯/石油醚)纯化粗材料以提供呈澄清油形式的标题化合物(0.6 g, 69%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; MS (ES⁺): 403 (M+NH₄⁺)。

步骤 4) 4-(5-溴-2-氟-苯基)-丁腈



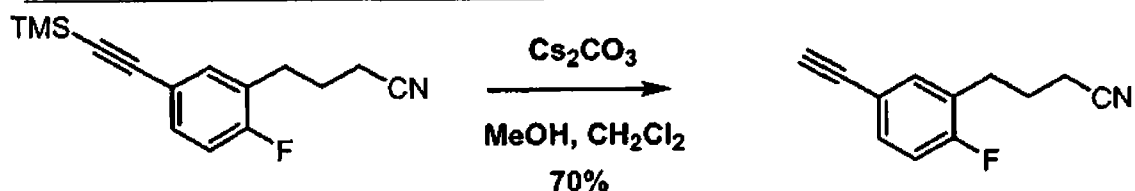
向甲苯-4-磺酸 3-(5-溴-2-氟-苯基)-丙基酯(0.59 g, 1.5 mmol)存于无水 DMSO (3.0 mL)中的溶液中添加氰化钠(0.112 g, 2.3 mmol)并将其加热至 80℃并保持 12 h。冷却混合物并在乙酸乙酯与 H₂O 之间加以分配,并用乙酸乙酯(15 mL)萃取水性层。用盐水(1x15 mL)洗涤经合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤并在减压下浓缩。硅胶层析(10 - 20% 乙酸乙酯/石油醚)产生呈澄清油形式的标题化合物(0.37 g, 99%),并将其直接用于下一步骤中。

步骤 5) 4-(2-氟-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯基)-丁腈



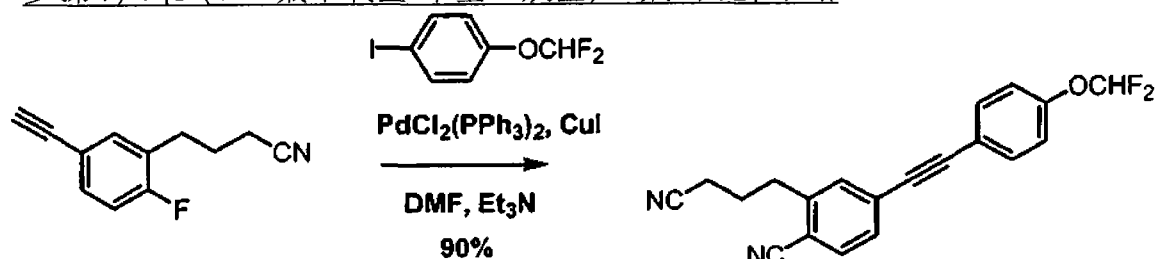
向 4-(5-溴-2-氟-苯基)-丁腈(0.37 g, 1.52 mmol)存于二乙胺(6 mL)和 DMF (2 mL)中的经搅拌溶液中添加三苯基膦(0.08 g, 0.31 mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔(0.23 mL, 1.7 mmol)、CuI (0.015 g, 0.076 mmol)和二氯双(三苯基膦)钯(0.054 g, 0.076 mmol)。在 85℃下将反应物加热 12 h 然后使其冷却至室温。用乙酸乙酯(20 mL)稀释反应物并且随后将其倒入 0.1 N HCl (20 mL)中,并用乙酸乙酯(3 x 50 mL)实施萃取。用水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤萃取物,干燥(MgSO₄)并在真空中加以浓缩。通过快速色谱法(5%至 10% 乙酸乙酯/石油醚)进行纯化产生呈澄清油形式的标题化合物(0.28 g, 70%),通过 NMR 和质谱分析加以鉴定; MS (ES⁺): 260 (M+H)。

步骤 6) 4-(5-乙炔基-2-氟-苯基)-丁腈



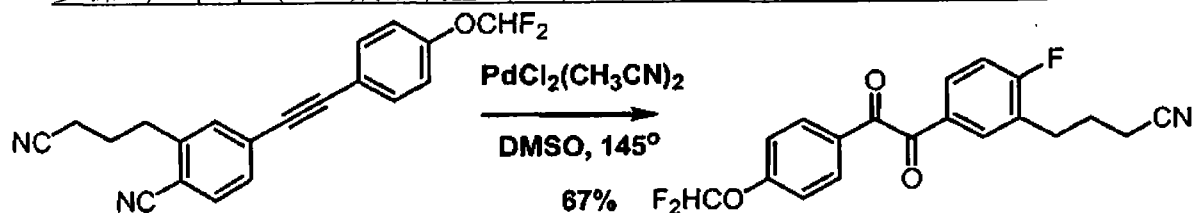
向 4-(2-氟-5-三甲基硅烷基乙炔基-苯基)-丁腈(0.27 g, 1.04 mmol)存于无水二氯甲烷(2.5 mL)和甲醇(2.5 mL)中的经搅拌溶液中添加碳酸铯(0.41 g, 1.2 mmol)并在氮气氛下将其搅拌 2 h。用二乙醚(15 mL)稀释混合物,并在二乙醚与 H₂O (10 mL)之间加以分配,并用二乙醚(10 mL)萃取水性层,用盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥,将其过滤并在真空中加以浓缩。通过快速色谱法(5 - 10% 乙酸乙酯/石油醚)进行纯化产生呈棕色半固体形式的标题化合物(0.154 g, 79%),通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI⁺): 187 (M⁺)。

步骤 7) 4-[5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-氟-苯基]-丁腈



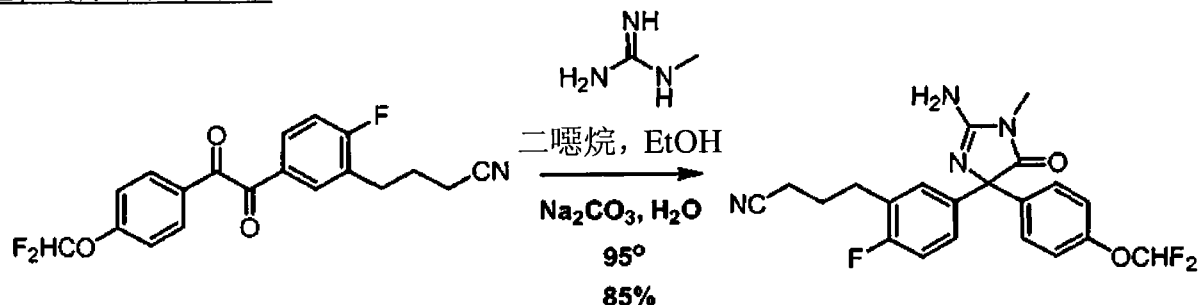
向 1-二氟甲氧基-4-碘-苯(0.21 g, 0.79 mmol)存于 DMF (3.5 ml)中的溶液中添加 TEA (0.55 mL, 57.4 mmol)和 4-(5-乙炔基-2-氟-苯基)-丁腈(0.48 g, 0.79 mmol)。通过经 5 min 使氩鼓泡通过反应物来对反应物实施脱气, 并且随后同时添加二氯双(三苯基膦)钯(0.028 g, 0.04 mmol)和碘化铜(0.008 g, 0.57 mmol)。在 65°C 下将反应混合物加热 15 min, 使其冷却并用 0.1 N HCl (10 ml)终止反应。用 Et_2O (3x10 ml)萃取水性层。用盐水(25 ml)洗涤经合并有机萃取物, 将其干燥(MgSO_4)并浓缩。通过硅胶层析(10 - 20% 乙酸乙酯/石油醚)纯化粗材料以提供呈棕色油形式并且在静置后固化的标题化合物(0.235 g, 90%), 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI⁺): 329 (M⁺)。

步骤 8) 4-{5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-2-氟-苯基}-丁腈



以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 4 始于 4-[5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-氟-苯基]-丁腈(0.23 g, 0.7 mmol), 并获得呈透明蜡质固体形式的标题化合物(0.17 g, 67%), 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (ES⁻): 420 (M+ CH_3COO^-)。

步骤 9) 4-{5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-氟-苯基}-丁腈

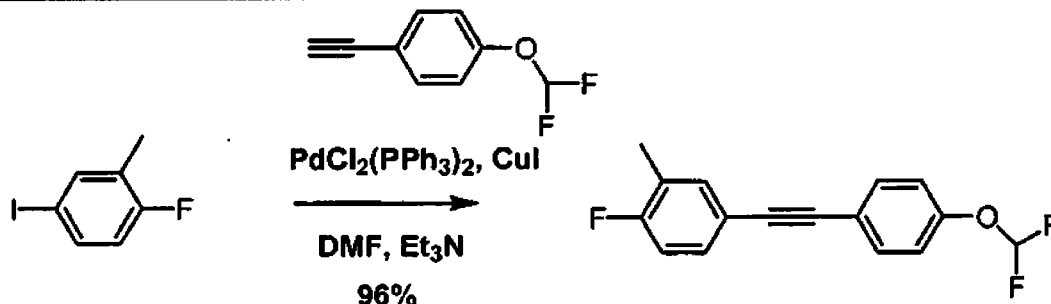


以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 5 始于 4-{5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-2-氟-苯基}-丁腈(0.16 g, 0.44 mmol), 并获得呈白色发泡体形式的标题化合物(0.156 g, 85%), 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: $65 - 70^\circ\text{C}$ 。HRMS (ESI⁺): 417.1534 (M+H)。

实例 15

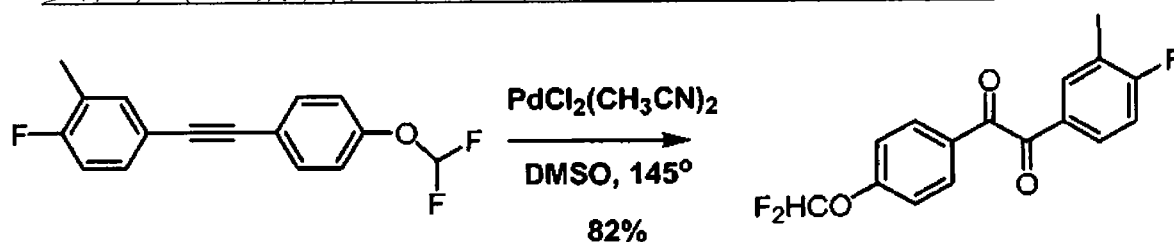
制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

步骤 1) 4-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-1-氟-2-甲基-苯



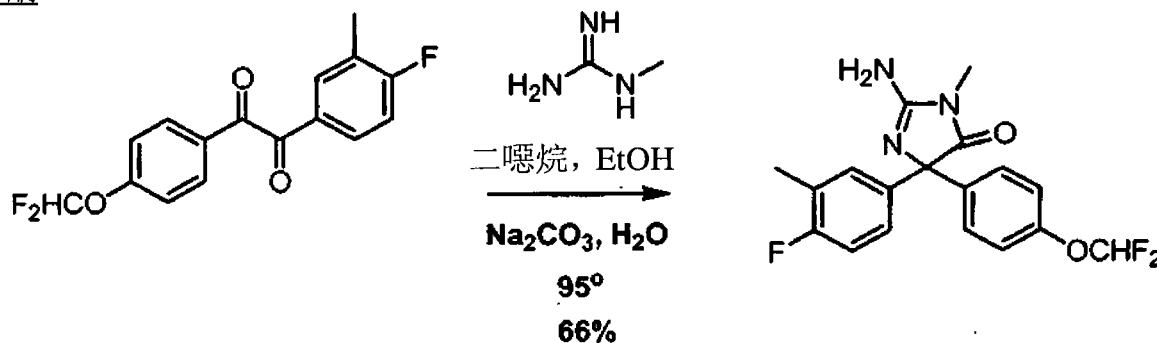
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 3 始于 1-氟-4-碘-2-甲基-苯(0.125 g, 0.53 mmol)和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.09 g, 0.53 mmol)，并获得呈黄色半固体形式的标题化合物(0.141 g, 96%)，并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI+): 276 (M+).

步骤 2) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 4 始于 4-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-1-氟-2-甲基-苯(0.137 g, 0.5 mmol)，并获得呈黄色固体形式的标题化合物(0.126 g, 82%)，并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: $77 - 78^\circ\text{C}$ 。MS (EI+): 308 (M+).

步骤 3) 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮



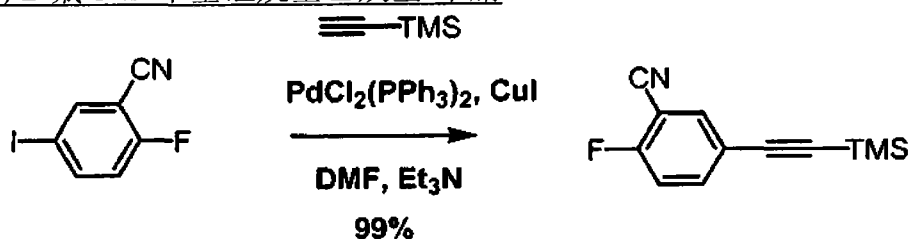
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 5 始于 1-(4-二氟甲氧基-3-甲基-苯基)-2-(4-氟-3-甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮(0.088 g, 0.29 mmol)，并获

得呈白色发泡体形式的标题化合物(0.07 g, 66%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。
Mp: 70°C。HRMS (ESI+): 364.1273 (M+H)。

实例 16

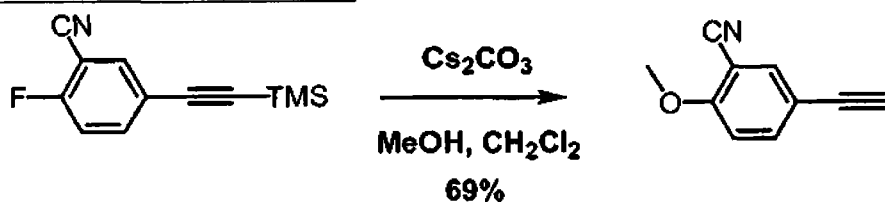
制备 5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苕腈

步骤 1) 2-氟-5-三甲基硅烷基乙炔基-苕腈



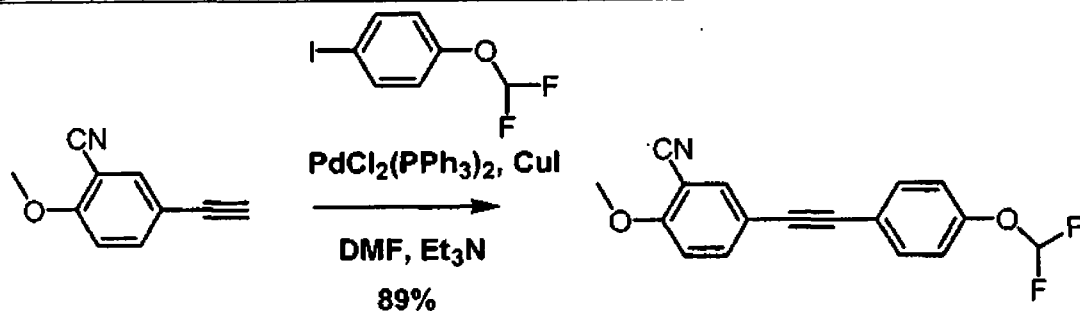
以与实例 1 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 3 始于 2-氟-5-碘-苕腈(1.0 g, 4.14 mmol)和乙炔基-三甲基-硅烷(0.487 g, 4.97 mmol), 并获得呈蜡质棕色固体形式的标题化合物(0.90 g, 99%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI+): 216 (M+)。

步骤 2) 5-乙炔基-2-甲氧基-苕腈



向 2-氟-5-三甲基硅烷基乙炔基-苕腈(0.935 g, 4.3 mmol)存于无水二氯甲烷(10 mL)和甲醇(10 mL)中的经搅拌溶液中添加碳酸铯(1.7 g, 5.2 mmol)并在氮气氛下搅拌 2 h。用二乙醚(100 mL)稀释混合物, 并且在二乙醚与 H₂O (100 mL)之间分配混合物, 并用二乙醚(50 mL)萃取水性层, 用盐水洗涤并经 MgSO₄ 干燥, 将其过滤并在真空中加以浓缩。通过快速色谱法 (20 - 30% 乙酸乙酯/石油醚) 进行纯化产生呈褐色固体形式的标题化合物(0.468 g, 69%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: 100 -101°C。MS (EI+): 157 (M+)。

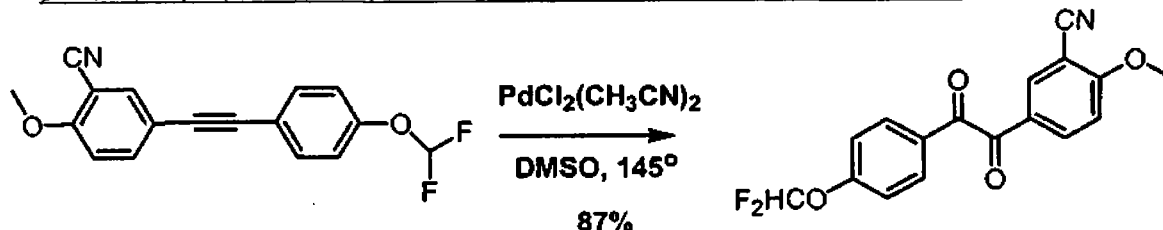
步骤 3) 5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-甲氧基-苕腈



以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 3 始于 1-二氟

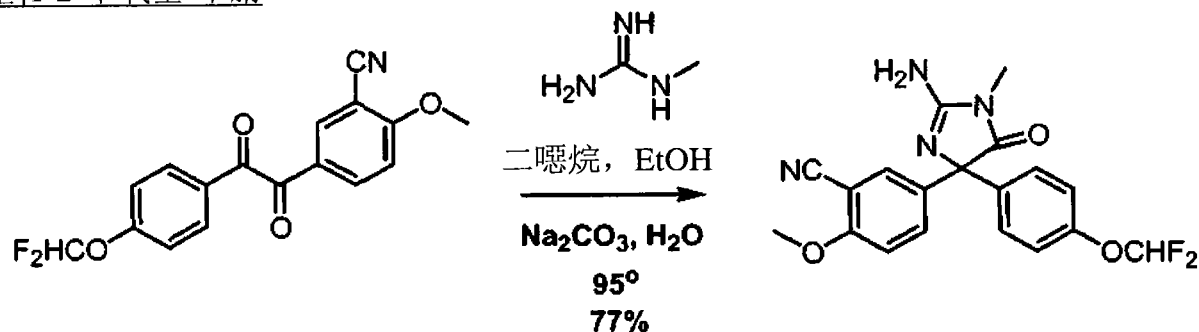
甲氧基-4-碘-苯(0.17 g, 0.64 mmol)和 5-乙炔基-2-甲氧基-苄腈(0.10 g, 0.64 mmol), 并获得呈淡棕色固体形式的标题化合物(0.170 g, 89%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (APPI+): 299 (M+).

步骤 4) 5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲氧基-苄腈



以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 4 始于 5-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-2-甲氧基-苄腈(0.16 g, 0.53 mmol), 并获得呈褐色固体形式的标题化合物(0.24 g, 87%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: $150-155^\circ\text{C}$ 。MS (EI+): 331 (M+).

步骤 5) 5-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-2-甲氧基-苄腈

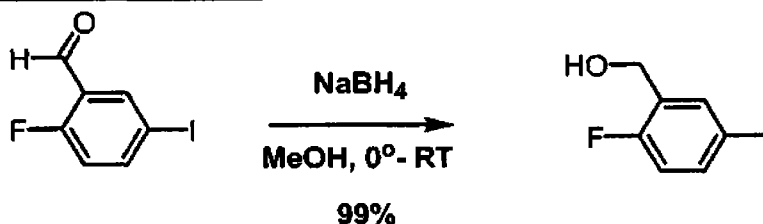


以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 5 始于 5-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲氧基-苄腈(0.099 g, 0.30 mmol), 并获得呈白色发泡体形式的标题化合物(0.089 g, 77%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: $104-105^\circ\text{C}$ 。HRMS (ESI+): 387.1259 (M+H).

实例 17

制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

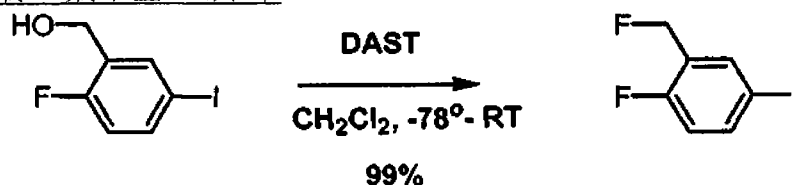
步骤 1) (2-氟-5-碘-苯基)-甲醇



以两份经 10 min 向 2-氟-5-碘-苯甲醛(1.0 g, 4.0 mmol)存于 CH_3OH (10 mL)中的冰冷溶液中添加 NaBH_4 (0.182 g, 4.8 mmol)。将反应混合物搅拌 1 h 并在真空中加以浓缩。

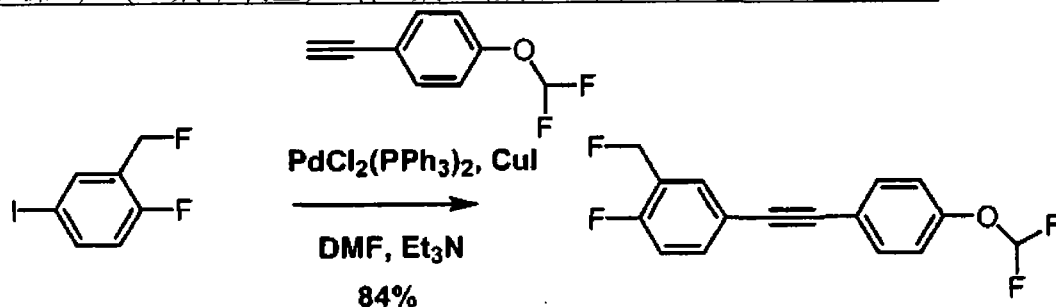
将残余物溶于 EtOAc (50 mL) 中并依序用 2x H₂O (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤。干燥有机层 (MgSO₄) 并加以浓缩。通过快速色谱法 (30% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化粗材料以提供呈白色固体形式的标题化合物 (1.0 g, 99%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: 42 °C。MS (EI⁺): 252 (M⁺)。

步骤 2) 1-氟-2-氟甲基-4-碘-苯



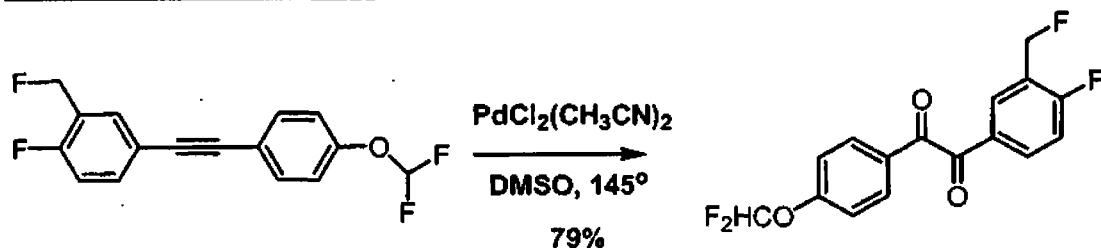
在 -78 °C 和氮气氛围下向 (2-氟-5-碘-苯基)-甲醇 (1.0 g, 3.97 mmol) 存于无水二氯甲烷 (10 mL) 中的经搅拌溶液中添加 DAST (0.63 mL, 4.76 mmol)。移除冷却浴并经 1 h 使混合物升温至室温, 并且随后用饱和碳酸氢钠 (4 mL) 终止反应。在二氯甲烷与 H₂O 之间分配混合物, 并用二氯甲烷 (2x10 mL) 萃取水性层。用盐水洗涤有机层并经 MgSO₄ 干燥, 过滤并在真空中将其浓缩为澄清油 (0.999 g, 99%) 且将其直接用于下一步骤中。

步骤 3) 1-(二氟甲氧基)-4-([4-氟-3-(氟甲基)苯基]乙炔基)-2-甲基苯



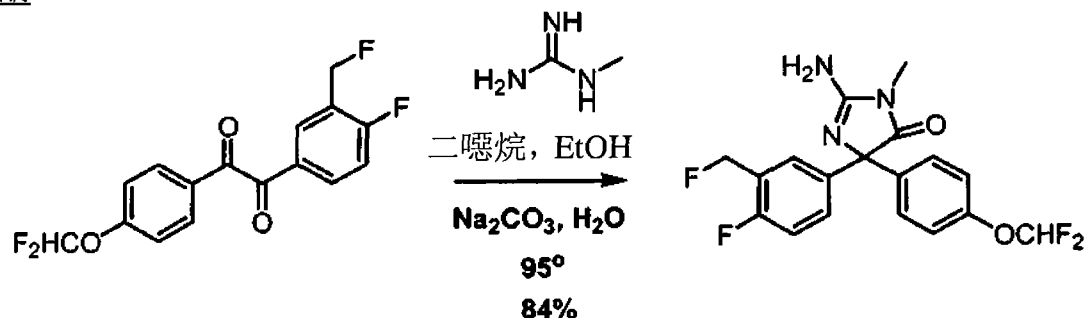
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 3 始于 1-氟-2-氟甲基-4-碘-苯 (0.211 g, 0.83 mmol) 和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯 (0.14 g, 0.83 mmol), 并获得呈黄色半固体形式的标题化合物 (0.207 g, 84%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI⁺): 294 (M⁺)。

步骤 4) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物, 其中步骤 4 始于 1-(二氟甲氧基)-4-([4-氟-3-(氟甲基)苯基]乙炔基)-2-甲基苯 (0.2 g, 0.68 mmol), 并获得呈黄色固体形式的标题化合物 (0.176 g, 79%), 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: 68 - 70 °C。MS (EI⁺): 326 (M⁺)。

步骤 5) 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

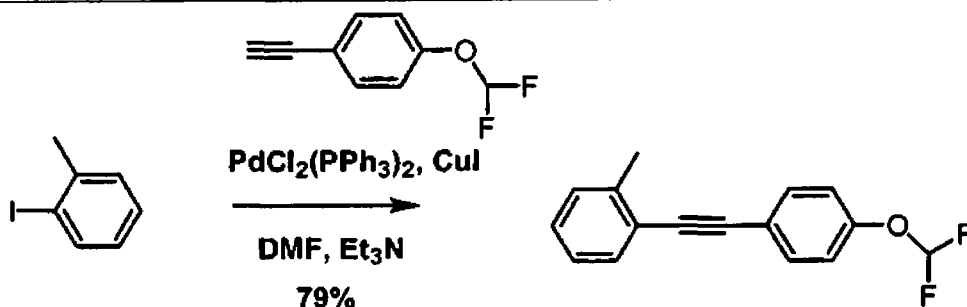


以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 5 始于 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(4-氟-3-氟甲基-苯基)-乙烷-1,2-二酮(0.12 g, 0.37 mmol)，并获得呈白色发泡体形式的标题化合物(0.12 g, 84%)，通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: 70 - 73 °C。HRMS (ESI⁺): 382.1172 (M+H)。

实例 18

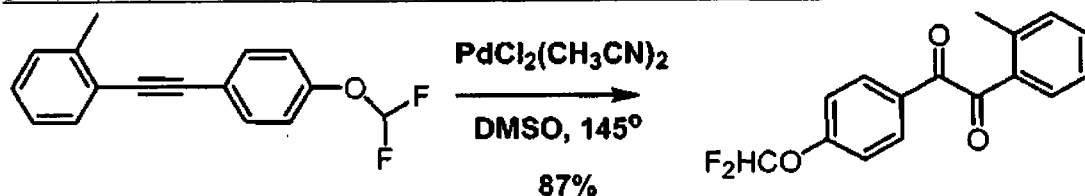
制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-邻甲苯基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

步骤 1) 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}-2-甲基苯



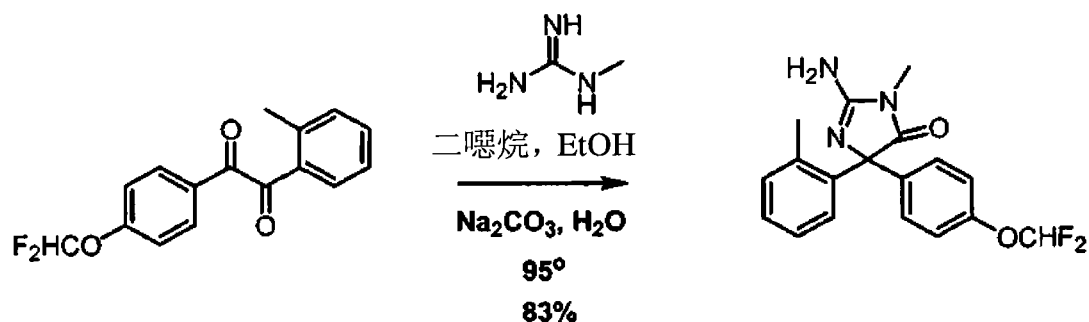
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 3 始于 1-碘-2-甲基-苯(0.15 g, 0.69 mmol)和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.116 g, 0.69 mmol)，并获得呈淡棕色油形式的标题化合物(0.141 g, 79%)，通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI⁺): 258 (M⁺)。

步骤 2) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-邻甲苯基-乙烷-1,2-二酮



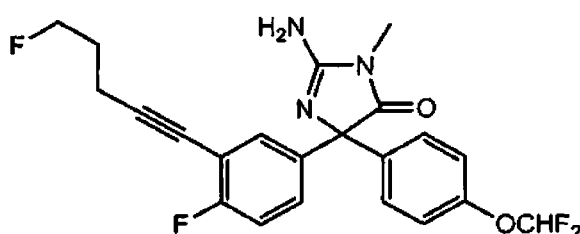
以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 4 始于 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}-2-甲基苯(0.85 g, 0.33 mmol)，并获得呈黄色半固体形式的标题化合物(0.083 g, 87%)，通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (EI⁺): 290 (M⁺)。

步骤 3) 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-5-邻甲苯基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

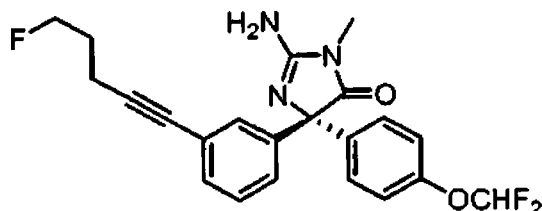


以与实例 12 中所述基本相同的方式来制备标题化合物，其中步骤 5 始于 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-邻甲苯基-乙烷-1,2-二酮(0.083 g, 0.29 mmol)，并获得呈白色发泡体形式的标题化合物(0.082 g, 83%)，通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。Mp: 85-90°C。MS (ES⁻): 344 (M-H)。

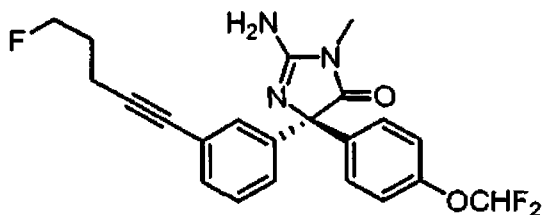
实例 19



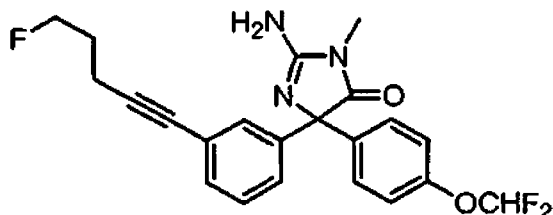
2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A) [MS (ES⁺): 434 (M+H)⁺];



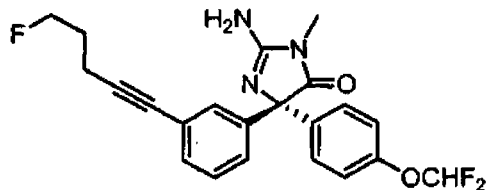
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B);



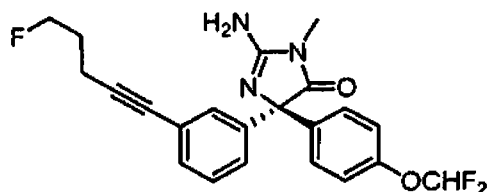
(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(C);



2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(D);



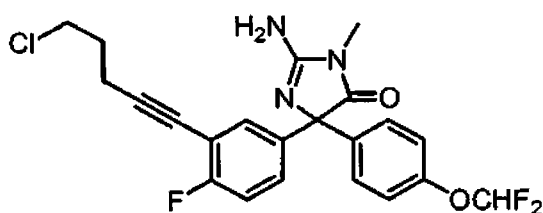
(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(E);



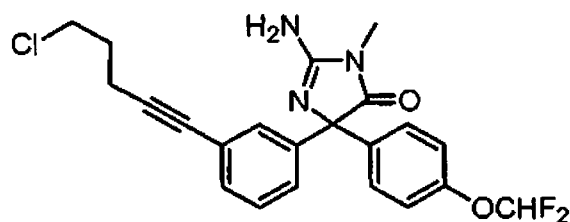
(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(F)。

实例 20

2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)



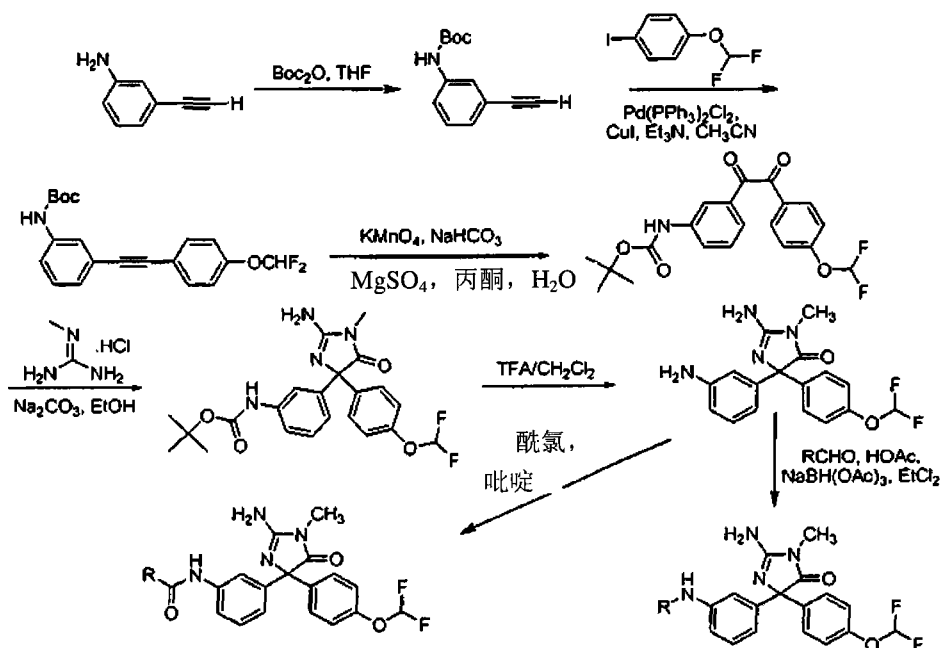
2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[MS (ES+): 450 (M+H)⁺];



2-氨基-5-[3-(5-氯戊-1-炔-1-基)-苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)。

实例 21-51

制备 2-氨基-4-(3-氨基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮衍生物



步骤 a) (3-乙炔基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

将 3-乙炔基-苯基胺(25.0 g, 213 mmol)和二碳酸二叔丁酯(93.1 g, 427 mmol)存于 THF (427 mL)中的溶液在 70℃下加热过夜。使反应物冷却至室温并随后添加 3-二甲基氨基-1-丙基胺(32.1 g, 320 mmol)并且在室温下搅拌 1 h。浓缩反应物并用二乙醚来吸收, 用 1N HCl、盐水、碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩以提供标题化合物(45.0 g, 97%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。

步骤 b) [3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

将(3-乙炔基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(14.7 g, 67.7 mmol)、1-二氟甲氧基-4-碘-苯(18.2 g, 67.7 mmol)、NEt₃ (47 mL、338 mmol)、乙腈(225 mL)、CuI (1.29 g, 6.77 mmol)、与 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.85 g, 4.05 mmol)的混合物加热至 60℃并保持 1 h。用 EtOAc/Hex (1:10) 稀释反应物并随后使其通过硅胶垫并加以浓缩, 并且用色谱法使用己烷/乙酸乙酯(10:1) 作为洗脱溶剂来纯化, 从而产生标题化合物(24.3 g, 100%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。

步骤 c) {3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

用高锰酸钾(28.5 g, 180 mmol)处理[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(21.6 g, 60.1 mmol)、碳酸氢(3.30 g, 39.0 mmol)、硫酸镁(10.9 g, 90.2 mmol)存于水(400 mL)和丙酮(1200 mL)中的混合物, 并在室温下将所得混合物搅拌 1 h。短暂浓缩反应混合物并用乙酸乙酯实施萃取。用己烷稀释有机层并随后使其通过硅胶垫, 并且加以浓缩以提供标题化合物(19.81 g, 84%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。

步骤 d) {3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

将{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(19.8 g, 50.6

mmol)、N-甲基胍 HCl 盐(6.65 g, 60.7 mmol)、碳酸钠(8.05 g, 75.9 mmol)存于乙醇(169 mL)中的混合物在回流条件下加热 3 h。用甲醇/二氯甲烷(1:10)稀释反应混合物, 并且使其通过硅胶垫并加以浓缩, 并用色谱法使用甲醇/二氯甲烷(1:10)进行纯化而产生标题化合物(15.3 g, 68%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。

步骤 e) 2-氨基-5-(3-氨基-苯基)-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

使{3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(15.3 g, 34.3 mmol)溶于三氟乙酸/二氯甲烷(1:1) (20 mL)中并搅拌 4.5 h。添加额外三氟乙酸(3.0 mL)并将反应物再搅拌一小时并加以浓缩。向残余物中添加 Na_2CO_3 , 之后用二氯甲烷实施萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机层并在真空中加以浓缩以提供标题化合物(11.8 g, 99%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。MS (ES+) m/e 347 (M+H)⁺。

步骤 f1) N-(3-(2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)乙酰胺盐酸盐

将 2-氨基-5-(3-氨基-苯基)-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮(88 mg, 0.25 mmol)、乙酰氯(20 mg, 0.25 mmol)、 NEt_3 (51 mg, 0.51 mmol)存于 THF (2.5 mL)中的混合物在 rt 下搅拌 1h, 加以浓缩并通过反相 HPLC 进行纯化, 之后用盐酸处理以提供标题化合物(42 mg, 43%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。MS (ES+) m/e 389 (M+H)⁺。

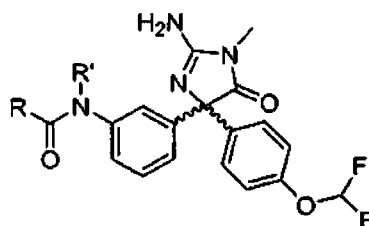
基本上使用此程序并采用期望酰卤来获得表 X 中所示的化合物, 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。

步骤 f2) 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-(丙基氨基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮盐酸盐

将 2-氨基-5-(3-氨基-苯基)-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮(150 mg, 0.43 mmol)、丙醛(25 mg, 0.43 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(184 mg, 0.87 mmol)、和乙酸(0.87 mmol)存于二氯乙烷(4.3 mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷稀释反应物并用碳酸钠来洗涤。浓缩有机层并通过反相 HPLC 来纯化, 之后用盐酸处理以提供标题化合物(122 mg, 73%), 通过 NMR 和质谱分析加以表征。MS (ES+) m/e 389 (M+H)⁺。

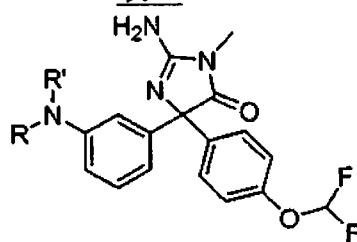
基本上使用此程序并采用期望醛类来获得表 X 和 Y 中所示的化合物, 并通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。

表 X



实例编号	手性	R	R'	[M+H]	$[\alpha]_D^{25*}$
21	--	CH ₂ CH ₃	H	403	
22	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	417	
23	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	431	
24	--	CH ₂ CH ₂ Cl	H	437	
25	--	CF ₃	H	443	
26	--	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	431	
27	--	CH(CH ₃) ₂	H	417	
28	--	环丙基	H	415	
29	--	环丁基	H	429	
30	--	CH ₃ CH=CH	H	415	
31	--	(CH ₃) ₂ C=CH	H	429	
32	--	PhCH=CH	H	477	
33	--	呋喃-2-基	H	441	
34	--	PhCH ₂ OCH ₂	H	495	
35	--	Ph	H	451	
36	--	Cl ₃ C	H	491	
37	--	1-Ph-5-CF ₃ -吡唑-4-基	H	585	
38	--	1-(4-Cl-Ph)-5-CF ₃ -吡唑-4-基	H	619	
39	--	3-溴-噻吩-2-基	H	535	
40	--	苯并呋喃-3-基	H	491	
41	--	苯并呋喃-5-基	H	491	
42	--	噻吩-2-基	H	457	

表 Y



实例编号	手性	R	R'	[M+H] ⁺	$[\alpha]_D^{25*}$
43	--	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	389	
44	--	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	403	
45	--	(CH ₃) ₂ CHCH ₂	H	403	
46	--	异丙基	H	389	
47	--	环戊基	H	415	

48	--	环己基	H	429
49	--	CH ₃ CH=CH	H	401
50	--	环丁基	H	401
51	--	呋喃-2-基-CH ₂	H	427

实例 52

制备(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性 HPLC 来分离 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 其中使用管柱型西拉赛璐 AD, 2 x 25 cm; 流动相为存于己烷中的 14%乙醇和 0.1%二乙胺, 流速为 20 mL/min, 以获得呈玻璃形式的标题 S-异构体, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定[mp 玻璃; $[\alpha]_D^{25} = -31.0^\circ$ (c = 1%溶液, CHCl₃); MS (ES) m/z 436.2]。

实例 53

制备(5S)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 80 所述相同的程序, 但使用 5-溴-2-氟苯酚作为起始材料, 获得外消旋 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, 并通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。

通过手性 HPLC 来分离 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 其中使用管柱型西拉赛璐 AD, 5 x 50 cm; 流动相为存于己烷中的 15%乙醇和 0.1%二乙胺, 流速为 100 mL/min, 以获得呈玻璃形式的标题 S-异构体, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定[mp 玻璃; $[\alpha]_D^{25} = 16^\circ$ (c = 1%, MeOH); MS (ES) m/z 454.0]。

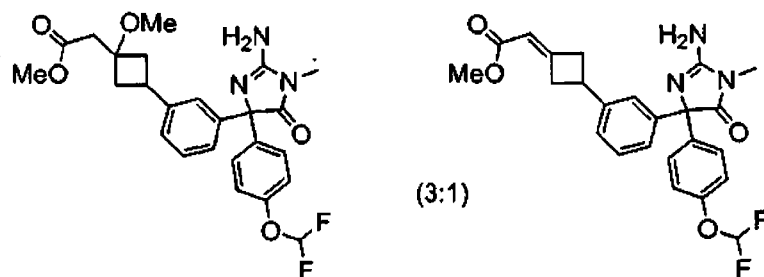
实例 54

制备(5R)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

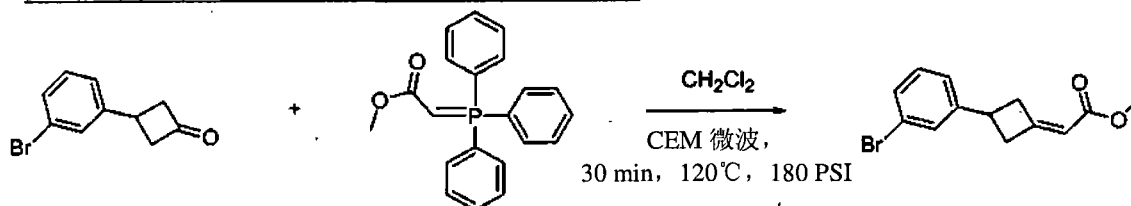
通过手性 HPLC 来分离 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(如上述实例中所述来制备)的外消旋混合物, 其中使用管柱型西拉赛璐 AD, 5 x 50 cm; 流动相为存于己烷中的 15%乙醇和 0.1%二乙胺, 流速为 100 mL/min, 以获得呈玻璃形式的标题 R-异构体, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定[mp 玻璃; $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ$ (c = 1%, MeOH); MS (ES) m/z 454.0]。

实例 55

制备[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯-[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环亚丁基]乙酸甲酯(3:1)

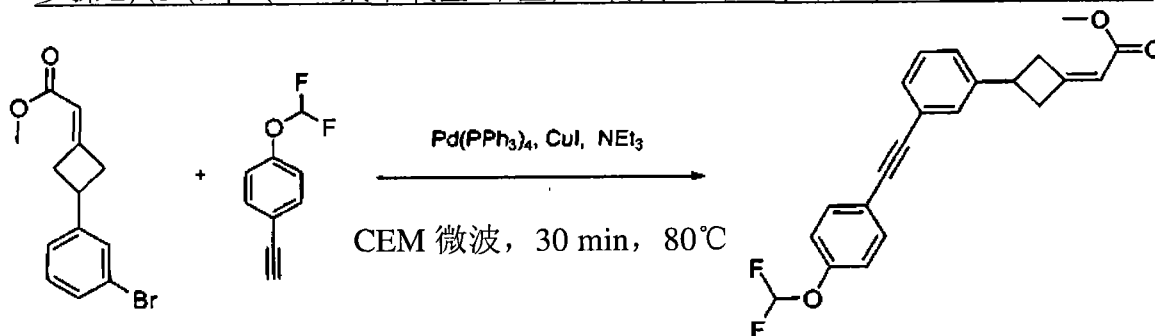


步骤 1) [3-(3-溴-苯基)-环亚丁基]-乙酸甲酯



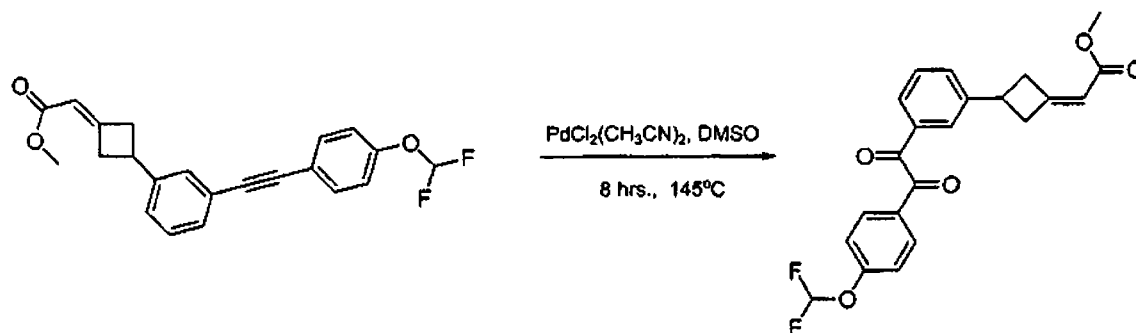
在 CEM 80 ml 微波容器内使 3-(3-溴-苯基)-环丁酮(2.00 g, 8.89 mmol)和三苯基-膦烯乙酸甲酯(8.33 g, 24.9 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中。在 CEM Discover™微波仪中于 120°C 下将溶液辐照 30 分钟。压力达到 180 PSI 的最大值。通过管柱色谱(等度洗脱; 存于己烷中的 10% 二乙醚)来纯化, 从而提供 2.49 gm 无色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 - 3.00 (m, 1 H) 3.02 - 3.14 (m, 1 H) 3.17 - 3.28 (m, 1 H) 3.46 - 3.58 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.63 - 3.71 (m, 1 H) 5.74 (q, J=3.0 Hz, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 2 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.50 (t, J=1.9 Hz, 1 H); MS (EI) m/z 280 [M+].

步骤 2) (3-(3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基)-环亚丁基)-乙酸甲酯



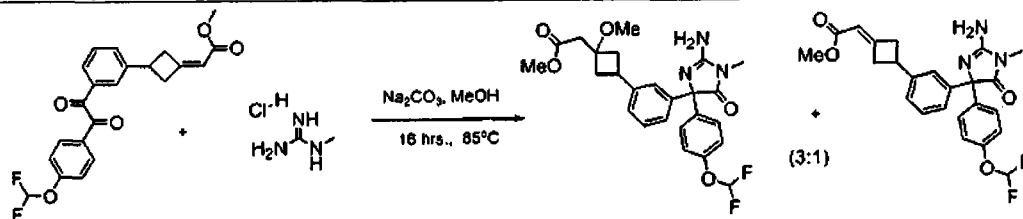
在 CEM 卡扣盖式微波瓶中合并 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(0.99 gm 5.89 mmol)、3-(3-溴-苯基)-2,2-二甲基-环丁酮(1.422 g, 5.06 mmol)、碘化铜(173 mg, 0.908 mmol)、四(三苯基膦)钯(292 mg, 0.253 mmol)和三乙胺(4.3 g, 42.5 mmol)。快速摇动所述瓶, 然后在 CEM Explorer™微波仪中于 80°C 下辐照 30 分钟。通过管柱色谱(梯度; 存于己烷中的 0% -10% EtOAc)来纯化, 从而提供 1.348 g 琥珀色油(72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 3.20 - 3.30 (m, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 3.63 - 3.72 (m, 1 H) 5.76 (q, J=2.9 Hz, 1 H) 7.23 (dt, J=9.1, 2.5 Hz, 2 H) 7.32 (t, J=73.7 Hz, 1 H) 7.34 - 7.44 (m, 3 H) 7.47 - 7.50 (m, 1 H) 7.62 (dt, J=9.2, 2.6 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 369.1 [M+H]⁺.

步骤 3) (3-(3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基)-环亚丁基)-乙酸甲酯



在 250 ml 圆底烧瓶中使(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-环丁基)-乙酸甲酯(1.348 g, 3.66 mmol)溶于 DMSO (45 mL)中。添加双(乙腈)二氯化钯并将烧瓶加热(油浴; 145°C)4 小时。另外添加双(乙腈)二氯-钯(90 mg)并再继续加热 4 小时。在水(50 ml)与二氯甲烷之间分配粗材料。合并二氯甲烷萃取物(2 x 50 ml)并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度: 存于己烷中的 10-20% EtOAc)来纯化, 从而提供 1.17 gm 黄色油(80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.90 - 3.02 (m, 1 H) 3.05 - 3.16 (m, 1 H) 3.22 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 - 3.59 (m, 1 H) 3.62 - 3.64 (m, 3 H) 3.72 - 3.82 (m, 1 H) 5.73 - 5.77 (m, 1 H) 7.39 (dt, J=9.3, 2.5 Hz, 2 H) 7.46 (t, J=73.0 Hz, 2 H) 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.72 - 7.80 (m, 2 H) 7.85 (t, J=1.9 Hz, 1 H) 8.02 (dt, J=9.4, 2.6 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 401.1 [M+H]⁺。

步骤 4) [3-(3-(2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)-1-甲氧基环丁基]乙酸甲酯-[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)环亚丁基]乙酸甲酯(3:1)

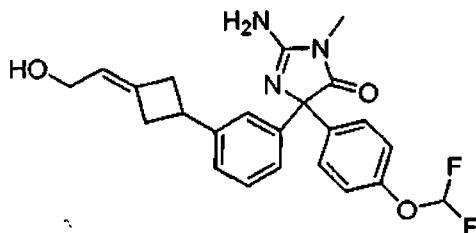


在 250 ml 圆底烧瓶中使(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-环亚丁基)-乙酸甲酯(0.34 g, 0.849 mmol)溶于乙醇(10 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.186 g, 1.70 mmol)和碳酸钠(0.180 g, 1.70 mmol)。将混合物加热(油浴; 85°C)16 小时。通过旋转蒸发移除乙醇。在水与氯仿之间分配残余物。用硫酸钠干燥氯仿层并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度, 碱性氧化铝; 存于己烷中的 50-70% EtOAc)来进行尝试性纯化, 从而产生 0.300 g 油性混合物, 用二氯甲烷将其稀释并使其吸附至碱性氧化铝上。通过管柱色谱(梯度, 碱性氧化铝; 存于二氯甲烷中的 0-10% 甲醇)来进行尝试性纯化, 回收 0.164 g 呈白色固体形式的不可分离的混合物(40%); m.p. 58-60°C。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), α,β-不饱和甲酯与其甲醇加合物(1:3)的混合物 δ ppm 2.01 - 2.16 (m, 2 H) 2.83 - 3.05 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.10 (s, 甲醇加合物的 3H, 顺式/反式) 3.12 - 3.28 (m, 1 H) 3.18 (s, 甲醇加合物的 3H, 顺式/反式) 3.39 - 3.54 (m, 1 H)

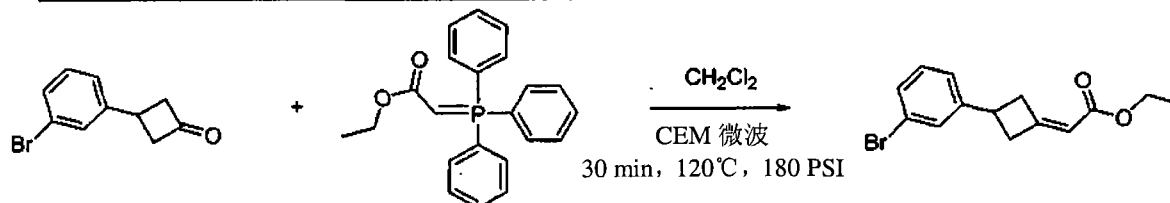
3.56 (s, α,β -不饱和甲酯的 3H) 3.60 (s, 甲醇加合物的 3H, 顺式/反式) 3.61 (s, 甲醇加合物的 3H, 顺式/反式) 5.66 - 5.74 (m, α,β -不饱和甲酯的 1H) 6.67 (s, 2H) 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.16 (t, $J=74.2$ Hz, 1H) 7.19 - 7.33 (m, 2H) 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 454.2 (α,β -不饱和甲酯) $[M-H]^-$; MS (ES) m/z 486.2 (甲醇加合物) $[M-H]^-$.

实例 56

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[3-(2-羟基亚乙基)环丁基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

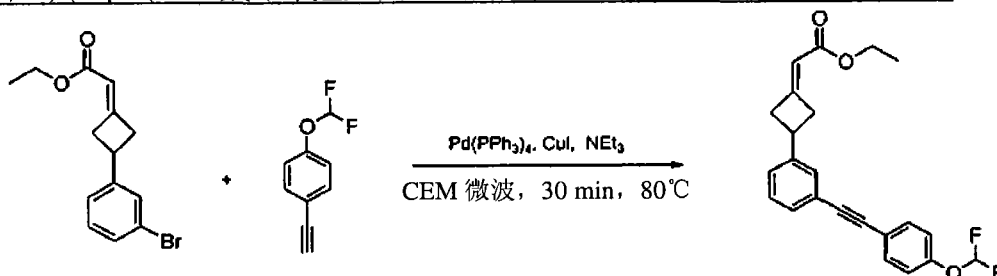


步骤 1) [3-(3-溴-苯基)-环亚丁基]-乙酸乙酯



在 CEM 80 ml 微波容器内使 3-(3-溴-苯基)-环丁酮(2.03 g 9.02 mmol)和三苯基-膦烯乙酸乙酯(15.72 gm, 45.12 mmol)溶于二氯甲烷(30 mL)中。在 CEM Discover™ 微波仪中于 120°C 下将溶液辐照 30 分钟。压力达到 180 PSI 的最大值。通过管柱色谱(等度; 存于己烷中的 10% 二乙醚)来纯化产物以产生 2.37 gm 油(89%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.89 - 3.00 (m, 1 H) 3.03 - 3.11 (m, 1 H) 3.16 - 3.27 (m, 1 H) 3.46 - 3.57 (m, 1 H) 3.63 (q, $J=8.0$ Hz, 1 H) 4.08 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 5.71 (q, $J=2.9$ Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 7.39 - 7.43 (m, 1 H) 7.48 - 7.52 (m, 1 H); MS (APPI) m/z 295 $[M+H]^+$.

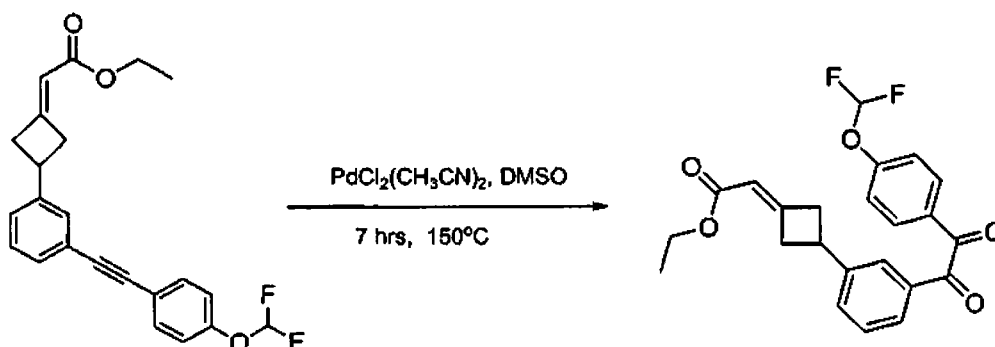
步骤 2) (3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基)乙炔基]-苯基 1-环亚丁基]-乙酸乙酯



在 CEM 卡扣盖式微波瓶中合并 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯(1.48 g, 8.80 mmol)、[3-(3-溴-苯基)-环亚丁基]-乙酸乙酯(2.00 g, 6.78 mmol)、碘化铜(232 mg、0.131 mmol)、四(三苯基膦)钯(470 mg、1155.56 g/mol、0.046 mmol)、和三乙胺(20g、198 mmol)。将加盖瓶置于 CEM Explorer 微波仪中并在 80°C 下将其辐照 30 分钟。将粗反应混合物和

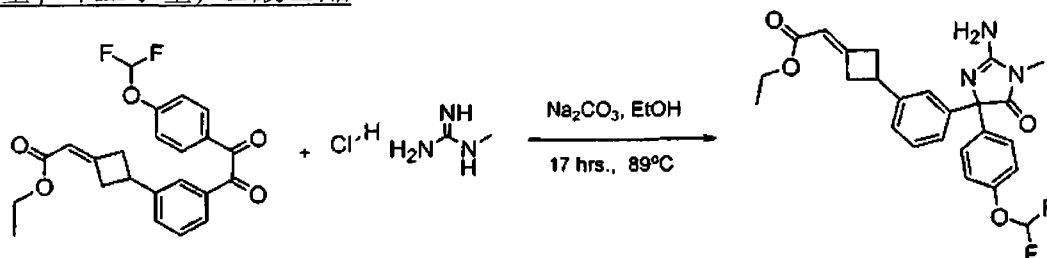
二氯甲烷洗涤物直接倒至硅胶上。通过管柱色谱（等度；存于己烷中的 5% EtOAc）来纯化从而提供 1.42 g (55%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3 H) 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 3.06 - 3.16 (m, 1 H) 3.19 - 3.28 (m, 1 H) 3.49 - 3.60 (m, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 1 H) 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 5.68 - 5.78 (m, 1 H) 7.06 - 7.32 (m, 3 H) 7.39 (dd, J=8.8, 3.7 Hz, 3 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 383.1 [M+H]⁺。

步骤 3) 合成(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-环亚丁基)-乙酸乙酯



在 250 ml 圆底烧瓶中使{3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-环亚丁基}-乙酸乙酯(1.22 gm, 3.21 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中，添加双(乙腈)二氯-钯(95 mg, 0.366 mmol)并且在油浴(150°C)中将反应物加热 7 小时。在水与二氯甲烷之间分配反应物。用二氯甲烷萃取水性层，并将经合并有机层浓缩至硅胶上。通过管柱色谱（梯度；存于己烷中的 0-100% EtOAc）来纯化产物以提供 0.888 mg 黄色油 L37285-40 (67%)。mp 油；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18 (t, J=8.2 Hz, 3 H) 2.92 - 3.01 (m, 1 H) 3.06 - 3.16 (m, 1 H) 3.22 - 3.30 (m, 1 H) 3.51 - 3.62 (m, 1 H) 3.71 - 3.82 (m, 1 H) 4.03 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.70 - 5.75 (m, 1 H) 7.35 - 7.41 (m, 2 H) 7.46 (t, J=73.0 Hz, 1 H) 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.72 - 7.76 (m, 1 H) 7.77 - 7.80 (m, 1 H) 7.85 (t, J=1.7 Hz, 1 H) 7.99 - 8.04 (m, 2 H); MS (ES) m/z 413.1 [M-H]⁻。

步骤 4) (3-{3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯基}-环亚丁基)-乙酸乙酯

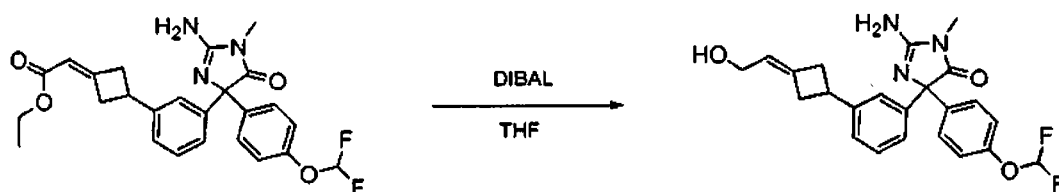


在 250 ml 圆底烧瓶中使(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯基}-环亚丁基)-乙酸乙酯(0.845 g, 2.04 mmol)溶于乙醇(50 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(263 mg, 2.40 mmol)和碳酸钠(254 mg, 2.40 mmol)。将混合物加热（油浴；89°C）17 小时。

将粗反应物浓缩至硅胶上。通过管柱色谱（梯度：存于己烷中的 50-100% 乙酸乙酯）来纯化，从而产生油性物质。使油性产物溶于二乙醚中。

在高度真空下蒸发，从而提供 704 mg (74%) 白色发泡固体。Mp 78-80°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.78 - 2.89 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.02 - 3.07 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 1 H) 3.45 - 3.53 (m, 1 H) 3.55 - 3.66 (m, 1 H) 4.07 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 5.64 - 5.75 (m, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 2 H) 7.16 (t, $J=74.2$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.21 (m, 1 H) 7.23 - 7.33 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H); MS (ES) m/z 468.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

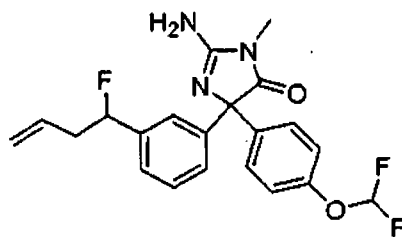
步骤 5) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[3-(2-羟基亚乙基)环丁基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



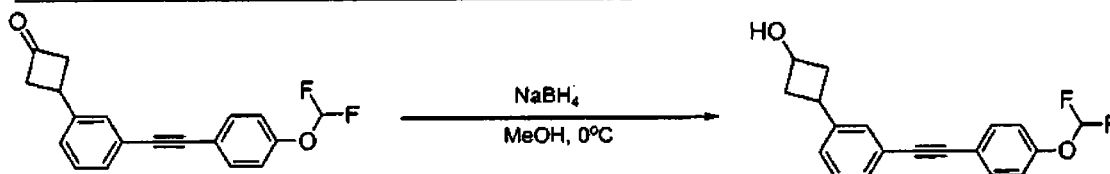
使(3-[3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯基]-环亚丁基)-乙酸乙酯(0.202 g, 0.430 mmol)溶于四氢呋喃(THF, 2 mL)中并在冰浴中冷冻。向此溶液中添加二异丁基氢化铝(DIBAL)存于 THF (11 ml) 中的 1 M 溶液。在环境温度下将反应物搅拌 1 小时，然后用碎冰终止反应，之后添加氯化钠和氯化铵盐。用二乙醚萃取粗混合物并经硫酸镁干燥以产生 33 mg 黄色油(18%); MS (ES) m/z 426.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实例 57

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



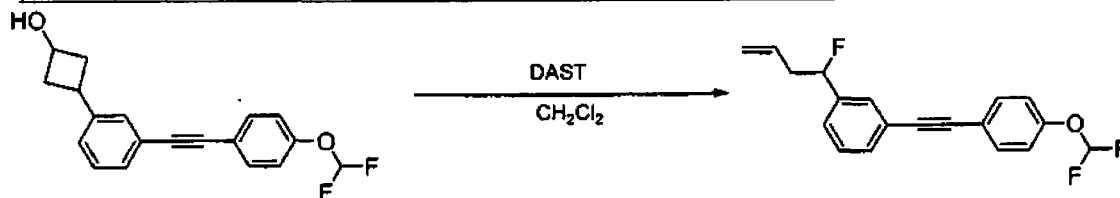
步骤 1) 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-环丁醇



使 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-环丁酮(0.834 g, 2.67 mmol)溶于甲醇(100 ml)中并在冰浴中冷冻。在 20 分钟后添加硼氢化钠(0.159 gm, 4.02 mmol)并且再继续搅拌 20 分钟。添加水(2 ml)并且再继续搅拌 20 分钟。通过旋转蒸发浓缩反应物并在

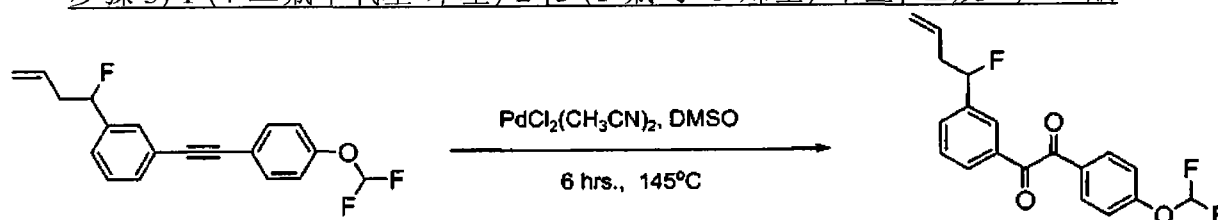
水与二氯甲烷之间进行分配。用硫酸镁干燥有机层并将其浓缩为 845 mg 油（定量）；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65 -1.92 (m, 2 H) 2.47 - 2.64 (m, 2 H) 2.68-2.91 (m, 1 H) 3.87 - 4.09 (m, 1 H) 5.03 (d, J=7A Hz, 1 H) 7.03 (d, J=2.6 Hz, 1 H) 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.21-7.25 (m, 1 H) 7.27 -7.32 (m, 2 H) 7.38 (s, 1 H) 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H)。

步骤 2) 3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)-(1-氟-丁-3-烯基)-苯



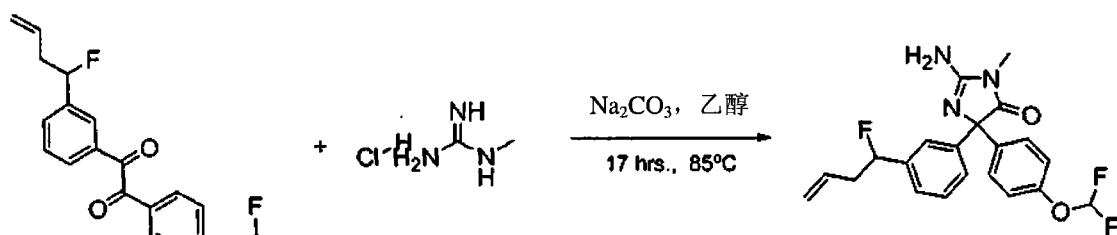
使 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-环丁醇 (0.820 gm, 2.61 mmol) 溶于二氯甲烷(10 ml)中并用三氟化(二乙氨基)硫(DAST, 0.500 gm, 3.20 mmol)进行处理。在通过薄层色谱(TLC)确定反应完成后, 将粗材料吸附至二氧化硅上并且通过管柱色谱(梯度洗脱: 存于己烷中的 0% -10% EtOAc)来纯化以产生 267 mg 油(32%); ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.55-2.75 (m, 2 H) 4.97 - 5.20 (m, 2 H) 5.52 - 5.83 (m, 2 H) 7.04-7.32 (m, 3 H) 7.40-7.48 (m, 2 H) 7.50-7.55 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (EI) m/z 316 [M⁺].

步骤 3) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-丁-3-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮



在 250 ml 圆底烧瓶中使 3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)-(1-氟-丁-3-烯基)-苯(0.267 g, 0.844 mmol)溶于 DMSO (5 ml)中。添加双(乙腈)二氯化钯(28 mg, 0.100 mmol)并将烧瓶加热(油浴, 145°C) 14 小时。在水(50 ml)与二氯甲烷之间分配粗材料。合并二氯甲烷萃取物(2 x 50 ml)并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度; 存于己烷中的 20%-50% EtOAc)来纯化, 从而提供 0.120 gm 黄色油(41%); ¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.48 - 2.81 (m, 2 H) 5.11 (s, 1H) 5.14 (dd, J=5.5, 1.3 Hz, 1 H) 5.41 - 5.63 (m, 1 H) 5.70 - 5.85 (m, 1 H) 6.61 (t, J=72.61 Hz, 1H) 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 8.01 (d, J=9.0 Hz, 2H); MS(EI)m/z 348[M⁺].

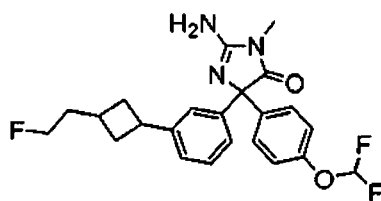
步骤 4) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



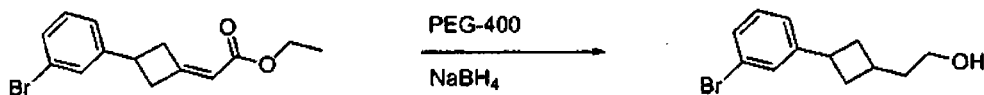
在 100 ml 圆底烧瓶中将 1-(4-(二氟甲氧基-苯基)-2-[3-(1-氟-丁-3-烯基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮(0.120 g, 0.344 mmol)溶于乙醇(10 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.070 g, 0.642 mmol)和碳酸钠(0.068 g, 0.642 mmol)。将混合物加热(油浴; 89°C) 17 小时, 使其冷却至室温并浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度; 90-100% EtOAc/己烷, 然后为 0-20% MeOH/EtOAc)来纯化而产生油, 使其溶于二乙醚中并用己烷沉淀以产生 0.100 gm 白色材料(72%); mp 49-51°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.93 (s, 3 H) 5.00-5.10 (m, 2 H) 5.40 - 5.61 (m, 1 H) 5.63 - 5.78 (m, 1 H) 6.66 (br. s., 2 H) 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.12 (t, $J=74.18$, 1 H) 7.18-7.22 (m, 1 H) 7.28 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H) 7.36-7.45 (m, 4 H); MS (ES) m/z 402.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实例 58

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[3-(2-氟乙基)环丁基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

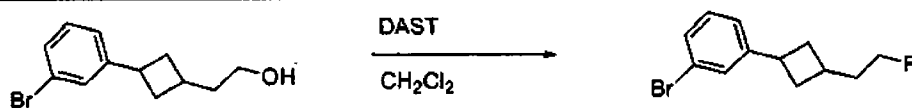


步骤 1) 2-[3-(3-溴-苯基)-环丁基]-乙醇



使[3-(3-溴-苯基)-环亚丁基]-乙酸乙酯(1.3 g, 4.48 mmol)悬浮于聚(乙二醇)(平均 MW 400, 15 mL)中并逐份添加硼氢化钠(650 mg, 17.2 mmol)。使浆液升温至 67°C 并保持一小时, 随后冷却至室温并在 2N 盐酸与二乙醚之间进行分配。通过管柱色谱(存于己烷中的 EtOAc)来纯化醚萃取物以提供 584 mg 油(52%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.31-1.38 (m, 1H) 1.47-1.52 (m, 1H) 1.59-1.68 (m, 1H) 1.97-2.32 (m, 2H) 2.34-2.41 (m, 1H) 4.22-4.31 (m, 1H) 3.23-3.39 (m, 3H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H); MS (EI) m/z 254 $[\text{M}^+]$ 。

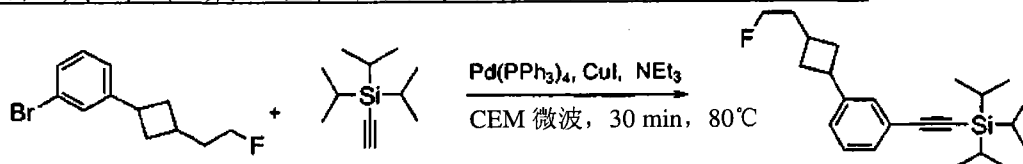
步骤 2) 1-溴-3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯



使 2-[3-(3-溴-苯基)-环丁基]-乙醇(0.600 gm, 2.35 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中并

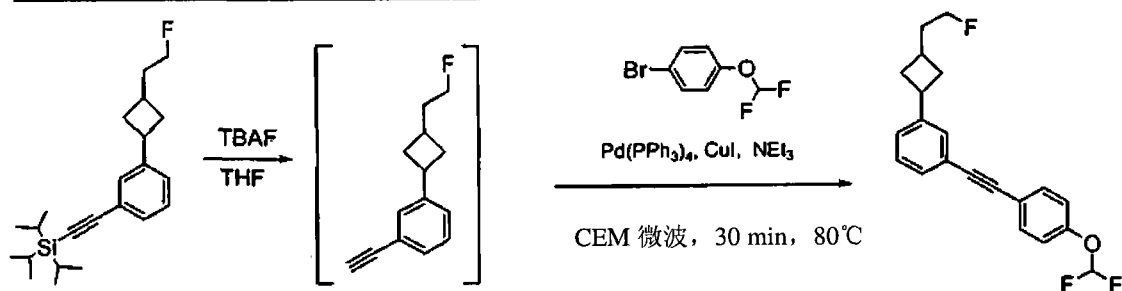
冷冻至-78℃。用三氟化(二乙氨基)硫(468 mg, 2.88 mmol)处理溶液并通过 TLC 来监测。将粗反应物倒至硅胶上并通过管柱色谱(存于己烷中的 10% EtOAc)来纯化以提供 250 mg 油(41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.65-1.79 (m, 2H) 1.83-2.09 (m, 2H) 2.14-2.34 (m, 2H) 2.37-2.44 (m, 1H) 3.27 - 3.63 (m, 1 H) 4.27 - 4.52 (m, 2 H) 7.16-7.24 (m, 2 H) 7.29 - 7.40 (m, 2 H); MS (EI) m/z 256 [M⁺].

步骤 3) {3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯基乙炔基}-三异丙基-硅烷



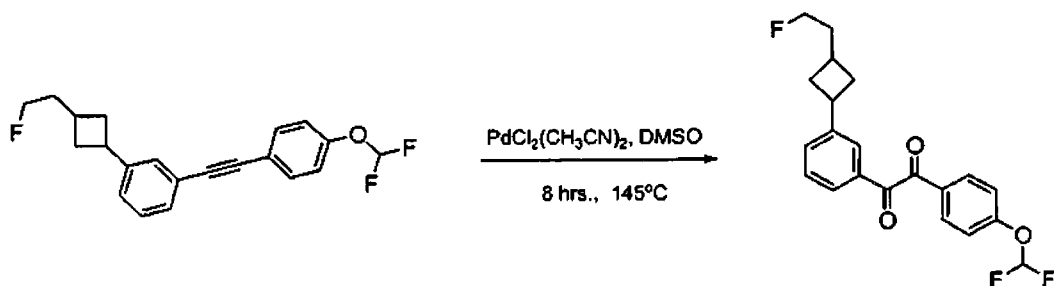
在 CEM 卡扣盖式微波瓶中合并 1-溴-3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯(0.250 gm 9.72 mmol)、三异丙基甲硅烷基乙炔(0.22 gm, 1.21 mmol)、碘化铜(7 mg, 0.178 mmol)、四(三苯基膦)钯(22 mg, 0.088 mmol)和三乙胺(0.600 g, 5.93 mmol)。快速摇动所述瓶,随后在 CEM Explorer™微波仪中于 80℃下将其辐照 30 分钟。通过管柱色谱(己烷)来纯化,从而提供 349 mg 油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.06 (s, 21H) 1.62 -1.81 (m, 2 H) 1.82 -1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.45 (m, 4 H) NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.31-3.62 (m, 1H) 4.30-4.51 (m, 2H) 7.17 - 7.41 (m, 4 H); MS (EI) m/z 256 [M⁺].

步骤 4) 1-(2-氟甲氧基-4-{3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]苯基-乙炔基}苯



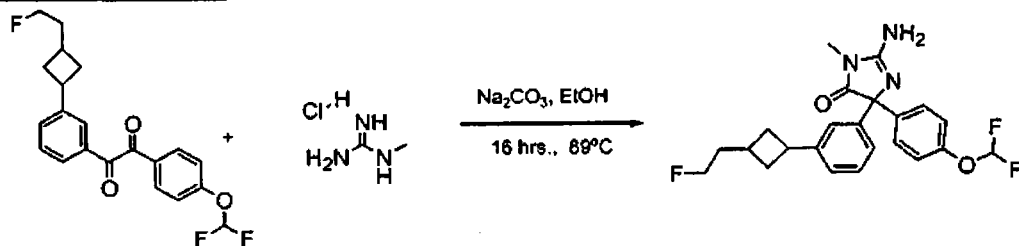
使{3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯基乙炔基}-三异丙基-硅烷(349 mg, 0.973 mmol)溶于 THF (2ml)中,并在室温下用四丁基氟化铵(TBAF)存于 THF (2ml)中的 1M 溶液进行处理。将得自水性处理液的粗产物置于 CEM 卡扣盖式微波瓶中并将其与 1-溴-4-二氟甲氧基苯(300 mg 1.30 mmol)、碘化铜(35 mg, 0.131 mmol)、四(三苯基膦)钯(70 mg, 0.060 mmol)和三乙胺(4.3 g, 42.5 mmol)合并。快速摇动所述瓶,然后在 CEM Explorer™微波仪中于 80℃下将其辐照 30 分钟。通过管柱色谱(梯度; 0%, 然后为存于己烷中的 5% EtOAc)来纯化,从而提供 178 mg 油(53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.68-1.80 (m, 2 H) 1.85 - 2.11 (m, 2 H) 2.17-2.36 (m, 2 H) 2.38-2.43 (m, 1 H) 3.28 - 3.65 (m, 1 H) 4.24 - 4.52 (m, 2 H) 7.01 - 7.47 (m, 5 H) 7.18 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=8.8 Hz, 2 H)。

步骤 5) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮



在 250 ml 圆底烧瓶中使 1-(2-(2-氟乙基)-4-(3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]苯基-乙炔基)苯基)-乙烷-1,2-二酮(178 mg, 0.517 mmol)溶于 DMSO (6 mL)中。添加双(乙腈)氯化钯(22 mg, 0.085 mmol)并将烧瓶加热(油浴; 145°C)8 小时。在水(50 ml)与二氯甲烷之间分配粗材料。合并二氯甲烷萃取物(2 x 50 ml)并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度; 存于己烷中的 10-20% EtOAc)来纯化, 从而提供 86 mg 油(44%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.64 - 1.81 (m, 2 H) 1.85 - 1.96 (m, 1 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.16-2.25 (m, 1 H) 2.26 - 2.32 (m, 1 H) 2.33 - 2.42 (m, 1 H) 3.33 - 3.72 (m, 1 H) 4.19 - 4.52 (m, 2 H) 7.34 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=73.02 Hz, 1 H) 7.51 (q, J=7.42 Hz, 1 H) 7.67 (m, 4 H) 7.96 (d, J=8.8 Hz, 2 H)。

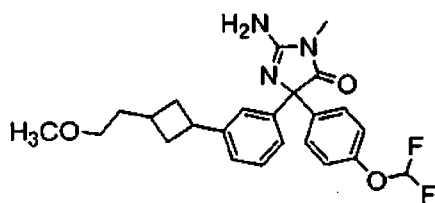
步骤 6) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-氟乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



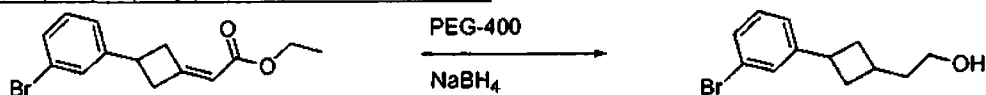
在 100 ml 圆底烧瓶中使 1-(4-(2-(2-氟甲氧基)-苯基)-2-{3-[3-(2-氟-乙基)-环丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮(70 mg, 0.183 mmol)溶于乙醇(10 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(41 mg, 0.374 mmol)和碳酸钠(40 g, 0.377 mmol)。将混合物加热(油浴; 89°C)16 小时。将混合物浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(EtOAc; 然后为 10% EtOH/EtOAc)来纯化, 从而产生 68 mg 油(84%); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55 - 1.77 (m, 3 H) 1.82-1.95 (m, 1 H) 1.98 - 2.15 (m, 1 H) 2.21 - 2.42 (m, 2 H) 3.14 - 3.57 (m, 1 H) 4.20 - 4.52 (m, 2 H) 6.62 (br. s., 2 H) 7.05 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.12 (t, J=74.18 Hz, 1 H) 7.15-7.28 (m, 3 H) 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 432.1 [M+H]⁺。

实例 59

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

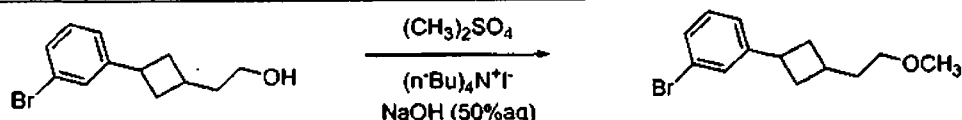


步骤 1) 2-[3-(3-溴-苯基)-环丁基]-乙醇



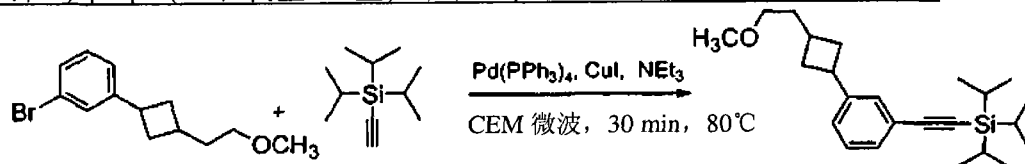
使[3-(3-溴-苯基)-环亚丁基]-乙酸乙酯(1.96 gm, 6.63 mmol)悬浮于聚(乙二醇) (平均 MW 400, 40 mL) 中并逐份添加硼氢化钠(1.00 g, 26.4 mmol)。在 67°C 下将浆液加热过夜, 然后冷却至室温并在 2N 盐酸与二乙醚之间进行分配。用硫酸钠干燥醚萃取物并通过管柱色谱 (50% EtOAc/己烷) 来纯化以提供 512 mg 油(30%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.19-1.29 (m, 1H) 1.31-1.38 (m, 1H) 1.47-1.52 (m, 1H) 1.59-1.68 (m, 1H) 1.97-2.32 (m, 2H) 2.34-2.41 (m, 1H) 4.22-4.31 (m, 1H) 3.23-3.39 (m, 3H) 7.15 - 7.24 (m, 2 H) 7.29 - 7.38 (m, 2 H); MS (EI) m/z 254 [M⁺].

步骤 2) 1-溴-3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯



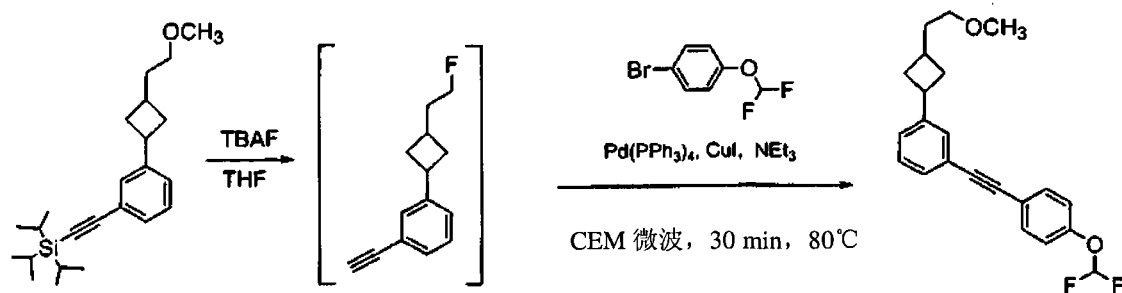
使 2-[3-(3-溴-苯基)-环丁基]-乙醇(0.500 gm, 1.96 mmol)溶于二乙醚(7 mL)中并将其与四丁基碘化铵(75 mg, 0.203 mmol)、氢氧化钠水溶液(5 gm, 50% wt/wt, 62.5 mmol)和硫酸二甲酯(0.50 ml, 5.27 mmol)合并。在环境温度下将混合物搅拌过夜, 然后用二乙醚稀释并实施倾析。将上清液浓缩至二氧化硅上并通过管柱色谱 (存于己烷中的 25% 二乙醚) 来纯化以提供 389 mg 油(74%)。不经进一步表征即将此材料用于下一步骤中。

步骤 3) {3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯基乙炔基}-三异丙基-硅烷



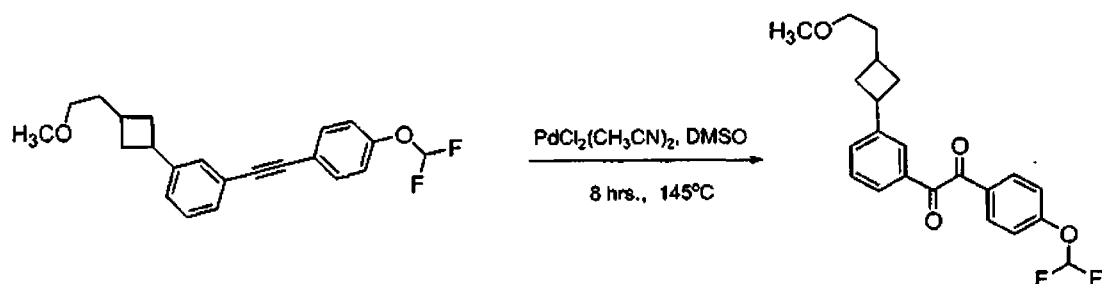
在 CEM 卡扣盖式微波瓶中合并 1-溴-3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯(0.340 gm 1.28 mmol)、三异丙基甲硅烷基乙炔(0.29 g, 1.12 mmol)、碘化铜(9 mg, 0.178 mmol)、四(三苯基膦)钯(29 mg, 0.088 mmol)和三乙胺(1.30 g, 12.8 mmol)。快速摇动所述瓶, 然后在 CEM Explorer™ 微波仪中于 80°C 下将其辐照 30 分钟。通过管柱色谱 (己烷) 来纯化, 从而提供 375 mg 油(80%)。不经进一步表征即将此材料用于下一步骤中。

步骤 4) 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯基-乙炔基}苯



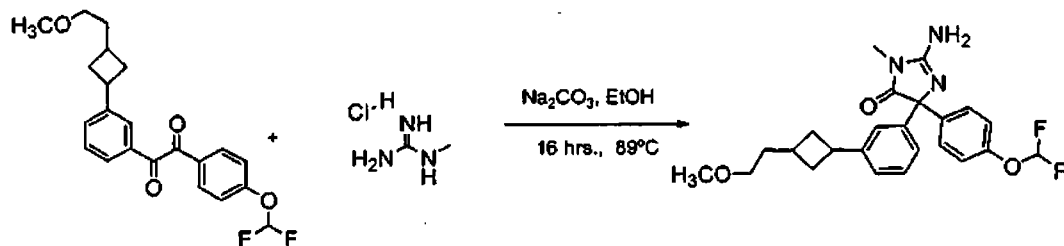
使{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯基乙炔基}-三异丙基-硅烷(1.00 g, 2.70 mmol)溶于 THF (5 ml)中, 并在室温下用四丁基氟化铵(TBAF)存于 THF (5 ml)中的 1M 溶液进行处理。将得自水性处理液的粗产物置于 CEM 卡扣盖式微波瓶中, 并将其与 1-溴-4-二氟甲氧基苯(1.20 gm, 5.38 mmol)、碘化铜(70 mg, 0.262 mmol)、四(三苯基膦)钯(140 mg, 0.120 mmol)和三乙胺(5.8 g, 98 mmol)合并。快速摇动所述瓶, 然后在 CEM Explorer™微波仪中于 80°C 下将其辐照 30 分钟。通过管柱色谱(梯度; 存于己烷中的 0% -10% EtOAc)来纯化, 从而提供 882 mg 油(46%)。不经进一步表征即将此材料用于下一步骤中。

步骤 5) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮



在 250 ml 圆底烧瓶中使 1-二氟甲氧基-4-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]苯基}-乙炔基}苯(440 mg, 1.23 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中。添加双(乙腈)二氯化钯(44 mg, 0.170 mmol)并将烧瓶加热(油浴; 145°C)6 小时。在水(50 ml)与二氯甲烷之间分配粗材料。合并二氯甲烷萃取物(2 x 50 ml)并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(梯度; 存于己烷中的 0-5-22% EtOAc)来纯化, 从而提供 474 mg 油(21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.55-1.60 (m, 1H) 1.62-1.70 (m, 1H) 1.72-1.77 (m, 1H) 2.03-2.44 (m, 4H) 7.34 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.42 (t, J=73.02 Hz, 1H) 7.51 (q, J=7.57 Hz, 1 H) 7.61-7.74 (m, 3H) 7.96 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 387.1 [M-H]⁺。

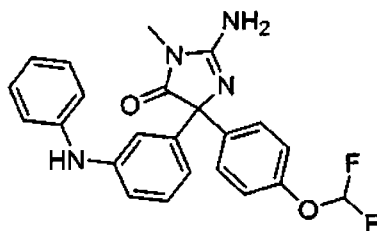
步骤 6) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[3-(2-甲氧基乙基)环丁基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



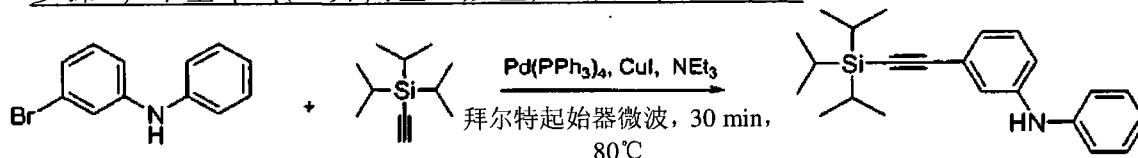
在 100 ml 圆底烧瓶中使 1-(4-(二氟甲氧基-苯基)-2-{3-[3-(2-甲氧基-乙基)-环丁基]-苯基}-乙烷-1,2-二酮(463 mg, 1.19 mmol)溶于乙醇(50 ml)中。依次添加甲基胍盐酸盐(265 mg, 2.42 mmol)和碳酸钠(260 g, 2.45 mmol)。将混合物加热(油浴; 89°C)16 小时。将混合物浓缩至硅胶上。通过管柱色谱(10-100% EtOAc/己烷; 然后为 0-10% MeOH/EtOAc)来纯化, 从而产生 380 mg 油(72%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.51-1.75 (m, 3H) 1.94-2.38 (m, 4H) 2.93 (s, 3H) 3.16 (s, 3H) 3.19-3.36 (m, 3H) 6.72 (br. s., 2H) 7.02-7.11 (m, 1H) 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.12 (t, $J=74.1$ Hz, 1H) 7.14-7.27 (m, 3H) 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); MS (ES) m/z 444.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实例 60

制备 2-氨基-5-(3-苯胺基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

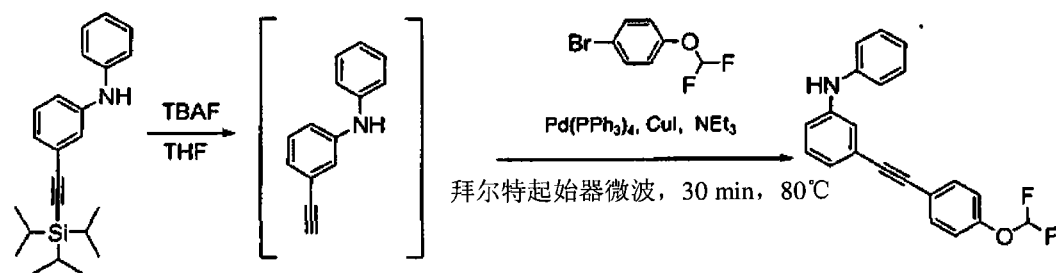


步骤 1) 苯基-{3-[(三异丙基硅烷基)-乙炔基]-苯基}-胺



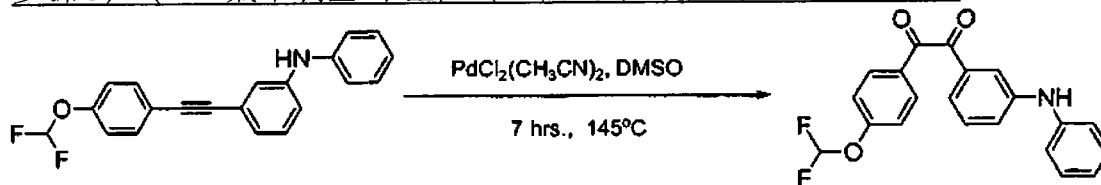
将 3-溴苯基苯胺(636 mg, 2.56 mmol)、三异丙基甲硅烷基乙炔(0.46 g, 2.56 mmol)、碘化铜(20 mg, 0.356 mmol)、四(三苯基膦)钯(60 mg, 0.176 mmol)和三乙胺(3.40 g, 3.36 mmol)分至两个拜尔特(Biotage)微波处理瓶(0.5-2.0 ml)中。快速摇动所述瓶, 然后在拜尔特起始器(Initiator)TM微波仪中于 80°C 下将其辐照 30 分钟。重新合并微波反应物并通过管柱色谱(5% EtOAc/己烷)来纯化以提供 698 mg 油(78%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.05 (s, 21H) 6.82-6.86 (m, 2 H) 7.00 - 7.12 (m, 4 H) 7.15 - 7.28 (m, 3 H) 8.23 (s, 1 H); MS (ES) m/z 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2) 1-苯胺基-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯



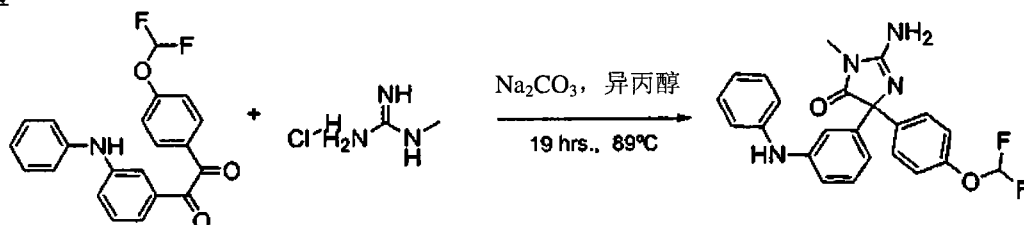
使苯基-{3-[(三异丙基硅烷基)-乙炔基]-苯基}-胺(441 mg, 1.26 mmol)溶于 THF (2 ml)中,并在室温下用四丁基氟化铵(TBAF)存于 THF (2 ml)中的 1M 溶液进行处理。将得自水性处理液的粗产物(250 mg, 1.29 mmol)引入拜尔特微波处理瓶(0.5-2.0 ml)中,并将其与 1-溴-4-二氟甲氧基苯(700 mg, 3.13 mmol)、碘化铜(40 mg, 0.210 mmol)、四(三苯基磷)钯(80 mg, 0.069 mmol)和三乙胺(2.74 g, 27 mmol)合并。快速卷压封盖住所述瓶并摇动,然后在拜尔特起始器™微波仪中于 80℃下将其辐照 30 分钟。通过管柱色谱(梯度:存于己烷中的 0-10% EtOAc)来纯化,从而提供 229 mg 油(53%)。不经进一步表征即将此材料用于随后的氧化中。

步骤3) 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3-苯基氨基-苯基)-乙烷-1,2-二酮



在 50 ml 圆底烧瓶中使 1-苯胺基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]-乙炔基]苯(0.229 g, 0.68 mmol)溶于 DMSO (7 mL)中。添加双(乙腈)二氯-钼(22 mg, 0.084 mmol)并将烧瓶加热 7 小时(油浴 145℃)。用水(50 ml)稀释反应物, 用二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取, 用硫酸镁干燥, 并将其浓缩至硅胶上。管柱色谱(存于己烷中的 5-35% EtOAc)提供 0.250 g 油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.86-6.90 (m, 1 H) 7.01 - 7.08 (m, 2 H) 7.20-7.23 (m, 3 H) 7.35 (q, J=4.9 Hz, 2 H) 7.38 - 7.40 (m, 2 H) 7.42 (t, J=73.0 Hz, 1H) 7.47 - 7.53 (m, 1 H) 7.95 (q, J=4.9 Hz, 2H) 8.50 (s, 1 H); MS (ES) m/z 366.1 [M-H]⁻。

步骤 4) 2-氨基-5-(3-苯胺基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

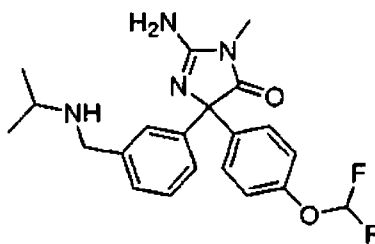


在 100 ml 圆底烧瓶中使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-(3-苯基氨基-苯基)-乙烷-1,2-二酮(0.250 g, 0.680 mmol)溶于乙醇(30 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.154 g, 1.41 mmol)和碳酸钠(0.151 g, 105.99 g/mol, 1.42 mmol)。将混合物加热(油浴 89℃) 19 小时。将粗反应物直接浓缩至二氧化硅上, 并通过管柱色谱[梯度(存于己烷中的 70-100%

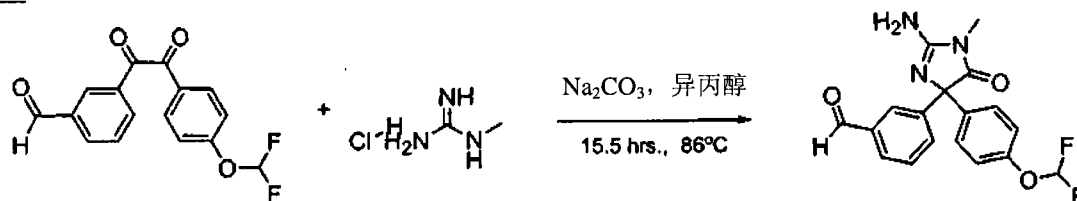
EtOAc)]进行纯化以提供 95 mg 残余物(33%)。使残余物再溶于二乙醚/己烷并浓缩两次, 之后将其置于真空下以产生 67 mg 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.95 (s, 3 H) 6.63 (br. s., 2 H) 6.75 (t, J=7.2 Hz, 1 H) 6.83 (d, J=7.4 Hz, 1 H) 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.94-7.33 (m, 9H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 8.16 (s, 1 H); MS (ES) m/z 421.1 [M-H]⁻。

实例 61

制备 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

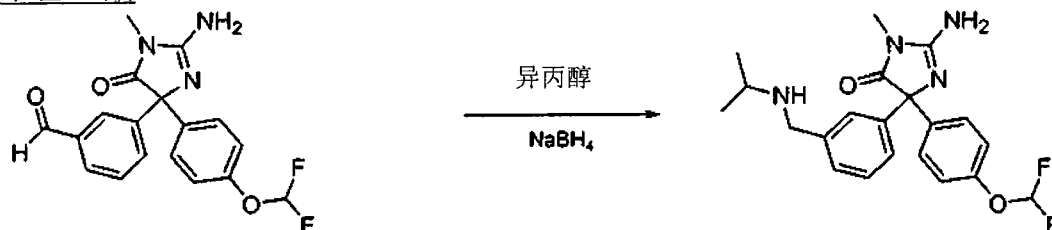


步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛



在 50 ml 圆底烧瓶中使 3-[2-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯甲醛(96 mg, 0.320 mmol)溶于异丙醇(20 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.071 g, 0.700 mmol)和碳酸钠(0.070 g, 105.99 g/mol, 0.71 mmol)。将混合物加热(油浴 86°C) 15 1/2 小时, 冷却至环境温度, 并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱[不连续梯度(存于己烷中的 70% EtOAc, EtOAc, 然后为 20% MeOH/EtOAc -100%)]来纯化, 从而提供 0.105 gm 白色固体(93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.96 (s, 3 H) 6.76 (br. s., 2 H) 7.09 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.15 (t, J=74.12 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.52 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.75 (dq, J=11.0, 3.1 Hz, 2 H) 7.96 (t, J=1.5 Hz, 1 H) 9.93(s, 1 H)。

步骤 2) 2-氨基-5-(4-二氟甲氧基-苯基)-5-[3-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-咪唑-4-酮

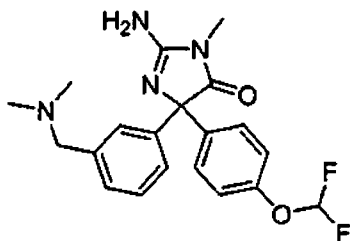


向小瓶(2 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(27.9 mg, 77.6 μmol)。向此小瓶中添加异丙基胺(10 mg, 0.169 mmol)

存于甲醇(1 ml)中所形成溶液的二分之一。在搅拌两小时后,添加硼氢化钠(7.4 mg),然后再搅拌 20 分钟后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,之后将其置于真空下以产生 29 mg 白色发泡体(93%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (d, J=6.26 Hz, 6 H) 1.63-1.68 (m, 1 H) 2.59-2.63 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 3.57 (d, J=7.2 Hz, 2 H) 6.60 (br. s., 2 H) 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.12 (t, J=74.18 Hz, 1 H) 7.15-7.18 (m, 2 H) 7.22 (t, J=4.2 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.42 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 401.2 [M-H]⁻。

实例 62

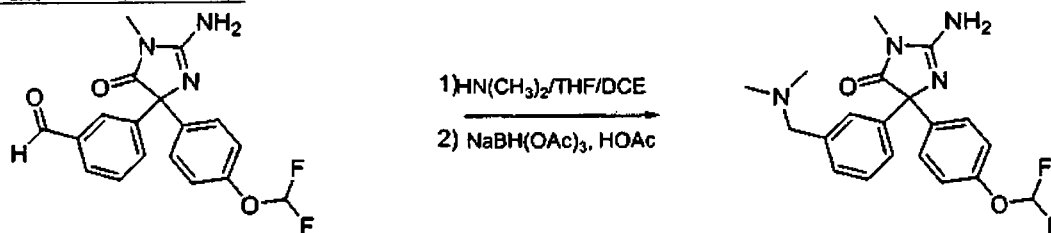
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

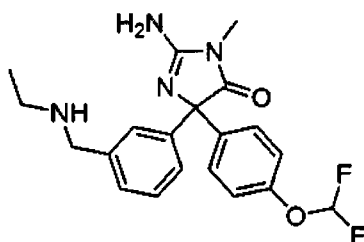
步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(二甲基氨基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



向小瓶(10 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(69 mg, 192 μmol)和 1,2-二氯乙烷(DCE, 1 ml)。向此小瓶中添加二甲基胺存于 THF (1 ml)中的 2M 溶液。在室温下搅拌过夜后,依次添加三乙酰氧基硼氢化钠(58 mg, 270 μmol)和 1 滴冰乙酸(约 12 mg),然后再搅拌 20 小时后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 32 mg 白色发泡体(43%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.04 (s, 6 H) 2.93 (s, 3 H) 3.26 (s, 2H, 部分被溶剂遮蔽) 6.62 (br. s., 4 H) 7.04-7.09 (m, 3H) 7.12 (t, J=74.18 Hz 1 H) 7.18 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 7.40 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (APPI) m/z 389 [M+H]⁺。

实例 63

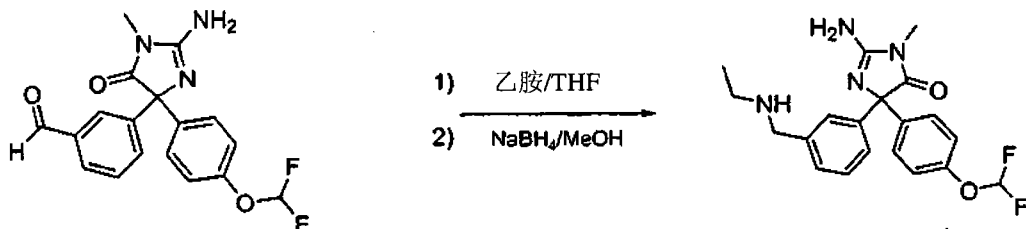
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(乙基氨基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

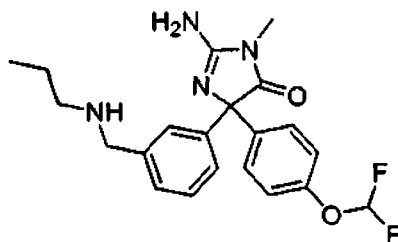
步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(乙基氨基)-甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



向小瓶(2 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(68 mg, 189 μmol)和 THF (0.5 ml)。向此小瓶中添加乙基胺存于 THF (100 μl)中的 2M 溶液。在搅拌过夜后,添加甲醇(1ml)和硼氢化钠(11 mg),然后再搅拌一小时后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 61 mg 白色发泡体(83%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.38 - 2.44 (m, 2 H, 部分被溶剂遮蔽) 2.93 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 6.61 (br. s., 2 H) 6.66 (br. s., 1 H) 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.12 (t, $J=74.18$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.28 (m, 3 H) 7.33 - 7.39 (m, 1 H) 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (APPI) m/z 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实例 64

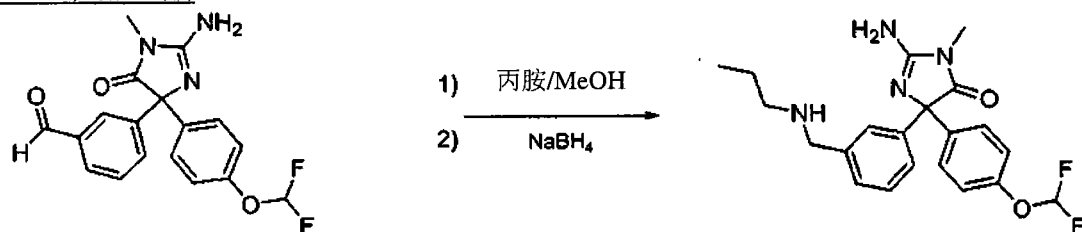
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(丙基氨基)-甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

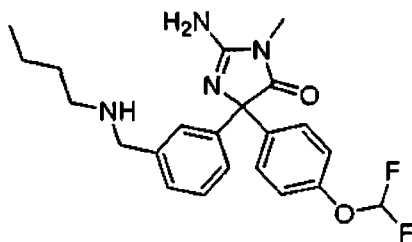
步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-[(丙基-氨基)甲基]苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



向小瓶(2 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(32.7 mg, 91.0 μmol)。向此小瓶中添加丙基胺(31 mg, 0.524 mmol)存于甲醇(2.50 ml)中所形成溶液的五分之一。在搅拌两小时后,添加硼氢化钠(8.7 mg),然后再搅拌一小时后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 29 mg 白色发泡体(78%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.79 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H) 1.29 -1.39 (m, 2 H) 2.36 (t, $J=7.1$ Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.57 (s, 2 H) 6.62 (br. s., 2 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.13 (t, $J=74.12$ Hz, 1 H) 7.14 - 7.25 (m, 3 H) 7.35 (s, 1 H) 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (APPI) m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实例 65

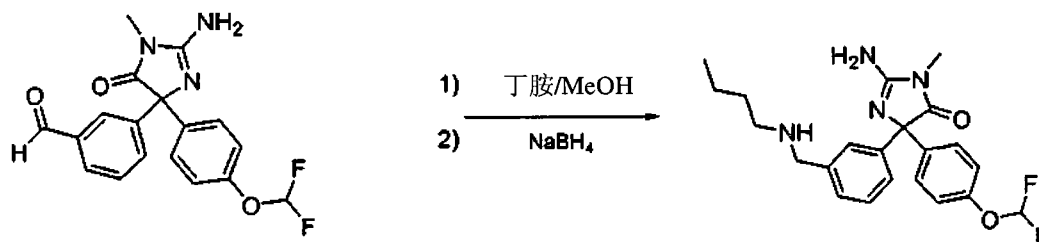
制备 2-氨基-5-{3-[(丁基氨基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

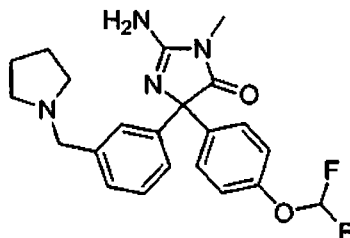
步骤 2) 2-氨基-5-{3-[(丁基氨基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟-甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



向小瓶(10 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(90 mg, 250 μ mol)和甲醇(2 ml)。向此小瓶中添加丁基胺(20 mg, 273 μ mol)。在室温下搅拌过夜后,添加硼氢化钠(24 mg),然后再搅拌 4 小时后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 78 mg 白色发泡体(75%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.76 - 0.83 (m, 3 H) 1.21 (五重峰, $J=7.9$ Hz, 2 H) 1.31 (五重峰, $J=6.2$ Hz, 2 H) 2.38 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.56 (s, 2 H) 6.61 (br. s., 4 H) 6.67 (br. s., 1 H) 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.12 (t, $J=74.18$ Hz, 1 H) 7.13 - 7.27 (m, 3 H) 7.37 (s, 1 H) 7.42 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (APPI) m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实例 66

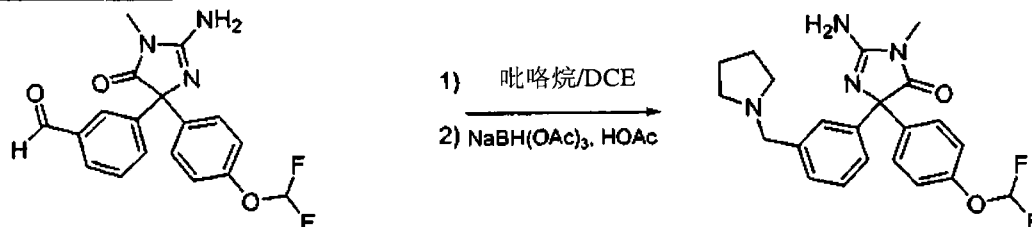
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

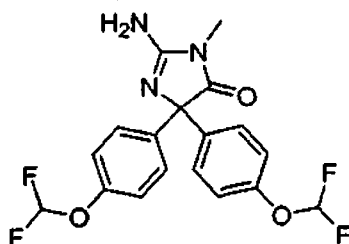


向小瓶(10 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(69 mg, 192 μ mol)和 1,2-二氯乙烷(DCE, 1 ml)。向此小瓶中添加吡咯烷(41 mg, 0.576 mmol)存于 1,2-二氯乙烷(3.00 ml)中所形成溶液的三分之一。在室

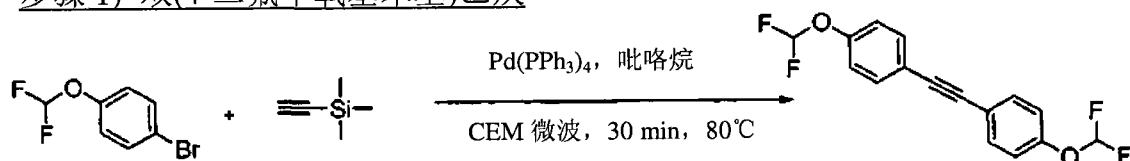
温下搅拌过夜后,依次添加三乙酰氧基硼氢化钠(58 mg, 270 μmol)和 1 滴冰乙酸(约 12 mg),然后再搅拌 20 小时后,添加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 66 mg 白色发泡体(82%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.61 (t, $J=3.4$ Hz, 4 H) 2.32 (t, $J=6.5$ Hz, 4 H) 2.93 (s, 3 H) 3.44 (s, 2 H) 6.62 (br. s., 3 H) 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.08 - 7.11 (m, 1 H) 7.12 (t, $J=74.18$ Hz, 1 H) 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H) 7.25 (t, $J=4.6$ Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z 413.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实例 67

制备 2-氨基-5,5-双[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

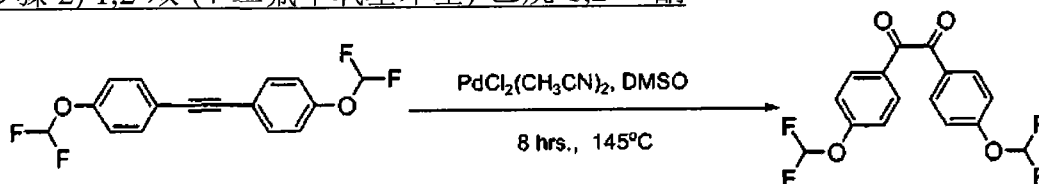


步骤 1) 双(4-二氟甲氧基苯基)乙炔



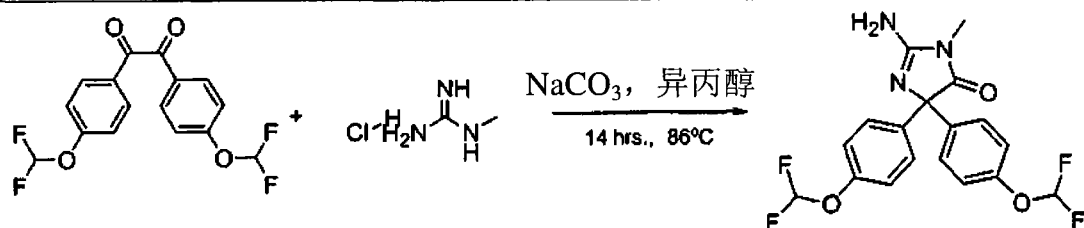
在 CEM 卡扣盖式微波瓶(10 ml)中合并三甲基甲硅烷基乙炔(0.220 g, 3.29 mmol)、4-溴-1-二氟甲氧基苯(1.00 g, 4.48 mmol)、四(三苯基膦)钯(36 mg, 0.0302 mmol)和吡咯烷(1 ml, 12 mmol)。将反应瓶置于 CEM Explorer™微波中并在 80°C 下将其辐照 30 分钟。将粗反应混合物直接倒至硅胶上并通过管柱色谱(己烷)来纯化,从而产生 0.350 g 澄清油(50%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.19 (q, $J=4.56$ Hz, 4 H) 7.58 (t, $J=73.65$ Hz, 2 H) 7.58 (q, $J=4.87$ Hz, 4 H); MS (EI) m/z 310 $[\text{M}^+]$ 。

步骤 2) 1,2-双-(4-二氟甲氧基苯基)-乙烷-1,2-二酮



在 50 ml 圆底烧瓶中使双(4-二氟甲氧基苯基)乙炔(0.311 g, 1.00 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中。添加双(乙腈)二氯-钯(30 mg, 0.116 mmol)并将烧瓶加热 8 小时(油浴 145 °C)。用水(50 ml)稀释反应物,用二氯甲烷(3 x 50 ml)萃取,用硫酸镁干燥,并将其浓缩至硅胶上。管柱色谱(存于己烷中的 25% EtOAc)提供 0.219 g 黄色固体(64%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.34 (q, $J=4.87$ Hz, 4H) 7.58 (t, $J=72.96$ Hz, 2 H) 7.97 (q, $J=4.95$ Hz, 4H); MS (EI) m/z 342 M^+ 。

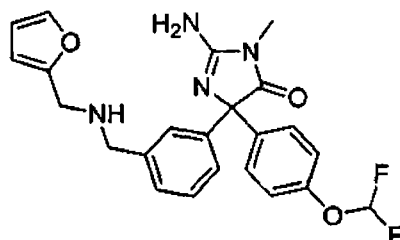
步骤 3) 2-氨基-5,5-双[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



在 100 ml 圆底烧瓶中使 1,2-双-(4-二氟甲氧基苯基)-乙烷-1,2-二酮(0.205 g, 0.600 mmol)溶于异丙醇(10 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.098 g, 0.894 mmol)和碳酸钠(0.095 g, 105.99 g/mol, 0.896 mmol)。将混合物加热(油浴 85°C) 14 小时。在旋转蒸发器中移除异丙醇并在水与氯仿之间分配残余物。用硫酸钠干燥有机层并将其浓缩至硅胶上。通过管柱色谱[梯度(存于己烷中的 70-100% EtOAc)]来纯化,从而提供 0.141 gm 澄清油。将油再次溶于二乙醚中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 141 mg 白色发泡体(59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.93 (s, 3 H) 6.65 (br. s., 2 H) 7.06 (d, J=8.81 Hz, 4 H) 7.12 (t, J=74.12 Hz, 2 H) 7.42 (d, J=8.58 Hz, 4 H); MS (APPI) m/z 398 [M+H]⁺。

实例 68

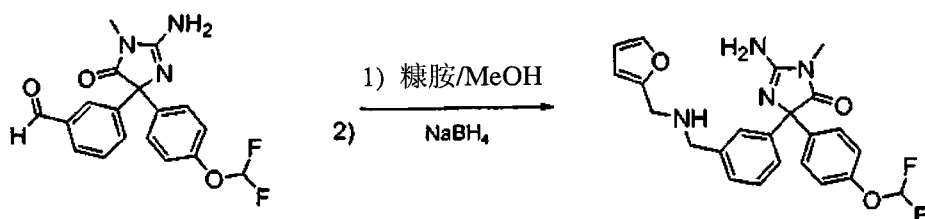
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1) 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛

与实例 61 的步骤 1 相同。

步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-呋喃基甲基)-氨基]甲基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

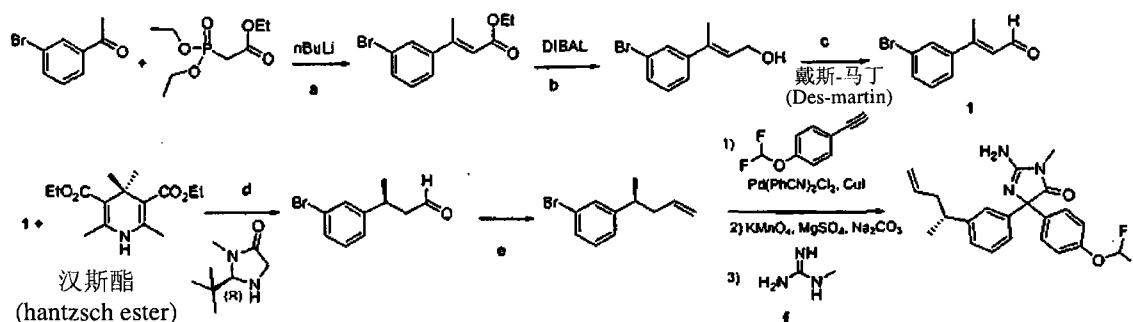


向小瓶(2 ml)中装入 3-[2-氨基-4-(4-二氟甲氧基-苯基)-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基]-苯甲醛(110 mg, 306 μmol)。向此小瓶中添加存于甲醇(1 ml)中的糠胺(30 mg, 308 μmol)。在室温下搅拌过夜后,添加硼氢化钠(29 mg),然后再搅拌 90 分钟后,添

加 1N 氢氧化钠(1 ml)并用二乙醚萃取混合物。通过旋转蒸发来浓缩乙醚层,用甲醇稀释并再次浓缩(重复三次)。最后使油性残余物再次溶于二乙醚/己烷中并浓缩两次,然后将其置于真空下以产生 96 mg 白色发泡体(71%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 (s, 3 H) 3.56 (br. s., 4 H) 6.15 (d, *J*=3.2 Hz, 1 H) 6.68 (br. s., 1 H) 6.34 (t, *J*=2.4 Hz, 1 H) 6.64 (s, 2 H) 7.06 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.13 (t, *J*=74.18 Hz, 1 H) 7.15 - 7.28 (m, 3 H) 7.37 (s, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.8 Hz 2 H) 7.51 (t, *J*=1.4 Hz, 1 H); MS (ES) *m/z* 439.2 [M-H]⁻。

实例 69

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1R)-1-氟戊-4-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 a) (3-溴苯基)-丁-2-烯酸乙酯

在-78℃下以多个小份向磷酸三乙酯(6.19 g, 27.6 mmol)存于 THF (70 mL)中的经搅拌溶液中添加存于己烷中的 nBuLi (1.6N, 18 mL, 29 mmol)。在此温度下将混合物另外搅拌 30 分钟后,添加 3-溴苯乙酮(5 g, 25.1 mmol)并在-78℃下将反应物搅拌 30 min。使反应混合物升温至室温并搅拌 18 小时。在减压下移除溶剂以提供油。将己烷(250 mL)添加至此粗产物中并搅拌 10 min。移除所得沉淀并在减压下浓缩滤液以提供粗产物,其可直接用于下一步骤中(获得 E 与 Z 的混合物,其中主要异构体为 E)。

步骤 b) (3-溴苯基)-2-丁烯-1-醇

在-40℃下向酯(5.4 g, 20 mmol)溶于己烷(650 mL)中的经搅拌溶液中逐滴添加 DIBALH (45 mL, 1.0M, 存于己烷中)并进行搅拌直至温度达到 5℃。用 10% 罗谢尔盐(Rochelle salt)的水溶液(50 mL)使反应混合物骤冷并另外搅拌 2 hr。过滤盐并用水洗涤有机残余物,干燥(MgSO₄),并在减压下移除溶剂。通过快速色谱法(30% EtOAc 和己烷)纯化粗产物以提供 4 g 呈澄清油形式的醇。

步骤 c) (3-溴苯基)-丁-2-烯醛

在 0℃下向(E)-3-(3-溴苯基)-丁-2-烯-1-醇(1.03 g, 4.54 mmol)存于 DCM (10 mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane) (2.11 g, 5 mmol)。使所得悬浮液升温至 23℃并搅拌约 30 min 直至通过 TLC 确定反应完成。将混合物倒入含有 Na₂S₂O₃ (1 g)的 50 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液中。剧烈搅拌此混合物直至两层皆变澄清。用 DCM (2x)萃取水性层并经 MgSO₄ 干燥经合并有机层,过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法(10% EtOAc /己烷)纯化残余物以提供呈白色固体形式的标题化合物(910

mg, 产率 89%), 其 E:Z 异构体之比为约 5:1。

步骤 d) (S)-3-(3-溴苯基)-丁醛

(α,β -不饱和醛的有机催化还原程序(Procedure for Organocatalytic Reduction of α,β -unsaturated Aldehyde)。参考文献: 麦克米伦(MacMillan)等人, JACS 2004, 127(1), 32)

向(3-溴苯基)-丁-2-烯醛(225 mg, 1 mmol)溶于 5 mL 甲苯(0.2 M)中的溶液中添加(R)-2-叔丁基-3-甲基咪唑烷-4-酮的三氯乙酸盐(64 mg, 0.2 mmol)和汉斯酯(Hantzsch ester) (304 mg, 1.2 mmol)。在室温下搅拌所得黄色悬浮液直至通过 TLC 确定反应完成。在反应完成后, 混合物为淡黄色均匀溶液。然后用醚稀释反应混合物并使其通过短二氧化硅垫。在真空下浓缩所得溶液并通过快速色谱法进行纯化。未测定反应的 ee, 但根据参考文献, 通过 GLC 使用博德曼齐尔戴克斯(Bodman Chiraldex) β -DM 管柱在 90°C 恒温下来确定对映异构体比率。在 -30°C 下搅拌 23 hr 后或在室温下搅拌 1 hr 后, 根据 JACS 2004, 127(1), 32 (表 1, 第 8 项), 所报告未经取代苯基的 e.e. 为 93% ee。

通过上述类似有机催化还原程序使用催化剂的 S-异构体来制备(R)-3-(3-溴苯基)-丁醛。

步骤 e) (S)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯

在 0°C 下经 5 min 以多个小份向碘化甲基三苯膦(1.58 g, 3.9 mmol)存于 THF (15 mL)中的悬浮液中添加存于己烷中的 nBuLi (2.5N, 1.5 mL, 3.87 mmol)。在此温度下将所得有机混合物另外搅拌 45 分钟并逐滴添加存于 3.4 mL THF 中的醛(0.8 g, 3.56 mmol)。然后使反应物升温至室温并搅拌 18 小时。用饱和 NH_4Cl 终止反应, 分离各层并向水性层中添加饱和 NH_4Cl 并分离各层。用醚(2x)洗涤水性层并在减压下浓缩经合并有机层以提供产物, 通过快速色谱法 (10% EtOAc 和己烷) 对其实施纯化以产生澄清油。

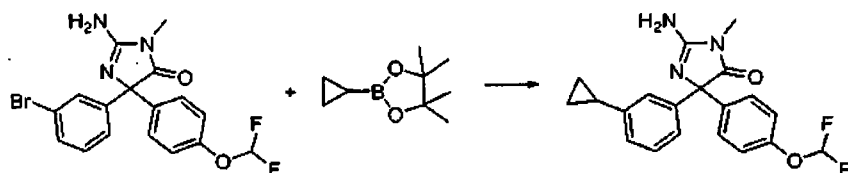
使用相同条件来制备(R)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯。

步骤 f) 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-4-(3-((R)-戊-4-烯-2-基)苯基)-1H-咪唑-5(4H)-酮

使用与实例 83 步骤 f、g 和 h 中所述基本上相同的程序, 并采用(S)-4-(3-溴苯基)-1-戊烯作为起始材料来获得标题产物, 并通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。

实例 70

制备 2-氨基-4-(3-环丙基苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

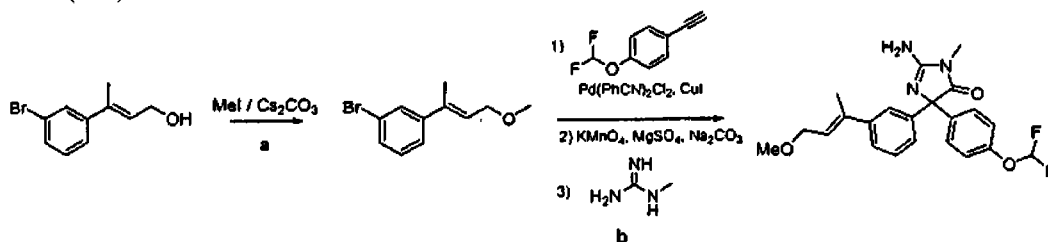


向含有存于 4 mL EtOH : 水: 1,2-二甲氧基乙烷 (比率为 1:1:3) 中的 2-氨基-4-(3-溴苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(103mg, 0.25mmol)和环丙基硼酸频哪醇酯(84mg, 0.5 mmol)的微波容器中添加四(三苯基膦)钯(0)和碳酸钠水溶液

(400 μ L 2N 溶液)。在 165°C 下 (功率为 40 mW) 于 CEM 微波中将反应混合物加热 8 分钟。过滤反应混合物, 并在 DCM 与水之间加以分配。用 w/DCM 萃取水层并干燥经合并有机层(MgSO_4), 并且在减压下浓缩以提供粗产物, 通过反相色谱加以纯化 ($(\text{M}+\text{H})^+$ 372.4)。

实例 71

制备(E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



使用所述标准条件 (实例 81 和 82) 使 3-(3-溴苯基)丁-2-烯-1-醇 (上述) 烷基化以提供 1-溴-3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯或(E)-1-溴-3-(4-乙氧基丁-2-烯-2-基)苯。然后使用与实例 83 步骤 f、g 和 h 中所述基本上相同的程序, 并采用 1-溴-3-(4-甲氧基丁-2-烯-2-基)苯或(E)-1-溴-3-(4-乙氧基丁-2-烯-2-基)苯作为起始材料来获得标题产物, 并且通过 NMR 和质谱分析加以鉴定 (甲醚为 $(\text{M}+\text{H})^+$ 416.4 并且乙醚为 $(\text{M}+\text{H})^+$ 430.5)。

实例 72

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

步骤 1) ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基硅烷

在 100 mL 圆底烧瓶中添加存于 DMF (54.0 mL) 中的 1-溴-3-乙基苯 (5 g, 27.0 mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (4.58 mL, 32.4 mmol) 和三乙胺 (18.83 mL, 135 mmol) 以产生黄色溶液。在 25°C 下添加双三苯基膦二氯化钯 (0.948 g, 1.351 mmol) 和碘化铜(I) (0.515 g, 2.70 mmol)。反应物最初为橙色, 然后逐渐变深至黑色。将反应物搅拌 2h。在醚 (400 mL) 与 2M HCl (300 mL) 之间分配反应物。用 2M HCl (300 mL)、水 (2 x 300 mL) 和盐水 (300 mL) 洗涤有机层。经 Na_2SO_4 干燥有机层。通过快速色谱法 (100% 己烷) 纯化粗产物以产生呈橙色油形式的 ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基硅烷 (3.17 g, 15.66 mmol, 产率 58.0%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.15-7.40 (m, 4H), 2.56 (q, $J = 7.49$ Hz, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.19 (s, 9H)。

步骤 2) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在 100 mL 圆底烧瓶中置放 ((3-乙基苯基)乙炔基)三甲基硅烷 (3.17 g, 15.66 mmol) 并添加 MeOH (31.3 mL) 以产生黄色溶液。添加碳酸钾 (21.65 g, 157 mmol) 并在 25°C 下将反应物搅拌 1h。在水 (200 mL) 与己烷 (200 mL) 之间分配反应物。用水 (100 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤有机层。经 Na_2SO_4 干燥有机层。移除溶剂从而提供呈深棕色油形式的 1-

乙基-3-乙炔苯 (2.24 g, 17.21 mmol, 产率 110%), 其不经进一步纯化即以原样来使用。

使用与实例 1 步骤 a-c 基本相同的程序来获得外消旋 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-乙基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮。MS m/e ($M+H$)⁺ 360.0。

实例 73

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

步骤 1) 3-溴苯基乙炔

向 2 个一升烧瓶中各自装入 K_2CO_3 (68 g, 493 mmol)、较大磁性搅拌棒和 MeOH (250 mL)。开始搅拌两份反应混合物, 并且在令人满意地将反应混合物搅拌均匀后向每个反应容器中添加 3-溴苯基三甲基甲硅烷基乙炔 (12.5 g, 49.3 mmol, 10.5 mL) 并使混合物回流过夜。过滤反应混合物并用 MeOH 洗涤滤饼。在真空中浓缩经合并滤液, 用己烷稀释, 并用水洗涤两次。浓缩有机层以产生黄色油。快速色谱法 (SiO_2 , 己烷) 提供 9.1 g 呈无色至淡黄色油形式的标题化合物 (50%)。¹H NMR 500 MHz ($CDCl_3$) δ 3.08 (s, 1 H); 7.16 (t, 1 H, $J = 7.89$ Hz); 7.38 (dt, 1 H, $J = 7.77$ Hz, 2.44 Hz); 7.44-7.47 (m, 1 H); 7.61 (t, 1 H, $J = 1.68$ Hz)。

步骤 2) 1-溴-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯

在室温下向 3-溴苯基乙炔 (9.1 g, 50.26 mmol)、TEA (22.4 g, 221 mmol, 30.8 mL)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (1.41 g, 2.01 mmol) 和 CuI (230 mg, 1.2 mmol) 存于 DMF (60 mL) 中的溶液中添加 4-碘(二氟甲氧基)苯 (10.85 g, 40.21 mmol)。在添加完成后使反应混合物升温。将混合物搅拌 4 h, 然后在 EtOAc 与水之间分配混合物。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。经 Na_2SO_4 干燥经合并有机层, 过滤, 并在 40 g 硅藻土上将其浓缩。快速色谱法 (SiO_2 , 己烷) 产生 12 g 呈黄色油形式的标题化合物 (92%), 其在静置 3d 后结晶成固体。¹H NMR 500 MHz ($DMSO-d_6$) δ 7.34 (dt, 2 H, $J = 8.92$ Hz, 4.70 Hz); 7.42 (t, 1 H, 72.99 Hz); 7.54 (t, 1 H, $J = 7.88$ Hz); 7.85-7.88 (m, 1 H); 7.94-7.97 (m, 1 H); 8.00 (dt, 1 H, $J = 8.93$ Hz, 4.87 Hz); 8.04 (t, 1 H, $J = 1.80$ Hz)。

步骤 3) 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

向得自先前步骤的炔烃 (10 g, 31 mmol) 存于无水 DMSO (125 mL) 中的溶液中添加双(乙腈)二氯化钯(II) (803 mg, 3.1 mmol) 并在 145°C 下将混合物加热过夜。将冷却反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。用水洗涤经合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并将其浓缩至 40 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , 1:9 EtOAc:己烷至 25:75 EtOAc:己烷) 产生 7.8 g 呈橙黄色固体形式的标题化合物 (70%)。MS (+ESI): 355 m/z ($[M+H]^+$)。

步骤 4) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

通过经至少 15 分钟将 N_2 鼓泡通过二噁烷来对二噁烷实施脱气。向 $PdCl_2(PhCN)_2$ (575 mg, 1.5 mmol)、CuI (571 mg, 3.0 mmol)、三丁基膦 (存于己烷中的 10 wt% 溶液,

197 mg, 0.974 mmol, 197 μ L) 存于经脱气二噁烷(15 mL)中的混合物中添加二异丙胺(1.82 g, 18 mmol, 2.5 mL)、得自先前步骤的酮(5.32 g, 15 mmol)和 4-丁炔-1-醇(1.31 g, 18.75 mmol, 1.42 mL)。在 N_2 和室温下将混合物搅拌过夜。用水稀释混合物并用 EtOAc 萃取。用 EtOAc 将水性层再萃取 2 次。经 Na_2SO_4 干燥经合并有机层, 过滤并将其浓缩至 20 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , 1:9 EtOAc:己烷至 1:1 EtOAc:己烷) 产生 3.45 g 呈橙黄色固体形式的标题化合物(66%)。MS (-ESI): m/z 403.2 ($[M+CH_3COO]^-$)。

步骤 5) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-乙氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

向得自先前步骤的醇(344 mg, 1.0 mmol)存于 DCM (5 mL)中的溶液中依次添加溴化四丁铵(64 mg, 0.2 mmol)和 2.5N NaOH (5 mL)。添加碘乙烷(3.9 g, 2.0 mL, 25 mmol)并在室温下将混合物剧烈搅拌 2 d, 然后进行如下处理。用水和 DCM 稀释反应混合物并分离有机层。用 DCM 将水性层萃取一次并用水洗涤经合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并将其浓缩至 1.5 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , 1:9 EtOAc:己烷至 1:1 EtOAc:己烷) 产生 100 mg 呈黄色油形式的标题化合物(26%)。

MS (+APPI): m/z 373 ($[M+H]^+$)。

步骤 6) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

向得自先前步骤的二酮(100 mg, 0.268 mmol)与 1-甲基胍 HCl (44 mg, 0.402 mmol) 存于 200P EtOH (600 μ L)中的混合物中添加 Na_2CO_3 (43 mg, 0.402 mmol)。在 90 $^{\circ}C$ 下将反应混合物加热 1 h, 然后使其冷却至室温。过滤混合物并用 EtOH 洗涤得自反应的固体。将滤液浓缩至 500 mg 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , DCM 至 1:9 MeOH:DCM) 产生油, 将其溶于最小量的 DCM 中。将己烷添加至油中并在真空中不经加热移除大部分溶剂直至出现发泡体, 然后通过加热移除剩余溶剂(热浴的 T 为约 40 $^{\circ}C$)。由此产生 29.7 mg 呈浅褐色发泡体形式的标题化合物(26%)。MS (+ESI): m/z 428 ($[M+H]^+$)。

实例 74

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

步骤 1) 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲基苯

在室温下向 3-溴苯基乙炔(2.5 g, 21.5 mmol)、TEA (9.57 g, 94.6 mmol, 13.2 mL)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (603 mg, 0.86 mmol)和 CuI (98 mg, 0.516 mmol)存于 DMF (26 mL)中的溶液中添加 4-碘(二氟甲氧基)苯(4.64 g, 17.2 mmol)。在添加完成后使反应混合物升温。将混合物搅拌 4 h, 然后在 EtOAc 与水之间分配混合物。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。经 Na_2SO_4 干燥经合并有机层, 过滤, 并经 20 g 硅藻土将其浓缩。快速色谱法 (SiO_2 , 己烷) 产生 2.4 g 深橙色油(组份 A)和 1.44 g 深红色油(组份 B)。单独对组份 A (SiO_2 , 己烷)和组份 B (SiO_2 , 己烷)实施快速色谱法产生 3.2 g 呈浅桃红色油形式的标题化合物(72%)。MS (+ESI): m/z 345 ($[M+H]^+$)。

步骤 2) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-间甲基苯基乙烷-1,2-二酮

向得自先前步骤的炔烃(3.2 g, 12.4 mmol)存于无水 DMSO (50 mL)中的溶液中添加双(乙腈)二氯化钨(II) (322 mg, 1.24 mmol)并在 145 °C 下将混合物加热 4h。将冷却反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。用水洗涤经合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并将其浓缩至 11 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1:9 EtOAc:己烷至 25:75 EtOAc:己烷) 产生 3.32 g 呈橙红色固体形式的标题化合物 (92%)。MS (-ESI): m/z 289 ([M-H]⁻)。

步骤 3) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

向得自先前步骤的二酮(1.45 g, 5 mmol)与 1-甲基胍 HCl (821 mg, 7.5 mmol)存于 200P EtOH (10 mL)中的混合物中添加 Na₂CO₃ (795 mg, 7.5 mmol)。在 90 °C 下将反应混合物加热 1 h, 然后使其冷却至室温。在真空中浓缩反应混合物以产生半固体。将此材料溶于 DCM 中, 由此获得黄色溶液并在烧瓶底部留下无机盐。合并此溶液与留在烧瓶中的固体的 DCM 冲洗部分并对其进行快速色谱法 (SiO₂, 1:9 MeOH:DCM) 以产生 1.04 g 呈浅褐色发泡体形式的标题化合物(60%)。MS (+ESI): m/z 346 ([M+H]⁺)。

实例 75

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)、2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)、和 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(C)

步骤 a) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-丙-1-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在氩下经 5 分钟对 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(1.5 g, 4.0 mmol)、二乙氧基乙烷(25 mL)、与三丁基(丙-1-烯-1-基)锡烷的混合物实施脱气, 并用二氯双(三邻甲苯基膦)钨(II) (251 mg, 0.018 mmol)进行处理。将反应混合物搅拌 15 小时, 将其倒入水中并用乙酸乙酯萃取。合并萃取物, 用 MgSO₄ 干燥并在真空中加以浓缩。通过 ICSO (EtOAc/己烷 1/10) 纯化所得残余物, 从而获得呈黄色固体形式的标题产物(1.2 g); MS m/e (M)⁺ 334。

步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮和-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 84 步骤 b 中所述基本上相同的程序来产生 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的异构体混合物(Z-与 E-异构体, 比率为约 1:1), 通过 HPLC (C18, 5x25 cm)使用存于 10 mM NH₄OAc 中的 72% MeOH 来将其分离以产生呈白色固体形式的 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(MS m/e (M+H)⁺390)和 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲

基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(MS m/e (M+H)⁺390)异构体。

实例 76

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)

通过手性色谱技术(西拉赛璐 OJ, 2x25 cm, 使用存于己烷中的 5% (MeOH/EtOH-8/2) DEA/DEA 作为流动相)来分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 以产生呈白色固体形式的两种对映异构体; [A] (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M+H)⁺390; $[a]_D^{25} = 14.4$ (c = 1%, 于 MeOH 中)) 和[B] (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M+H)⁺390; $[a]_D^{25} = -14.8$ (c = 1%, 于 MeOH 中))。

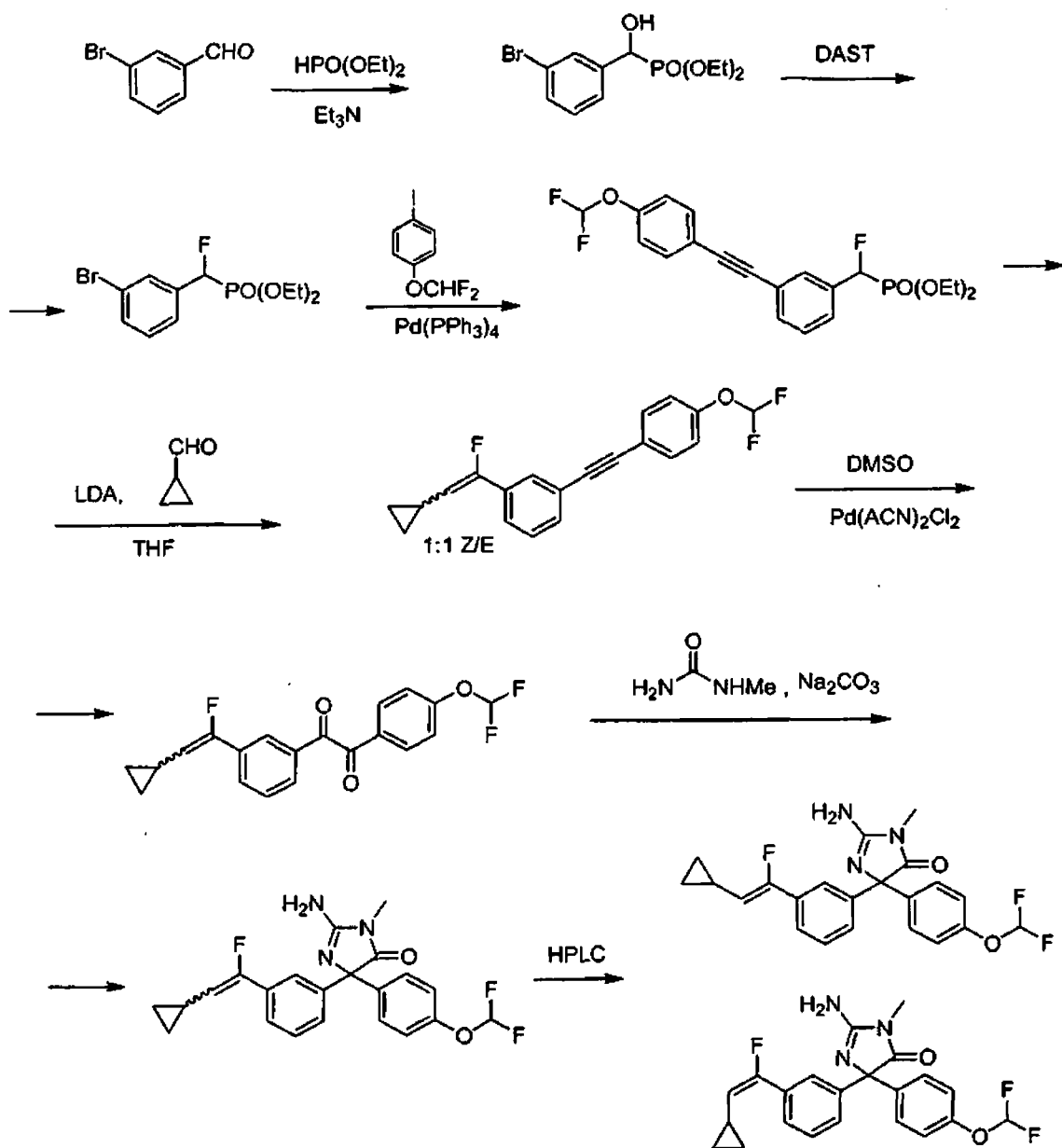
实例 77

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)

通过手性色谱技术(西拉赛璐 OJ, 2x25cm, 使用存于己烷中的 5% (MeOH/EtOH-8/2)DEA/DEA 作为流动相)来分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 以产生呈白色固体形式的两种对映异构体; [A] (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M-H)⁺388; $[a]_D^{25} = 17.4$ (c = 1%, 于 MeOH 中)) 和[B] (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M-H)⁺388; $[a]_D^{25} = -17.8$ (c = 1%, 于 MeOH 中))。

实例 78

制备 2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (1:1 Z/E 异构体)



步骤 a) [(3-溴苯基)(羟基)甲基]亚磷酸二乙酯

向 3-溴苯甲醛(20 g, 108.1 mmol)与磷酸二乙酯(14.2 g, 108.1 mmol)的混合物中添加三乙胺(0.44 g, 4.32 mmol)并在 40℃下将混合物搅拌 72 小时。通过 ISCO(己烷/EtOAc 1/1) 进行纯化产生[(3-溴苯基)(羟基)甲基]亚磷酸二乙酯(32.62 g); MS m/e (M)⁺322。

步骤 b) [(3-溴苯基)(氟)methyl]亚磷酸二乙酯

向[(3-溴苯基)(羟基)甲基]亚磷酸二乙酯(30 g)与 CH₂Cl₂ (120 mL)的冷混合物中添加三氟化二乙氨基硫(16.44 g, 101.53 mmol)并将混合物搅拌 2 小时。然后将混合物倒入水中并用 NaHCO₃ 和盐水洗涤。通过 ISCO(己烷/EtOAc 1/1) 进行纯化产生[(3-溴苯基)(氟)甲基]亚磷酸二乙酯(22.6 g); MS m/e ($M+H$)⁺ 325。

步骤 c) [(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟)甲基]亚磷酸二乙酯

经 5 分钟对[(3-溴苯基)(氟)甲基]亚磷酸二乙酯(5.5 g, 17.0 mmol)、2,6-二甲基哌啶

(10 mL)、与 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔苯(3.38 g, 20.4 mmol)的混合物实施脱气用氩。然后, 添加四(三苯基膦)钯(0) (983 mg, 0.85 mmol)并在 80°C 下将混合物搅拌 5 小时。将混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机萃取物。蒸发并通过 ICSO (己烷/EtOAc 1/1) 实施纯化从而产生呈澄清油形式的[(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟)甲基]亚磷酸二乙酯(3.6 g); MS *m/e* (M+H)⁺413。

步骤 d) 1-(2-环丙基-1-氟乙炔基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯 1:1 Z/E 异构体

向[(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)(氟)甲基]亚磷酸二乙酯(2.0 g, 4.08 mmol)和 THF (20 mL)的冷溶液中逐滴添加 LDA (14.64 mL, 1.0M)。将混合物搅拌 30 分钟且随后添加环丙烷甲酰基咪唑(410 mg, 5.8 mmol), 并且使混合物达到室温并搅拌 24 小时。然后, 添加 HCl (5 mL, 2N)并将混合物搅拌 30 分钟, 将其倒入水中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机萃取物。蒸发并通过 ICSO (己烷/EtOAc 20/1) 实施纯化从而产生呈黄色油形式的 1-(2-环丙基-1-氟乙炔基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯 1:1 Z/E 异构体(0.72 g); MS *m/e* (M)⁺328。

步骤 e) 1-[3-(2-环丙基-1-氟乙炔基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 1:1 Z/E 异构体

经 5 分钟用氩对 1-(2-环丙基-1-氟乙炔基)-3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯(0.1 g, 0.3 mmol)与 DMSO (1 mL)的混合物实施脱气。然后, 添加双(乙腈)二氯化钯(II) (7.8 mg, 0.03 mmol)并在 145°C 下将混合物搅拌 8 小时。然后, 将混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机萃取物。蒸发并通过 ICSO (己烷/EtOAc 4/1) 实施纯化从而产生 1-[3-(2-环丙基-1-氟乙炔基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮 1:1 Z/E 异构体(78 mg); MS *m/e* (M)⁺360。

步骤 f) 2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 1:1 Z/E 异构体

在 95°C 下将 1-[3-(2-环丙基-1-氟乙炔基)苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(400 mg, 1.1 mmol)、乙醇(10 mL)、1-甲基胍盐酸盐(0.18 g, 1.67 mmol)和 Na₂CO₃ (0.18 g, 1.67 mmol)的混合物搅拌 2 小时。然后, 在真空下移除挥发性物质并且用水吸收残余物并用 EtOAc 萃取。经 MgSO₄ 干燥有机萃取物。蒸发并在硅胶(ISCO)上来实施纯化(使用己烷/EtOAc (1/1)作为洗脱溶剂)从而产生呈白色固体形式的 2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙炔基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 1:1 Z/E 异构体(0.32 g)。MS *m/e* (M-H)⁺414。

实例 79

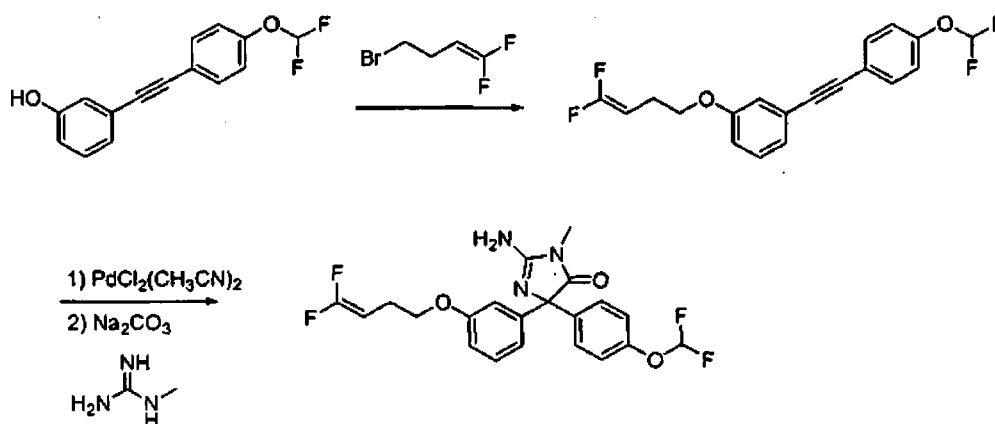
制备 2-氨基-5-{3-[(Z)-2-环丙基-1-氟乙炔基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(A)和 2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基-1-氟乙炔基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(B)

通过 HPLC(普莱菲尔(Primesphere) C18, 5x25 cm)使用存于水/TFA 中的 45% ACN

来分离 2-氨基-5-[3-(2-环丙基-1-氟乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的异构体混合物 (Z-与 E-异构体, 比率为 1:1), 从而产生呈白色固体形式的 2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基-1-氟乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M-H)⁺414) 和 2-氨基-5-{3-[(Z)-2-环丙基-1-氟乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (MS m/e (M-H)⁺414)。

实例 80

制备 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 a) 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯

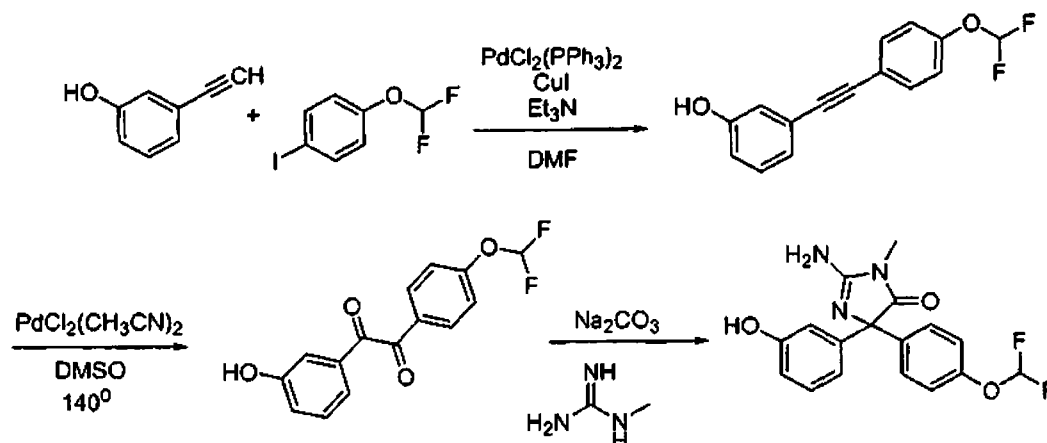
将 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚(900 mg)、碳酸钾(636 mg)、Aliquat 336 (4 滴)、碘化钠 (催化剂) 与 4-溴-1,1-二氟-1-丁烯(591 μ L)存于甲基乙基酮中之混合物置于高压容器中, 在 80°C 下加热 15 h, 冷却至室温, 用二氯甲烷稀释并过滤。于真空中浓缩滤液。通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 2.5% 乙酸乙酯/己烷) 纯化所得残余物以提供 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)-乙炔基)苯, 560 mg (产率 46.2%); ¹H NMR (氯仿-d₁): δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H) 和 2.47 (m, J = 6.4 Hz, 2H); MS (ES pos) m/z 350。

步骤 b) 2-氨基-5-(3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基)-5-[4-(二氟-甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 b 和 c 中所述基本上相同的程序, 并采用 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯作为起始材料来获得呈白色固体形式的标题化合物, mp 127-128°C, 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (ES) m/z 436.1。

实例 81

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 a) 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚

依次用反式-二氯双(三苯基膦)钯(II) (244 mg)和碘化铜(II) (66 mg)以及三乙胺 (7.52 mL)来处理 4-(二氟甲氧基)苯基碘化物(4.70 g)存于脱氧二甲基甲酰胺中的溶液,在氮气氛下将其搅拌 5 min,用 3-羟基苯基乙炔(2.467 g)处理,在氮气氛下搅拌 16 h,将其倒入乙酸乙酯中并用 0.05 N HCl 和水洗涤。经 MgSO_4 干燥有机相并在真空中加以浓缩。对残余物实施色谱(硅胶,40%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂)以提供 5.40 g 呈褐色固体形式的 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.64 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 73.7$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), and 6.77 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 260。

步骤 b) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮

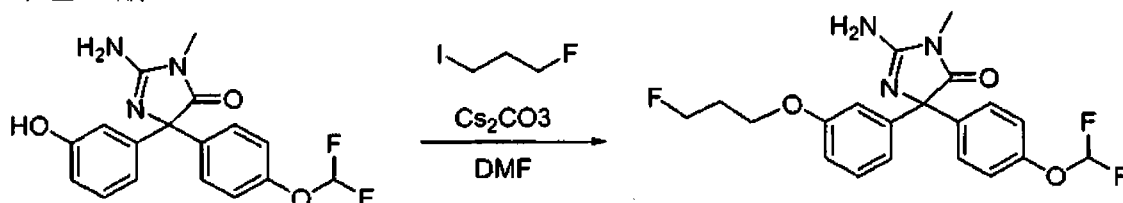
在 140°C 下将 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚(5.0 g)和二氯双(乙腈)钯(II) (0.50 g)与二甲亚砜的混合物加热 4 h,冷却至室温,将其倒入水中,充分搅拌 10 min 并用氯仿萃取。经 MgSO_4 干燥经合并萃取物并将其蒸发成深色油。通过快速色谱法(硅胶)使用不连续梯度洗脱(10%乙酸乙酯/己烷至 20%乙酸乙酯/己烷)来纯化所述油以产生 2.75 g 呈淡黄色蜡质油形式的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.41 (t, $J = 73.0$ Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.25 (m, 2H), and 7.12 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 292。

步骤 c) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在 85°C 下将 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮(2.75 g)、N-甲基胍盐酸盐(1.237 g)与碳酸钠(2.20 g)存于乙醇中的混合物加热 8 h,冷却至室温并在真空中蒸发。在水与氯仿之间分配所得残余物。分离有机相,经 Na_2SO_4 干燥并将其蒸发成淡棕色油。通过快速色谱法(硅胶)使用不连续梯度洗脱(100%氯仿至 15%甲醇/氯仿)纯化所述油以提供 2.20 g 呈白色发泡玻璃形式的标题化合物; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.24 (bs, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 74.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.57 (bs, 2H), and 6.56 (m, 1H); MS (APPI) m/z 348。

实例 82

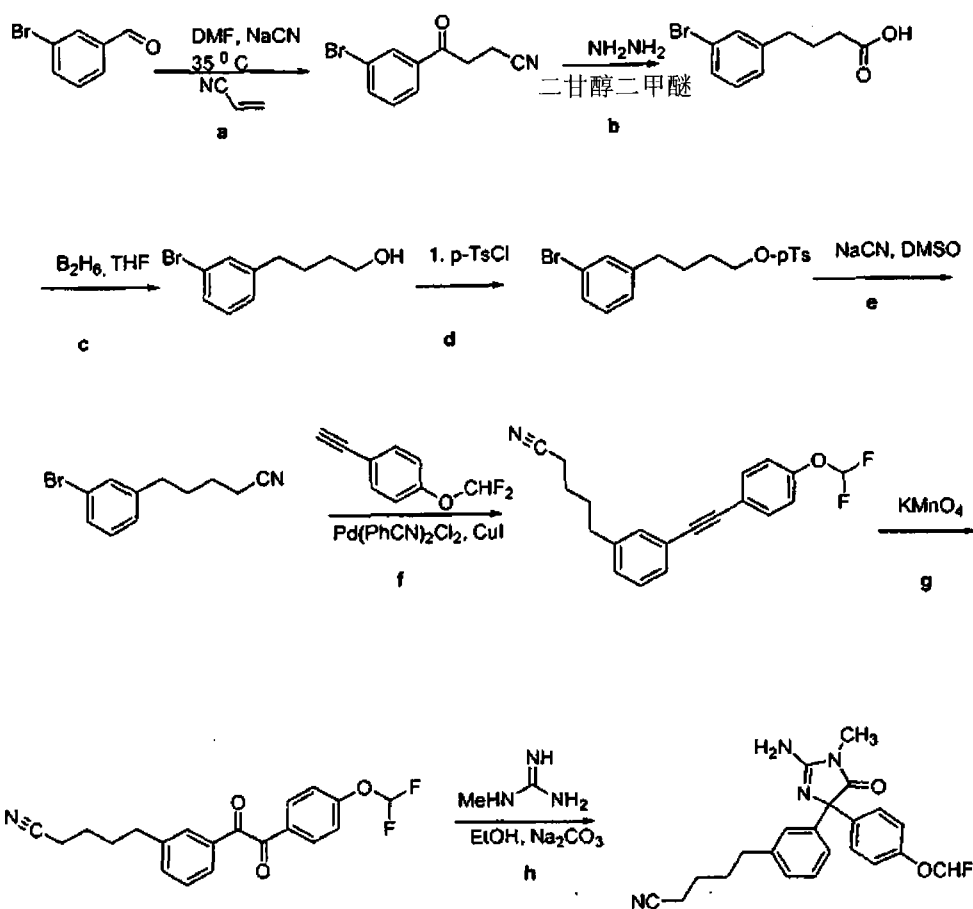
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



在室温和氮气氛下将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(197 mg)、1-碘-3-氟丙烷(127 mg)与碳酸铯(240 mg)存于无水 DMF 中的混合物搅拌 16 h, 用氯仿稀释, 搅拌 5 min, 并通过 3.1 μm 玻璃纤维注射器式过滤器过滤。蒸发滤液。通过 HPLC 纯化所得残余物; CN 结合相制备型管柱, 梯度洗脱 (80%A/20%B 至 20%A/80%B, A=己烷; B=(20%甲醇/80%二氯甲烷) 以提供澄清油。用温乙酸乙酯/己烷使油结晶以产生呈白色晶体形式的标题化合物, mp 161-162 $^{\circ}\text{C}$; 通过 NMR 和质谱分析加以鉴定。MS (APPI) m/z 408。

实例 83

制备 5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈



步骤 a) 4-(3-溴苯基)-4-氧代-丁腈

用 3-溴-苯甲醛存于 DMF 中的溶液缓慢处理氰化钠粉末(1.23 g, 25 mmol)存于 DMF 中的混合物, 在 35℃下搅拌 3 小时, 使其冷却至室温, 导入冷的 0.5 N HCl 溶液中并用乙醚萃取。合并萃取物, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在乙醚中研磨所得残余物并加以过滤。干燥滤饼以产生呈黄色固体形式的 4-(3-溴苯基)-4-氧代-丁腈 (4 g, 产率 58%), $m/e (M)^+ 237$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 2.7 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 3.5 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 7.5 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.9 (ddd, $J=7.9, 2.1, 0.9$ Hz, 1 H), 8.0 (ddd, $J=7.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1 H), 8.1 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H)。

步骤 b) 4-(3-溴苯基)丁酸

以与 (实例 1 步骤 c) 中所述基本相同的方式来制备标题化合物并获得淡棕色油 (2.85 g, 产率 93%), $m/e (M-H)^+ 241$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.7-1.8 (m, 2 H), 2.2 (t, $J=7.4$ Hz, 2 H), 2.6 (t, $J=7.9$ Hz, 2 H), 7.2 - 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.4 - 7.4 (m, 1 H), 7.4 - 7.4 (m, 1 H), 12.1 (s, 1 H)。

步骤 c) 4-(3-溴苯基)丁-1-醇

用 $\text{B}_2\text{H}_6\text{-THF}$ (35 mL) 缓慢处理 4-(3-溴苯基)丁酸 (2.85 g, 11.7 mmol) 存于 THF 中的冷(0℃)溶液, 在室温下搅拌 18 小时, 将其倒入冰/水中, 用 2.5 N NaOH 将其碱化至 $\text{pH} = 11$ 并用 CH_2Cl_2 萃取。合并萃取物, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。通过管柱色谱使用己烷/ CH_2Cl_2 /MeOH (4/4.5/0.5) 作为洗脱溶剂来纯化所得残余物, 从而提供呈无色油形式的 4-(3-溴苯基)丁-1-醇 (1.9 g, 产率 70%)。 $m/e (M)^+ 228$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.3-1.4 (m, 2 H) 1.5- 1.6 (m, 2 H), 2.55-2.59 (m, 2 H), 3.3 - 3.38 (m, 2H), 4.3 (t, $J=7.5$, 1H), 7.2 - 7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.4 -7.4 (m, 1 H), 7.4 - 7.4 (m, 1 H)。

步骤 d) 甲苯-4-磺酸 4-(3-溴-苯基)丁酯

用三乙胺 (1.8 mL, 12.3 mmol) 缓慢处理 4-(3-溴苯基)丁-1-醇 (1.08 g, 4.7 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (1.2 g, 6.3 mmol) 存于 THF 中的冷(0℃)溶液, 在室温下搅拌 4 小时, 将其倒入冷饱和 NH_4Cl 水溶液中并用醚萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶 (ISCO) 上使用 (己烷/EtOAc 9.5/0.5) 作为洗脱溶剂来纯化所得残余物, 从而提供呈无色油形式的甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)-丁酯 (2.4 g, 产率 76%), $m/e (M+\text{NH}_4)^+ 400.1$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.4 -1.6 (m, 4 H), 2.4 (s, 3 H), 2.4 - 2.5 (m, 2 H), 4.0 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H), 7.2 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.3 - 7.3 (m, 1 H), 7.3 - 7.3 (m, $J=8.0$, 1.0 Hz, 1 H), 7.4 - 7.5 (m, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.7 - 7.8 (m, 2 H)。

步骤 e) 5-(3-溴苯基)戊腈

将甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)丁酯 (2.3 g, 6 mmol) 与氰化钠粉末 (0.65 g, 13 mmol) 存于 DMSO 中的混合物加热至 80℃, 搅拌 1.5 小时并通过 NMR 来监测。当反应完成时, 使反应混合物冷却至室温, 用 H_2O 稀释并用 CH_2Cl_2 萃取。用盐水洗涤经合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶 (ISCO) 上使用 (己烷/EtOAc 9.5/0.5)

作为洗脱溶剂来纯化此残余物,从而产生呈无色油形式的 5-(3-溴-苯基)戊腈 (1.12 g, 产率 78%), $m/e (M)^+$ 237; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 2.63 - 2.65 (m, 2H), 2.75 - 2.78 (m, 2H), 2.35 - 2.38 (m, 2H), 2.60 - 2.63 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.25 - 7.28 (m, 2H)。

步骤 f) 5-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]戊腈

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序来获得呈淡棕色油形式的 5-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]戊腈 (0.54 g, 产率 88%), $m/e (M+H)^+$ 326. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.5-1.6 (m, 2 H), 1.6-1.7 (m, 2 H), 2.5 (t, $J=7.0$ Hz, 2 H), 2.6 (t, $J=7.5$ Hz, 2 H), 7.3 (dd, $J=73.7$ Hz, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 2 H), 7.3 (t, $J=7\text{A}$ Hz, 1 H), 7.4 - 7.4 (m, 1 H), 7.4 - 7.4 (m, 1 H)。

步骤 g) 5-[3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]苯基]戊腈

使用与实例 85 步骤 e 中所述基本上相同的程序来获得呈淡黄色油形式的 5-[3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]苯基]戊腈 (0.46 g, 产率 77%), $m/e (M+H)^+$ 358; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 ppm, 1.6 - 1.8 (m, 2 H), 1.7 - 2.0 (m, 2 H), 2.3 - 2.5 (m, $J=7.0$, 7.0 Hz, 2 H), 2.6 - 2.9 (m, $J=7.5$, 7.5 Hz, 2 H), 6.6 (t, $J=72.7$ Hz, 1 H), 7.2 - 7.4 (m, 2 H) 7.4 - 7.6, (m, 2 H) 7.6 - 7.9, (m, 2 H), 7.9 - 8.2 (m, 2 H)。

步骤 h) 5-(3-(2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)戊腈

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序来获得 0.23 g 呈白色固体形式的标题产物 (产率 43%), mp 65°C ; $m/e (M+H)^+$ 413 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.4-1.6 (m, 4 H), 2.4 - 2.5 (m, 2 H), 2.5 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.9 (s, 3 H), 6.6 (bs., 2 H), 7.1 (t, $J=74.2$ Hz, 1 H), 7.0 - 7.1 (m, 3 H), 7.2 (t, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.2 - 7.2, (m, 2 H), 7.4 - 7.5 (m, 2 H)。

实例 84

制备 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

步骤 a) 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮

经 5 分钟用氩对 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(2.1 g, 5.63 mmol)、2,6-二甲基哌啶(10 mL)、与乙炔基环丙烷(0.74 g, 11.27 mmol)的混合物实施脱气。然后,添加四(三苯基磷)钼(0) (327 mg, 0.28 mmol)并在 80°C 下将混合物搅拌 5 小时。将混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。经 MgSO_4 干燥有机萃取物。蒸发并通过 ICSO (己烷/EtOAc 5/1) 进行纯化,从而产生呈黄色油性固体形式的 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮(1.37 g); MS $m/e (M)^+$ 358。

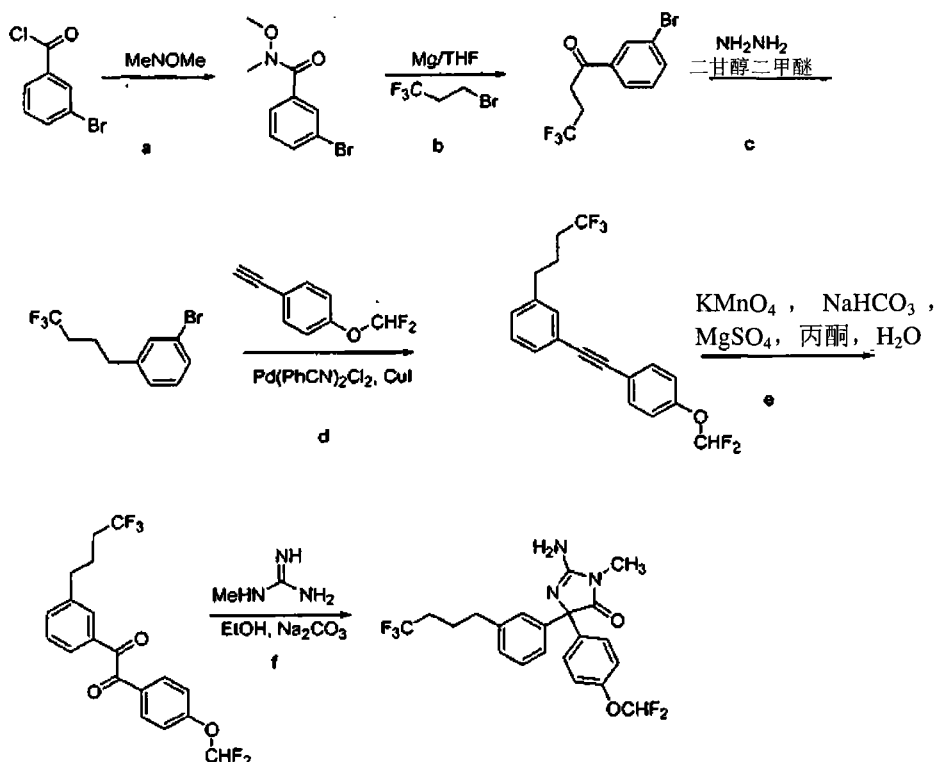
步骤 b) 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在 95°C 下将 1-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮

(1.35 g, 3.97 mmol)、乙醇(30 mL)、1-甲基胍盐酸盐(0.65 g, 5.96 mmol)与 Na_2CO_3 (0.63 g, 5.96 mmol)的混合物搅拌 2 小时。然后, 在真空下移除挥发性物质并用水吸收残余物并且用 EtOAc 萃取。经 MgSO_4 干燥有机萃取物。蒸发并在硅胶(ISCO)上来实施纯化(使用 MeOH/EtOAc (1/20)作为洗脱溶剂), 从而产生呈白色固体形式的 2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.29 g)。MS $m/e(\text{M}+\text{H})^+414$ 。

实例 85

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 a) 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺.

经 1 小时将 3-溴苯甲酰氯(20 g, 91.1 mmol)存于 CH_2Cl_2 中的溶液逐滴添加至 N, O-二甲基羟胺盐酸盐(33.6 g, 319 mmol)、二异丙胺(98 mL, 551 mmol)存于 CH_2Cl_2 中的冷(0°C)溶液中。在室温下连续搅拌 30 分钟然后在真空中加以浓缩。使所得残余物分散于水中并用乙醚萃取。合并有机萃取物, 用 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶(ISCO)上使用己烷/EtOAc (4/1)作为洗脱溶剂来纯化此残余物以产生呈淡黄色固体形式的 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(20 g 亩产量 89%), $m/e(\text{M}+\text{H})^+244$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm, 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.37 - 7.39, (m, 1H), 7.53 - 7.55 (m, 1H), 7.64 - 7.66 (m, 1H), 7.67 - 7.69 (m, 1H)。

步骤 b) 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮.

将所制备三氟甲基乙烷-溴化镁存于 THF 中的溶液(通过使 Mg 与 1-溴,2-三氟甲

基乙烷在 THF 中一起回流 2 小时来制备; 4.6 g = 25.82 mmol) 缓慢添加至 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(3.5 g, 14.3 mmol)存于 THF 中的冷(0℃)溶液中。在室温下连续搅拌 1 小时, 用冷饱和 NH_4Cl 水溶液终止反应, 用 1 N HCl 酸化并用乙醚萃取。合并有机萃取物, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶(ISCO)上使用己烷/EtOAc (10/1) 作为洗脱溶剂来纯化粗产物以产生呈无色油形式的 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮 (3.1 g, 产率 77%), m/e (M-H)⁺ 279, ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 2.5 - 2.6 (m, 2 H), 3.3 - 3.4 (m, 2 H), 7.5 (t, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.8 - 7.8 (m, 1 H), 7.9 - 8.0 (m, 1 H), 8.1 (t, $J=1.7$ Hz, 1 H)。

步骤 c) 1-溴-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯。

用单水合肼(5.5 g, 110.3 mmol)处理 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮(3.1 g, 11 mmol)与二甘醇二甲醚的混合物, 并且在 100℃下搅拌 2 小时, 然后用 KOH 粉末(3.1 g, 55.1 mmol)加以处理。在 150℃下继续搅拌 6 小时。使混合物冷却至室温, 倒入冰/水混合物中并用乙醚萃取。合并萃取物, 用 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩。在硅胶(ISCO)上使用己烷作为洗脱溶剂来纯化粗产物以产生呈无色油形式的 1-溴-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯 (2.4 g, 产率 88%)。 m/e (M)⁺ 266; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.7-1.8 (m, 2 H), 2.1 - 2.2 (m, 2 H), 2.6 (t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.2 - 7.25 (m, 2 H), 7.3 - 7.35 (m, 1 H), 7.4 (s, 1 H)。

步骤 d) 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯。

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序来获得呈无色油形式的 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯 (0.19 g, 产率 30%)。 m/e (M)⁺ 354; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.74-1.78 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.62 - 2.66 (t, $J = 7.65$ Hz, 2H), 7.17 - 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 - 7.39 (m, 5H), 7.56 - 7.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H)。

步骤 e) 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮。

依次用 MgSO_4 (1.83 g, 15.25 mmol)和存于 H_2O 中的 NaHCO_3 (0.38 g, 4.57 mmol) 溶液以及 KMnO_4 (2.41 g, 15.24 mmol)来处理 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]-苯(7.62 mmol)存于丙酮中的溶液。将悬浮液搅拌 20 小时, 用 H_2O 和醚稀释并通过 solka floc 垫进行过滤。用醚萃取滤液。用盐水洗涤萃取物, 经 MgSO_4 干燥并在真空中加以浓缩以产生呈黄色油形式的 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮。 m/e (M-H)⁺ 385; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm, 1.8 - 1.9 (m, 2 H), 2.0 - 2.1 (m, 2 H), 2.7 (t, $J=7.8$ Hz, 2 H), 6.6 (t, $J=72.6$ Hz, 1 H), 7.2 - 7.2 (m, 2 H), 7.4 - 7.5 (m, 2 H), 7.7 - 7.8 (m, 2 H), 8.0 - 8.0 (m, 2 H)。

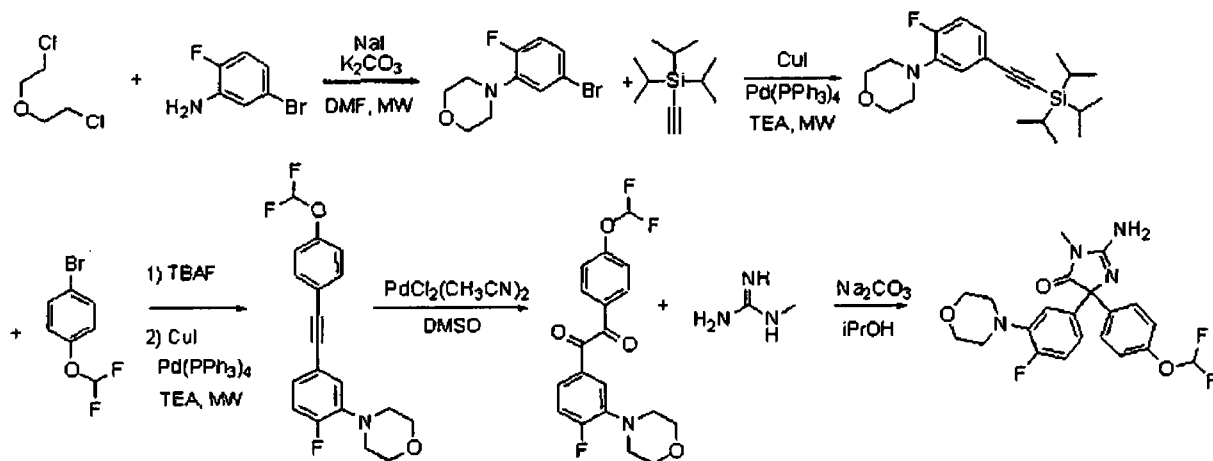
步骤 f) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮。

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序来获得 0.11 g 呈白色固体形式的标题产物 (产率 55%), mp 70℃; m/e (M-H)⁺ 440.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm, 1.64 - 1.68 (dd, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.16 - 2.19 (m, 2H), 2.54 - 2.58 (t, $J = 7.76$ Hz, 2H), 2.93 (s,

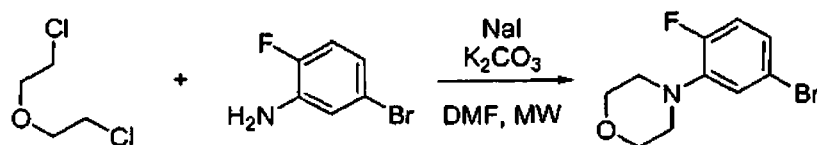
3H), 6.61 (bs, 2H), 6.93 + 7.3 (s, 1H), 7.04 - 7.06 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H), 7.18 - 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40 - 7.42 (d, $J = 8.81$ Hz, 2H)。

实例 86

制备：2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟-3-吗啉基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

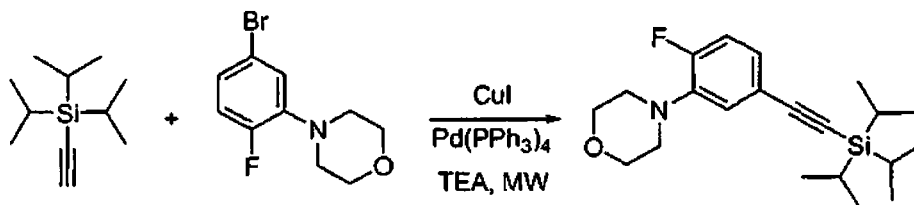


步骤 1：合成 4-(5-溴-2-氟苯基)吗啉



向配备有磁性搅拌棒(3x10 mm)的 CEM 卡扣盖式微波瓶(10 ml)中添加存于二甲基甲酰胺(6.5 mL)中的 5-溴-2-氟苯胺(1.00 g, 5.26 mmol)、碘化钠(2.37 gm, 15.8 mmol)、碳酸钾(1.45 gm, 10.5 mmol)和 2-氯乙醚(1.30 gm, 9.09 mmol)。将反应物盖好并在 CEM Explorer 微波中于 120℃ 下将其辐照 4 小时，然后实施强制风冷。通过管柱色谱[默认梯度(ISCO); EtOAc/己烷]进行纯化，从而提供 397 mg (29%)油； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.00 (t, $J=1.7$ Hz, 4 H) 3.69 - 3.73 (m, 4 H) 7.10 - 7.15 (m, 3 H); MS (EI) m/z 259.0 [M^+]。

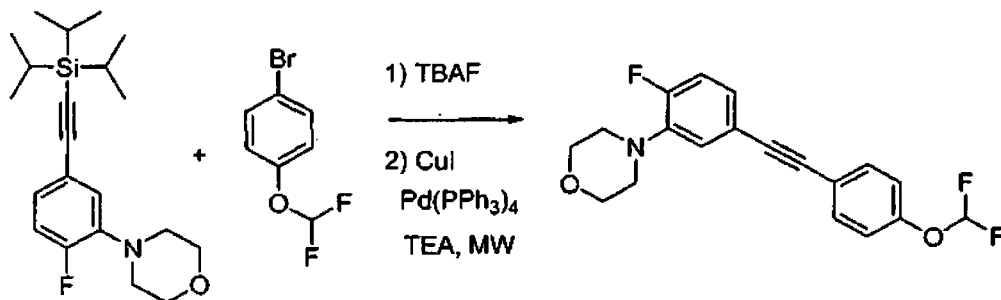
步骤 2：合成 4-(2-氟-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)苯基)吗啉



向配备有磁性搅拌棒(3x10 mm)的 CEM 卡扣盖式微波瓶(10 ml)中添加存于三乙胺(1.5 mL)中的 4-(5-溴-2-氟苯基)吗啉(390 mg, 1.50 mmol)。在室温下添加碘化铜(12 mg, 0.060 mmol)、四(三苯基膦)钯(35 mg, 0.030 mmol)和三异丙基甲硅烷基-乙炔(0.390 mg, 2.14 mmol)。将反应物盖好并在 CEM Explorer 微波中于 80℃ 下将其辐照 30 分钟，然

后实施强制风冷。将粗材料装载至硅胶上并用二氯甲烷洗脱。通过色谱法(己烷)进行纯化,从而提供 540 mg 油(定量); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.06 -1.10 (m, 21 H) 3.00 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 3.71 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 7.01 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1 H) 7.08 (ddd, $J=4.9$, 2.9, 2.6 Hz, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H); MS (ES) m/z 362.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

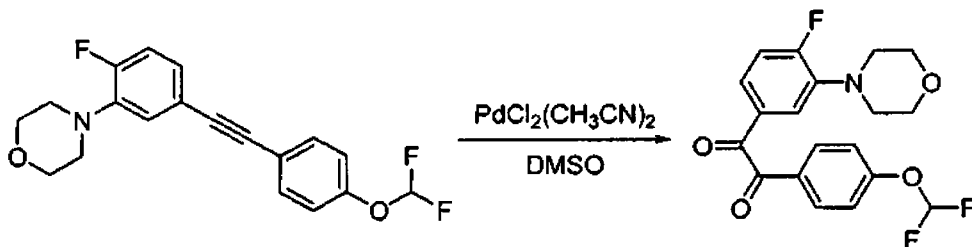
步骤 3: 合成 4-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)吗啉



向 25 mL 圆底烧瓶中装入 4-(2-氟-5-((三异丙基甲硅烷基-)乙炔基)苯基)吗啉(0.540 g, 1.50 mmol), 在室温下用四氢呋喃(THF, 1.5 mL)稀释。添加四丁基氟化铵存于 THF (2.0 mL)中的 1M 溶液。在反应 105 分钟后,在乙酸乙酯与水之间分配混合物,将其分离,用硫酸钠干燥,并通过旋转蒸发浓缩为油以产生 0.305 g 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)吗啉。

在配备有磁性旋转叶片的 0.5-2 mL 拜尔特圆锥形微波瓶中使 4-(5-乙炔基-2-氟苯基)吗啉(540 mg, 1.50 mmol)溶于三乙胺(1.5 mL)中。添加碘化铜(54 mg, 0.283 mmol)和四(三苯基膦)钯(105 mg, 0.091 mmol)。最后添加 1-溴-4-(二氟甲氧基)苯(0.750 g, 3.36 mmol),用特氟隆(teflon)隔片覆盖所述瓶,将铝盖卷压到位,并将所述总成固定在拜尔特 Emrys 微波仪上以在 80°C 下辐照 30 分钟。用二乙醚稀释粗反应物,用饱和氯化铵洗涤,并通过管柱色谱在 Yamazen W-Prep 2XY 上使用存于己烷中的 25% EtOAc 来纯化。通过旋转蒸发来浓缩,从而提供 500 mg 油(96%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.03 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 3.73 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 7.13 - 7.14 (m, 1 H) 7.16 (d, $J=2.6$ Hz, 1 H) 7.17 - 7.19 (m, 2 H) 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.24 (t, $J=73.8$ Hz, 1 H) 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z 348.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

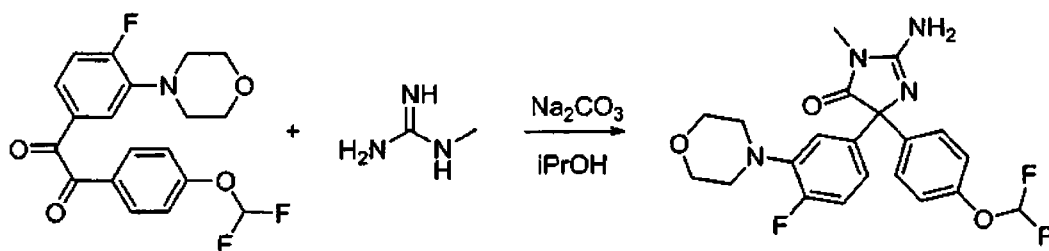
步骤 4: 合成 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-吗啉基苯基)乙烷-1,2-二酮



在 50 mL 圆底烧瓶中使 4-(5-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-氟苯基)吗啉(500 mg, 1.44 mmol)和二氯双(乙腈)钯(47 mg, 0.181 mmol)溶于 DMSO (10 mL)中,并用氩鼓泡 15 分钟。将混合物加热(油浴 145°C) 1 小时。在稍微冷却后将混合物倒在硅胶上。

通过色谱法（存于己烷中的 25% 乙酸乙酯）进行纯化，从而提供 200 mg 油(37%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.07 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 3.74 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.46 (t, $J=72.8$ Hz, 1 H) 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.48 (td, $J=4.2, 2.1$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1 H) 8.00 (q, $J=4.9$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

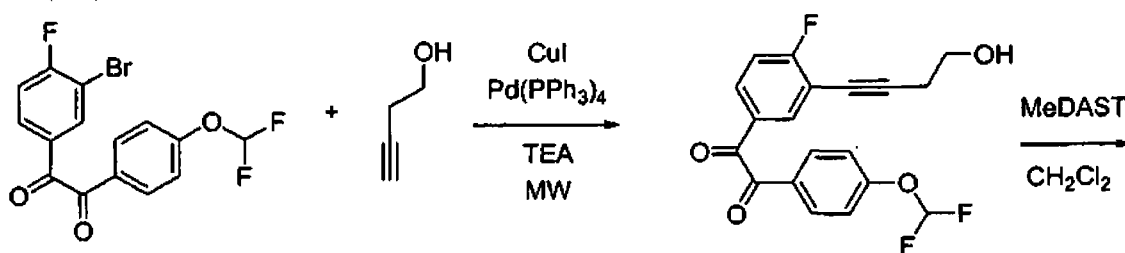
步骤 5: 合成 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟-3-吗啉基苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

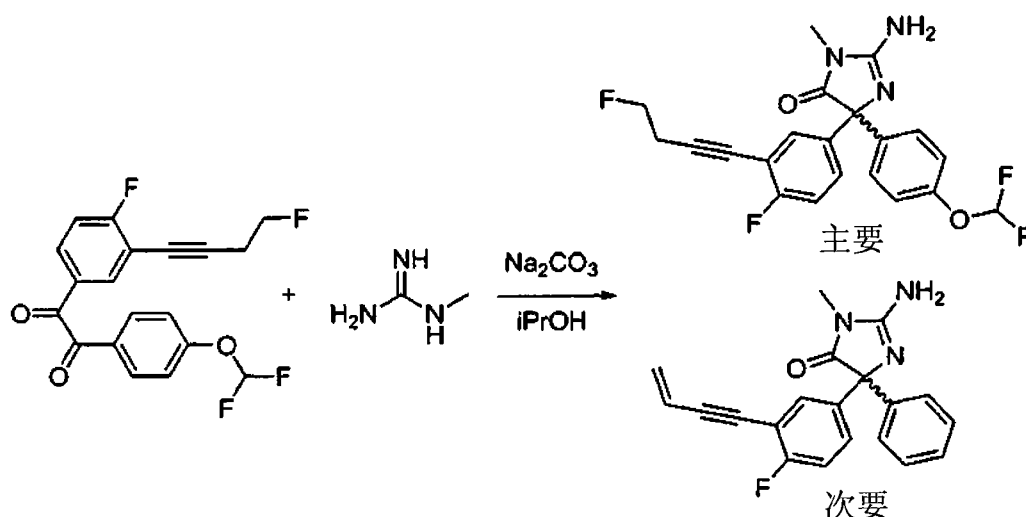


在 50 ml 圆底烧瓶中使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-吗啉基苯基)乙烷-1,2-二酮(0.197 g, 0.519 mmol)溶于异丙醇(23 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(84 mg, 0.766 mmol)和碳酸钠(83 mg, 0.783 mmol)。将混合物加热（油浴 86°C ）11 小时。通过旋转蒸发来移除异丙醇并将残余物转移至使用乙酸乙酯的硅胶上。通过管柱色谱[不连续梯度; EtOAc, 5% MeOH/EtOAc, 然后为 10% MeOH/EtOAc]来纯化，从而提供油。使油再次溶于二乙醚中，用己烷稀释并浓缩两次以产生 123 mg 白色发泡体(55%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.92 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 2.96 (s, 3 H) 3.70 (t, $J=4.6$ Hz, 4 H) 6.69 (br s., 2H) 7.03-7.10 (m, 2H) 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.15 (t, $J=74.2$ Hz, 1H) 7.15-7.18 (m, 1 H) 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H); MS (ES) m/z 435.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

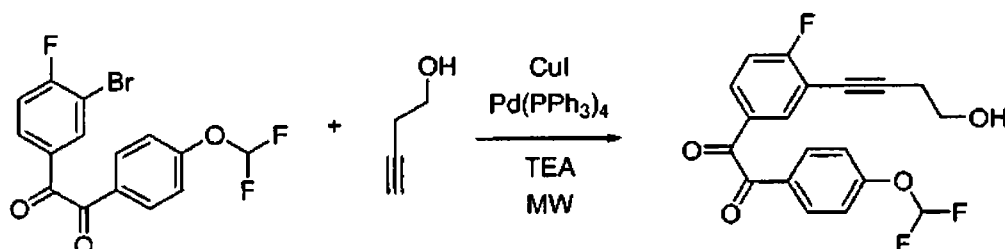
实例 87

制备: 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮





步骤 1: 合成 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(4-羟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

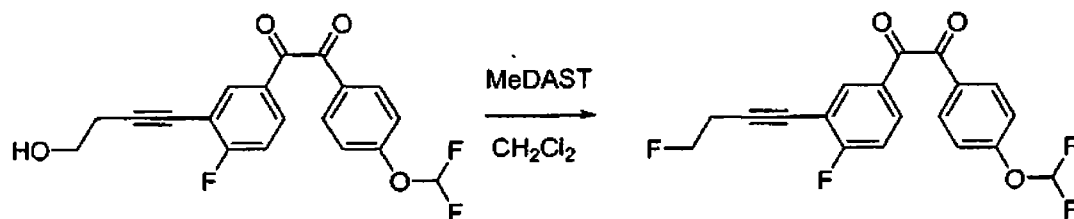


在配备有磁性旋转叶片的 0.5-2 ml 拜尔特圆锥形微波瓶中使 1-(3-溴-4-氟-苯基)-2-(4-二氟甲氧基-苯基)-乙烷-1,2-二酮(100 mg, 0.268 mmol)溶于三乙胺(1.25 mL)中。添加碘化铜(10 mg, 0.052 mmol)和四(三苯基膦)钯(20 mg, 0.017 mmol)。最后添加丁-3-炔-1-醇(100 mg, 1.04 mmol)，用特氟隆隔片覆盖所述瓶，将铝盖卷压到位，并将所述总成固定在拜尔特 Emrys 微波仪上以在 80℃下辐照一小时。用二乙醚(60 mL)稀释粗反应物，用饱和氯化铵(2x30mL)洗涤并通过管柱色谱在 Yamazen W-Prep 2XY 上使用两步式自动梯度洗脱来纯化：100%己烷(4 min)至 18% EtOAc (12 min)，保持 4 min，然后变为 80% EtOAc (16 min)并保持 15 分钟。将所得油置于高度真空下过夜以提供 80 mg 浅褐色固体(82%)。

放大实验：使用 10 倍的试剂数量在 20 mL 拜尔特微波瓶中重复实施上述方法，从而提供 680 mg (70%)产物。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.57 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 3.55 (q, $J=6.7$ Hz, 2 H) 4.88 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H) 7.42 (t, $J=73.02$ Hz, 1 H) 7.34 (q, $J=4.9$ Hz, 2 H) 7.48 (t, $J=8.9$ Hz, 1 H) 7.91 - 8.02 (m, 2 H) 7.99 (d, $J=9.04$ Hz, 2 H); MS (EI) m/z 362 [M^+].

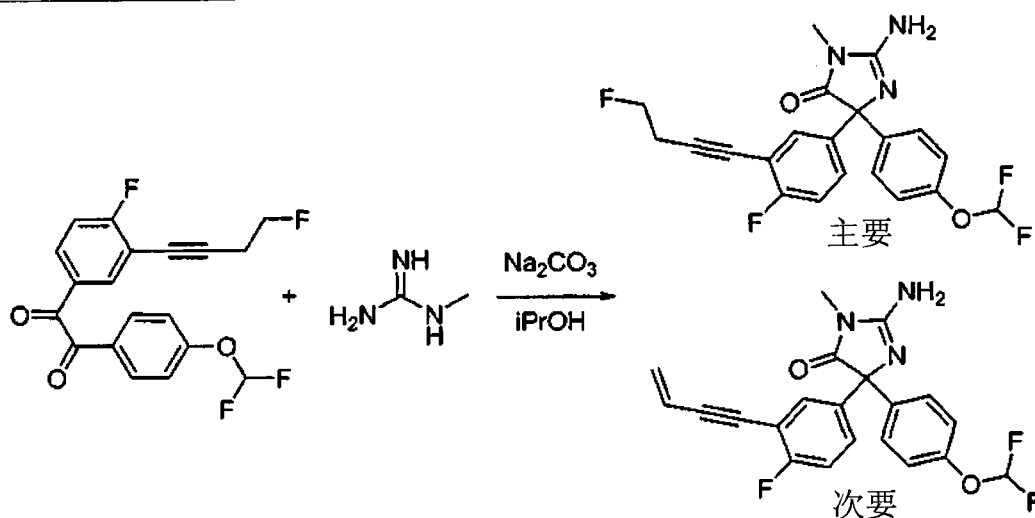
步骤 2: 合成 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(4-氟丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮



在 100 mL 圆底烧瓶中使 1-(4-二氟甲氧基-苯基)-2-[4-氟-3-(4-羟基-丁-1-炔基)-苯基]-乙烷-1,2-二酮(0.670 g, 1.85 mmol)溶于二氯甲烷(40mL)中并将其冷冻至-78℃。通过注射器注射引入(二甲基氨基)三氟化硫(MeDAST; 2.99 g, 22.4 mmol)。在 30 分钟后移除干燥冰浴。在环境温度下保持 2 小时后, 将粗反应物小心地倒入含有 200 cc 碎冰和碳酸氢钠的 500 mL 烧杯中。用二乙醚实施尝试性二乙醚萃取获得乳液。添加氯化钠以实施破乳。将有机层浓缩为残余物, 并将其直接装载至 80 gm 色谱管柱顶端。实施纯化[YAMAZEN W-Prep 2XY, 使用自动梯度洗脱: 3% EtOAc/己烷(保持 4 min)至 24% EtOAc(在 12 min 内), 保持 8 分钟]而提供油, 其开始固化为 360 mg 蜡(53%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.87 (t, *J*=5.9 Hz, 1 H) 2.93 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H) 4.55 (dt, *J*=41.8, 5.9 Hz, 2H) 7.34 (q, *J*=4.9 Hz, 2 H) 7.43 (t, *J*=73.02 Hz, 1 H) 7.50 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H) 7.94-8.02 (m, 4 H)。

步骤 3: 合成 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



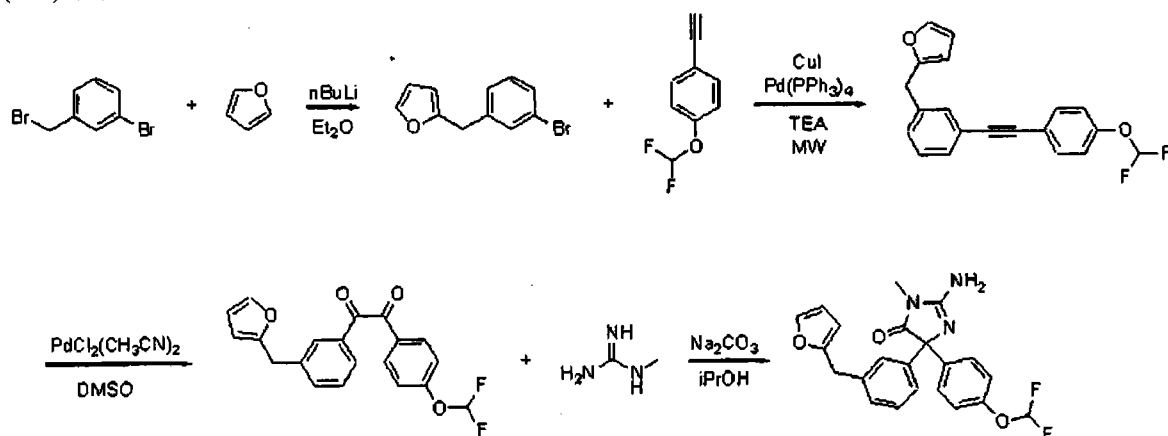
使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(4-氟-3-(4-氟丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.220 g, 0.443 mmol)溶于异丙醇(20 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(138 mg, 1.26 mmol)和碳酸钠(136 mg, 1.28 mmol)。将混合物加热(油浴 86℃) 16 小时。通过旋转蒸发来移除异丙醇并将残余物转移至使用乙酸乙酯的硅胶上。通过管柱色谱[100% EtOAc]来纯化, 从而提供混合物。通过 HPLC 色谱法(Luna CN, 5 x 25 cm, 用存于己烷中的 20%乙醇(0.1%二乙胺)洗脱)来分离 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟-3-(4-氟丁-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮与 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(360 mg)的混合物, 以提供呈油形式的次要产物(1

号峰(RT=7.7 min)) 2-氨基-4-(3-(丁-3-烯-1-炔基)-4-氟苯基)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(100 mg)。将所述油再次溶于二乙醚中,用己烷稀释并浓缩两次以产生白色发泡体(25 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.94 (s, 3H) 5.69 (dd, J=11.4, 2.1 Hz, 1H) 5.80 (dd, J=17.6, 1.9 Hz, 1H) 6.15 (dd, J=17.6, 11.1 Hz, 1H) 6.74 (br. s., 2H) 7.11 (d, J=8.6 Hz, 2H) 7.17 (t, J=74.2 Hz, 1H) 7.25 (t, J=9.2 Hz, 1H) 7.40 - 7.50 (m, 3H) 7.54 (dd, J=7.0, 2.3 Hz, 1H); MS (ES) m/z 400.1 [M+H]⁺。

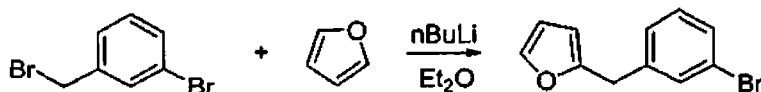
主要产物为 2 号峰(RT=10.2 min), 即以外消旋油形式分离的 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(4-氟-3-(4-氟丁-1-炔基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮(260 mg); MS (ES) m/z 420.1 [M+H]⁺。

实例 88

制备: 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



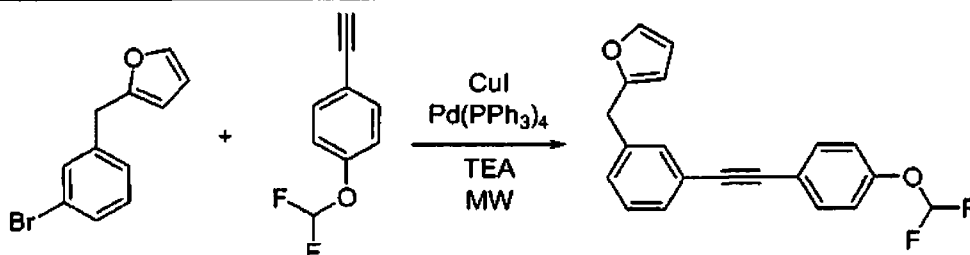
步骤 1: 合成 2-(3-溴苄基)呋喃



[参考文献: 哈罗德哈特(Harold Hart), 有机化学杂志(*J.Org. Chem.*) **1989**, 54, 5073]。

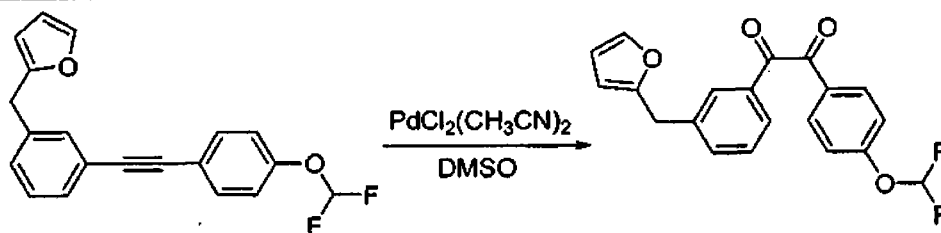
以类似方式来制备(但起始材料为 3-溴苄基溴)。在 0℃ 下向呋喃(3.40 gm, 50.0 mmol)存于二乙醚(100 ml)中的溶液中添加 29 ml *n*-BuLi (1.6 M, 存于己烷中)。使溶液升温至环境温度, 然后将其加热至回流并保持 4 小时。使溶液冷却至 0℃, 并逐滴添加 3-溴苄基溴(11.0 gm, 44.0 mmol)存于二乙醚(40 ml)中的溶液。使反应混合物回到回流温度并保持 16 小时。在冷却后将混合物倒至碎冰上。用硫酸镁干燥乙醚层, 将其浓缩并装载至硅胶上。通过色谱法(己烷)进行纯化, 从而提供 1.00 gm 油(8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.98 (s, 2 H) 6.16 (dd, J=3.2, 0.9 Hz, 1 H) 6.36 (dd, J=3.0, 1.9 Hz, 1 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 7.39 - 7.43 (m, 2 H) 7.53 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1 H); MS (EI) m/z 236.0 [M⁺]。

步骤 2: 合成 2-(3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苄基)呋喃



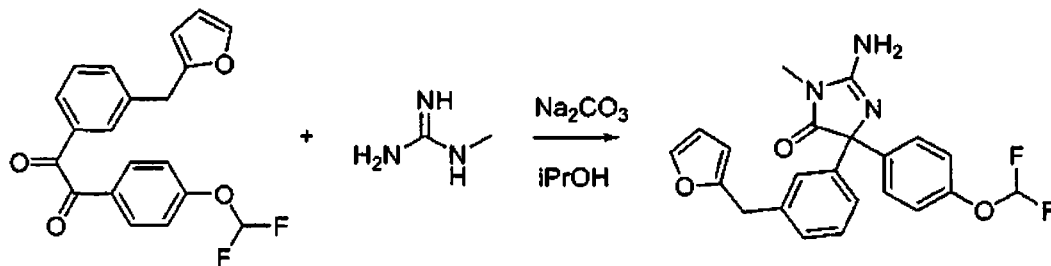
向配备有磁性搅拌棒(3x10 mm)的 CEM 卡扣盖式微波瓶(10 ml)中添加存于三乙胺(1.5 mL)中的 2-(3-溴苄基)呋喃(385 mg, 1.62 mmol)。在室温下添加碘化铜(80 mg, 0.40 mmol)、四(三苯基膦)钯(140 mg, 0.121 mmol)和 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔苯(0.270 mg, 1.60 mmol)。将反应物盖好并在 CEM Explorer 微波中于 80℃ 下将其辐照 30 分钟, 然后实施强制风冷。将粗材料装载至硅胶上。通过色谱法(存于己烷中的 2% EtOAc)进行纯化, 从而提供 0.317 gm 油(61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.99 (s, 2 H) 6.16 (dd, *J*=3.1, 0.8 Hz, 1H) 6.37 (dd, *J*=3.1, 2.0 Hz, 1H) 7.21 (d, *J*=8.8 Hz, 2H) 7.28 (ddd, *J*=7.5, 1.6, 1.6 Hz, 1H) 7.31 (t, *J*=73.7 Hz, 1 H) 7.34-7.42 (m, 3 H) 7.53 (dd, *J*=1.9, 0.7 Hz, 1H) 7.61 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H); MS (EI) *m/z* 324.0 [*M*⁺].

步骤 3: 合成 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)乙烷-1,2-二酮



用氩将存于 DMSO (10 mL) 中的 2-(3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苄基)呋喃(300 mg, 0.925 mmol)和二氯双(乙腈)钯(41 mg, 0.158 mmol)鼓泡 15 分钟。将混合物加热(油浴 145℃)4 小时。在稍微冷却后将混合物倒至碎冰上, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 将其浓缩并装载至硅胶上。通过色谱法(存于己烷中的 5% 乙酸乙酯, 然后为存于己烷中的 10% 乙酸乙酯)进行纯化, 从而提供 73 mg 黄色油(22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.09 (s, 2H) 6.16 (d, *J*=0.9 Hz, 1H) 6.36 (dd, *J*=3.1, 2.0 Hz, 1H) 7.37 (q, *J*=4.9 Hz, 2H) 7.45 (t, *J*=73.0, 1 H) 7.52 (dd, *J*=1.9, 0.9 Hz, 1H) 7.56 (t, *J*=7.4 Hz, 1H) 7.63 - 7.66 (m, 1H) 7.75 (dt, *J*=7.6, 1.5 Hz, 1H) 7.80 (t, *J*=1.5 Hz, 1H) 7.99 (q, *J*=4.9 Hz, 2H); MS (EI) *m/z* 356.0 [*M*⁺].

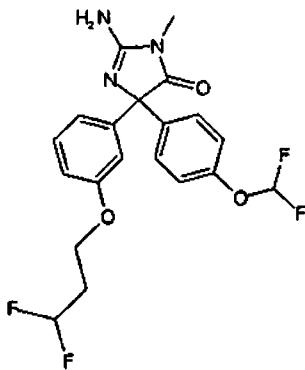
步骤 4: 合成 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮



使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(呋喃-2-基甲基)苯基)乙烷-1,2-二酮(70 mg, 0.196 mmol)溶于异丙醇(10 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(32 mg, 0.296 mmol)和碳酸钠(31 mg, 0.292 mmol)。将混合物加热(油浴 86°C) 16 小时。通过旋转蒸发来移除异丙醇并将残余物转移至使用乙酸乙酯的硅胶上。通过管柱色谱[不连续梯度; 100% EtOAc, 然后为 10% MeOH/EtOAc]来纯化而提供油。使所述油再次溶于二乙醚中, 用己烷稀释并浓缩两次以产生 67 mg 白色发泡体(83%); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8 ppm 2.96 (s, 3 H) 3.90 (s, 2 H) 6.06 (dd, $J=3.2, 0.7$ Hz, 1H) 6.33 (dd, $J=3.0, 1.9$ Hz, 1H) 6.65 (br. s., 2H) 7.04 - 7.09 (m, 1 H) 7.08 (d, $J=8.6$ Hz, 2H) 7.15 (t, $J=73.9$ Hz, 1 H) 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.28 - 7.31 (m, 1 H) 7.32 - 7.35 (m, 1 H) 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.49 (dd, $J=1.9, 0.9$ Hz, 1H); MS (ES) m/z 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实例 89

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1: 1-溴-3-(丁-3-烯基氧基)苯

向 3-溴苯酚(8.65 g, 50 mmol)存于无水 DMF (200 mL)中的溶液中依次添加 Cs_2CO_3 (17.9 g, 55 mmol)和 4-溴-1-丁烯 (7.42 g, 5.58 mmol, 55 mmol; 为获得最佳结果所述烯烃应无色)。在 50°C 下将混合物搅拌过夜, 冷却至室温并将其倒入水(700 mL)中。添加 EtOAc 和额外水并分离有机层。用 EtOAc 萃取水性层。用水(3 x 500 mL)洗涤经合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 将其过滤并在真空中加以浓缩以产生 11.24 g 呈棕红色油形式的粗材料。将此材料吸附至硅藻土(50 g)上。快速色谱法 (SiO_2 , 1% EtOAc/99% 己烷至 5:95 EtOAc:己烷) 提供 3.68 g 呈淡黄色油形式的标题化合物(31%)。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) 6 2.51 (四重峰, $J = 6.68$ Hz, 2 H); 3.97 (t, $J = 6.67$ Hz, 2

H); 5.12 (m, 2 H); 5.85 (m, 1 H); 6.78-6.81 (m, 1 H); 7.01-7.12 (m, 3 H)。

步骤 2: 3-(3-溴苯氧基)丙醛

向得自先前步骤的 1-溴-3-(丁-3-烯基氧基)苯(3.6 g, 15.85 mmol)存于 THF (335 mL) 中的溶液中添加水(125 mL)。使溶液冷却至 0℃并依次添加 NaIO₄ (10.17 g, 47.56 mmol) 和 OsO₄ (3.5 mL, 4 wt%存于水中)。在 0℃下将混合物搅拌 4 h, 然后使混合物升温至室温并在无搅拌的情况下保持过夜。过滤混合物并用少量水洗涤残留固体。用 EtOAc 稀释滤液并将二相混合物倒入分液漏斗中。分离水性层并用 EtOAc 萃取一次。用盐水洗涤经合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在真空中加以浓缩以产生 4.1 g 紫色油。将所述油吸附至 18 g 硅藻土上并实施快速色谱法 (SiO₂, 1:9 EtOAc:己烷), 从而提供 2.75 g 呈棕橙色油形式的标题化合物(75%)。

MS (EI): m/z 228 (M⁺);

步骤 3: 1-溴-3-(3,3-二氟丙氧基)苯

向得自先前步骤的 3-(3-溴苯氧基)丙醛(275 mg, 1.2 mmol)存于 DCM (2.4 mL) 中的冷却(-20℃)溶液中添加三氟化(二乙氨基)硫(DAST; 406 mg, 330 μL, 2.52 mmol)。在此温度下将反应混合物搅拌 1.5 h, 之后在反应物 tlc 上的 DNP 染色表明所有起始醛都已耗尽。使反应混合物升温至室温并将其浓缩至 1.2 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc/99%己烷至 5:95 EtOAc:己烷) 提供 227 mg 呈无色油形式的标题化合物(75%)。

MS (EI): m/z 250 (M⁺);

步骤 4: ((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)三甲基硅烷

经 30 min 用氮对得自先前步骤的 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔苯(2.3 g, 9.16 mmol)、三甲基乙炔(1.34 g, 1.94 mmol, 13.74 mmol)、TEA (4.63 g, 6.38 mL, 45.8 mmol)和 DMF (20.5 mL)的溶液实施脱气, 然后添加 PdCl₂(PPh₃)₂ (321 mg, 0.458 mmol)和 CuI (174 mg, 0.916 mmol)。在 65℃下将混合物加热至通过 tlc 观察不到起始溴化物(约 6 h)。用 EtOAc 和水稀释冷却反应混合物。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。用水洗涤经合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并将其浓缩至 10 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc 99%己烷至 3% EtOAc 97%己烷) 提供 2.14 g 呈棕色油形式的标题化合物(87%)。

MS (EI): m/z 268 (M⁺);

步骤 5: 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔基苯

在室温下向得自先前步骤的((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)三甲基硅烷(2.1 g, 7.82 mmol)存于 MeOH (19.5 mL)中的溶液中添加 K₂CO₃ (10.81 g, 78.2 mmol)。将反应混合物搅拌 1.5 h, 此后用水和 EtOAc 将其稀释。分离水性层并用 EtOAc 萃取一次。经 Na₂SO₄ 干燥经合并有机层, 将其过滤并在真空中加以浓缩以产生棕色油。将所述油吸附至硅藻土(8 g)上。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc 99%己烷至 3% EtOAc 97%己烷) 提供 1.31 g 呈黄色油形式的标题化合物(85%)。

MS (EI): m/z 196 (M⁺);

步骤 6: 1-(二氟甲氧基)-4-((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)-2-甲基苯

以与实例 89 步骤 4 类似的方式来制备此化合物,其中使用得自先前步骤的 1-(3,3-二氟丙氧基)-3-乙炔苯(650 mg, 3.13 mmol)、1-(二氟甲氧基)-4-碘-2-甲基苯(818 mg, 2.88 mmol)、TEA (1.45 g, 2.0 mL, 14.5 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (101 mg, 0.144 mmol)、和 CuI (16.4 mg, 0.0864 mmol)以及 DMF (4.4 mL)来提供呈黄色油形式的标题化合物。

MS (EI): m/z 352 (M⁺);

步骤 7: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

向得自先前步骤的 1-(二氟甲氧基)-4-((3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙炔基)-2-甲基苯 (675 mg, 2.0 mmol)存于 DMSO (8 mL)中的溶液中添加 PdCl₂(ACN)₂ (52 mg, 0.20 mmol)并将混合物加热至 130°C 并保持过夜。将冷却反应混合物倒入水中并用 EtOAc 萃取。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。用水洗涤经合并有机层,经 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并将其浓缩至 4 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1:9 EtOAc:己烷至 25:75 EtOAc:己烷)提供 677 mg 呈橙色油形式的标题化合物(91%)。

MS (-ESI): m/z 369 ([M-H]⁻)。

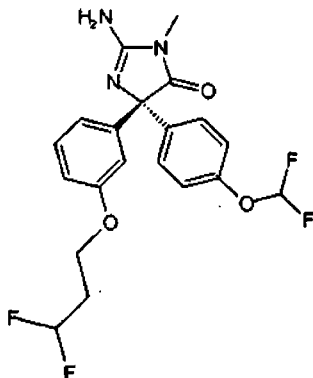
步骤 8: 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

向得自先前步骤的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮(670 mg, 1.81 mmol)存于 200P EtOH (5.2 mL)中的溶液中添加 1-甲基胍盐酸盐(297 mg, 2.71 mmol)和 Na₂CO₃ (288 mg, 2.71 mmol)。在 90°C 下将混合物加热 1 h 并将其冷却至室温,在真空中将其浓缩至 6 g 硅藻土上以提供 433 mg 褐色发泡体。通过 ¹H NMR 确定此为标题化合物的乙酸盐。使所述发泡体溶于 DCM 中并用饱和 NaHCO₃ 洗涤以释放游离碱。由此获得 335 mg 呈淡黄色发泡体形式的标题化合物(43%)。

MS (+ESI): m/z 426.1 ([M+H]⁺)。

实例 90

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

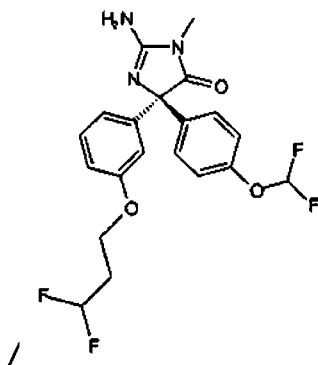


通过手性 HPLC (西拉赛璐 OD-H, 2 x 25 cm; 存于己烷中的 15% IPA 和 DEA 添加剂) 来分离得自实例 89 步骤 8 的化合物以提供呈白色发泡体形式的标题化合物。

MS (+ESI): m/z 426.1 ($[M+H]^+$).

实例 91

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

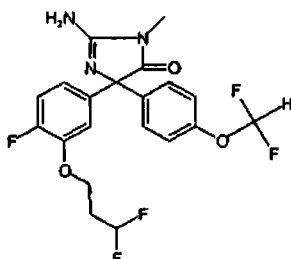


通过手性 HPLC (西拉赛璐 OD-H, 2 x 25 cm; 存于己烷中的 15% IPA 和 DEA 添加剂) 来分离得自实例 89 步骤 8 的化合物以提供呈白色发泡体形式的标题化合物。

MS (+ESI): m/z 426.1 ($[M+H]^+$).

实例 92

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1: 4-溴-2-(丁-3-烯基氧基)-1-氟苯

向 5-溴-2-氟苯酚(19.63 g, 102.8 mmol)存于 DMF (410 mL)中的溶液中依次添加 Cs_2CO_3 (40.19 g, 123.36 mmol, 1.2 当量)和 4-溴-1-丁烯(15.26 g, 11.48 mL, 113.06 mmol, 1.1 当量)。在介于 50 与 60°C 之间的温度下将混合物搅拌过夜。分别将额外量的 Cs_2CO_3 和溴烯烃 ((20.1 g, 0.6 当量) 和 (7.53 g, 5.74 mL, 0.55 当量)) 添加至反应混合物中并继续加热过夜。将反应混合物冷却至室温并用水稀释。用 EtOAc 萃取水性混合物并且分离水性层并用 EtOAc 萃取一次。用水洗涤经合并有机层, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并将其浓缩至 50 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , 己烷至 30% EtOAc 70% 己烷) 提供 11.87 g 呈无色至淡黄色油形式的标题化合物(47%)。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 2.51 (四重峰, $J = 6.68$ Hz, 2 H); 4.10 (t, $J = 7.19$ Hz, 2 H); 5.12 (ddd; $J = 1.13$ Hz, 13.70 Hz, 27.40 Hz, 2 H); 5.85 (m, 1 H); 6.80 (dd, $J = 1.68$ Hz, 7.36 Hz, 1 H); 7.00-7.06 (m, 2 H); 7.07-7.12 (m, 1 H)。

步骤 2: 3-(5-溴-2-氟苯氧基)丙醛

向得自先前步骤的 4-溴-3-(丁-3-烯基氧基)-1-氟苯(11.85 g, 48.35 mmol)存于 THF (1025 mL)中的溶液中添加水(683 mL)。使溶液冷却至 0℃并依次添加 NaIO₄ (31.0 g, 145.0 mmol)和 OsO₄ (6.1 mL, 4 wt%, 存于水中)。在 0℃下将混合物搅拌 4 h, 然后使混合物升温至室温并在无搅拌的情况下保持过夜。过滤混合物并用 THF 洗涤残留固体。用冰水稀释滤液并用 EtOAc 萃取。如果需要, 使用盐水来分离各层。分离水性层并用 EtOAc 再萃取一次。经 Na₂SO₄ 干燥经合并有机层, 将其过滤并在真空中于 ≤ 25℃下进行浓缩以产生绿棕色油。将所述油置于信越真空油(hivac)下保持一个半小时以产生 6.39 g 粗产物, 通过 ¹H NMR 确定其以 60:19 的摩尔比含有期望产物和 EtOAc。标题化合物的实际产率为 5.74 g, 93%。以原样使用此材料。

¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 2.96 (td, J = 1.16 Hz, 6.15 Hz, 2 H); 4.32 (t, J = 6.15 Hz, 2 H); 6.89- 6.96 (m, 1 H); 7.00-7.04 (m, 1 H); 7.10 (dd, J = 2.32 Hz, 7.42 Hz, 1 H)。

步骤 3: 4-溴-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟苯

向得自先前步骤的 3-(5-溴-2-氟苯氧基)丙醛(5.74 g, 23.23 mmol)存于 DCM (46.5 mL)中的冷却(-20℃)溶液中添加 DAST (6.39 mL, 48.8 mmol)。在-20℃下将反应混合物搅拌 1.5 h, 此后使其升温至室温。将混合物直接浓缩至 36 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc 99% 己烷至 5% 己烷 95% EtOAc) 提供 4.1 g 呈黄色油形式的标题化合物(65%)。

MS (EI): m/z 268 (M⁺)。

步骤 4: ((3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙炔基)三甲基硅烷

以与实例 89 步骤 4 类似的方式来制备此化合物, 其中使用得自先前步骤的 4-溴-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟苯(2.69 g, 10 mmol)、三甲基甲硅烷基乙炔(1.47 g, 15 mmol, 2.1 mL)、TEA (5.06 g, 50 mmol, 7.0 mL)、PdCl₂(PPh₃)₂ (350 mg, 0.5 mmol)和 CuI (190 mg, 1.0 mmol)以及 DMF (20 mL)来提供 2.0 g 橙色油。通过 ¹H NMR 确定, 此油为标题化合物与起始溴化物的 6:4 混合物。通过色谱法不能分离此混合物并且以原样继续使用此混合物。通过 NMR 测定标题化合物的产率为 43%。

步骤 5: 2-(3,3-二氟丙氧基)-4-乙炔基-1-氟苯

在室温下向得自先前步骤的粗((3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙炔基)三甲基硅烷 (2.0 g)存于 MeOH (17.5 mL)中的溶液中添加 K₂CO₃ (9.65 g, 69.8 mmol)。将反应混合物搅拌 1.5 h, 此后过滤所述混合物。用 MeOH 洗涤滤饼, 并且经 10 g 硅藻土浓缩经合并滤液。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc 99% 己烷至 5:95 EtOAc:己烷) 提供 700 mg 呈淡黄色油形式的标题化合物(76%)。

MS (EI): m/z 214 (M⁺)。

步骤 6: 4-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟苯

向得自先前步骤的 2-(3,3-二氟丙氧基)-4-乙炔基-1-氟苯(700 mg, 3.27 mmol)、TEA (1.82 g, 2.5 mL, 17.99 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (114 mg, 0.163 mmol)与 CuI (19 mg, 0.098 mmol)的混合物中添加 4-碘(二氟甲氧基)苯(707 mg, 2.61 mmol)。在 35-40℃和氮下将反

应混合物加热 1 h。将反应混合物冷却至室温，随后倒入水中。用 EtOAc 将水性混合物萃取三次，并且经 Na₂SO₄ 干燥经合并有机层，将其过滤并浓缩至 10 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1% EtOAc 99% 己烷至 5:95 EtOAc:己烷) 提供 738 mg 呈淡黄色油形式的标题化合物(79%)。

¹H NMR 500 MHz (CDCl₃) δ 2.29-2.42 (m, 2 H); 4.19 (t, J = 6.03 Hz, 2 H); 6.09 (tt, J = 4.71 Hz, 56.05 Hz, 1 H); 6.51 (t, J = 73.49 Hz, 1 H); 7.00-7.10 (m, 3 H); 7.47-7.50 (m, 1 H)。

步骤 7: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮

以与实例 89 步骤 7 类似的方式来制备此化合物，其中使用得自先前步骤的 4-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-2-(3,3-二氟丙氧基)-1-氟苯(735 mg, 2.06 mmol)、PdCl₂(ACN)₂ (54 mg, 0.206 mmol)和 DMSO (8.25 mL)来提供 697 mg 呈黄色固体形式的标题化合物(87%)。

MS (+ESI): m/z 389 ([M+H]⁺)。

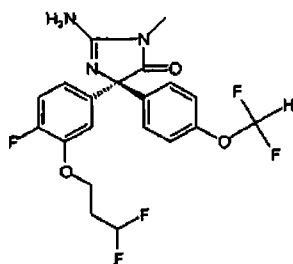
步骤 8: 2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮

以与实例 89 步骤 8 类似的方式来制备此化合物，其中使用得自先前步骤的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基)乙烷-1,2-二酮(672 mg, 1.73 mmol)、1-甲基胍盐酸盐(284 mg, 2.59 mmol)、Na₂CO₃ (275 mg, 2.59 mmol)和 iPrOH (5.0 mL)来提供 380 mg 呈浅褐色发泡体形式的标题化合物(50%)。

MS (+ESI): m/z 441 ([M+H]⁺)。

实例 93

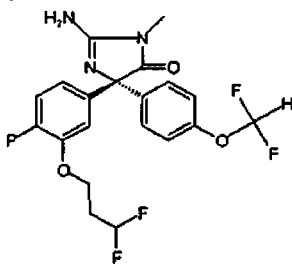
制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



通过手性 HPLC (西拉赛璐 AD 5 x 50 cm; 存于己烷中的 15% EtOH/DEA 添加剂) 来分离得自实例 92 步骤 8 的化合物以提供呈白色发泡体形式的标题化合物。MS(+ESI):m/z 441 ([M+H]⁺)。

实例 94

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙氧基)-4-氟苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

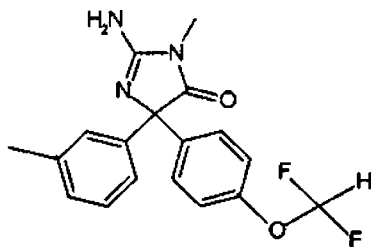


通过手性 HPLC (西拉赛璐 AD 5 x 50 cm; 存于己烷中的 15% EtOH/DEA 添加剂) 来分离得自实例 92 步骤 8 的化合物以提供呈白色发泡体形式的标题化合物。

MS (+ESI): m/z 441 ($[M+H]^+$).

实例 95

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1: 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲基苯

向 4-碘(二氟甲氧基)苯(4.64 g, 17.2 mmol)存于 DMF (26 mL)中的溶液中添加 TEA (9.57 g, 13.2 mL, 94.6 mmol)、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (603 mg, 0.86 mmol)、CuI (98 mg, 0.516 mmol) 和 3-乙炔基甲苯(2.5 g, 2.78 mL, 0.90 mmol)。将反应混合物搅拌 4 h, 然后将其倒入水中并用 EtOAc 稀释。分离水性层并用 EtOAc 再萃取两次。经 Na_2SO_4 干燥经合并有机层, 过滤并将其浓缩至 20 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO_2 , 己烷) 产生 1.44 g 深红色油和 2.44 g 深橙色油。分别对两个部分再次实施色谱法以提供 3.2 g 呈浅桃红色油形式的标题化合物(72%)。

^1H NMR 500 MHz ($CDCl_3$) δ 2.33 (s, 3 H); 6.50 (t, $J = 73.6$ Hz, 1 H); 7.06 (d, $J = 8.81$ Hz, 2 H); 7.12 (d, $J = 6.83$ Hz, 1 H); 7.20 (d, $J = 7.53$ Hz, 1 H); 7.30 (d, $J = 7.76$ Hz, 1 H); 7.33 (s, 1 H); 7.47-7.51 (m, 2 H).

步骤 2: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-间甲苯基乙烷-1,2-二酮

以与实例 89 步骤 7 类似的方式来制备此化合物, 其中使用得自先前步骤的 1-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-3-甲基苯(3.2 g, 12.4 mmol)、 $PdCl_2(ACN)_2$ (322 mg, 1.24 mmol)和 DMSO (50 mL)以提供 3.32 g 呈橙色油形式的(92%)。在 $145^\circ C$ 下将反应物加热 4 h。

MS (-ESI): m/z 289 ($[M-H]^-$);

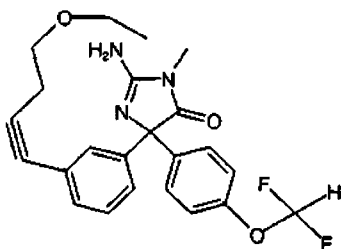
步骤 3: 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-甲基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

以与实例 89 步骤 8 类似的方式来制备此化合物, 其中使用得自先前步骤的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-间甲苯基乙烷-1,2-二酮(1.45 g, 5.0 mmol)、1-甲基胍盐酸盐(821 mg, 7.5 mmol)、 Na_2CO_3 (795 mg, 7.5 mmol)和 EtOH (10 mL)以提供 1.04 g 呈浅褐色发泡体形式的标题化合物(60%)。

MS (+ESI): m/z 346 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

实例 96

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



步骤 1: 1-溴-3-乙炔苯

向两个 1 L 烧瓶中各自装入 K_2CO_3 (68 g, 493.7 mmol)、较大磁性搅拌棒、和 MeOH (250 mL)。开始搅拌, 并且在顺利地将反应混合物搅拌均匀后, 将((3-溴苯基)乙炔基)三甲基硅烷(12.5 g, 49.4 mmol, 10.5 mL)添加至各反应容器中并使反应混合物回流过夜。过滤冷却反应混合物并用 MeOH 洗涤滤饼。用水稀释滤液并用己烷(至少 500 mL)将其洗涤三次。浓缩经合并有机层以产生黄色油, 使其吸附至 50 g 硅藻土上。快速色谱法(SiO_2 , 己烷)提供 9.1 g 呈无色至淡黄色油形式的标题化合物(50%)。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 3.08 (s, 3 H); 7.16 (t, $J = 7.89$ Hz, 1 H); 7.38 (dt, $J = 2.44$ Hz, 7.77 Hz, 1 H); 7.61 (t, $J = 1.68$ Hz, 1 H)。

步骤 2: 1-溴-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯

向 1-溴-3-乙炔苯(9.1 g, 50.26 mmol)、TEA (22.38 g, 30.8 mL, 221.1 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (1.41 g, 2.01 mmol)与 DMF (60 mL)的混合物中添加 4-碘(二氟甲氧基)苯(10.85 g, 40.21 mmol)。在添加完成后使反应混合物升温。将混合物搅拌 4 h。然后将其倒入水中并用 EtOAc 稀释。分离水性层并用 EtOAc 萃取两次。经 Na_2SO_4 干燥经合并有机层, 过滤并将其浓缩至 40 g 硅藻土上。快速色谱法(SiO_2 , 己烷)提供 12 g 呈黄色油形式的标题化合物(92%), 其在静置后结晶为黄色固体。

^1H NMR 500 MHz (CDCl_3) δ 6.51 (t, $J = 73.49$ Hz, 1 H); 7.08 (dd, $J = 1.27$ Hz, 7.65 Hz, 2 H); 7.19 (t, $J = 7.89$ Hz, 1 H); 7.40-7.46 (m, 2 H); 7.47-7.51 (m, 1 H); 7.64 (t, $J = 1.63$ Hz, 1 H)。

步骤 3: 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮

以与实例 89 步骤 7 类似的方式来制备此化合物, 其中使用得自先前步骤的 1-溴-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯(10.0g, 30.95 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{ACN})_2$ (803 mg, 3.10

mmol)和 DMSO (125 mL)以提供 7.8 g 呈橙黄色固体形式的标题化合物(70%)。在 145 °C下将反应物加热过夜。

MS (+ESI): m/z 356.9 ($[M+H]^+$)。

步骤 4: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

向二氯化钨(II)双(苄腈) (575 mg, 1.5 mmol)、CuI (571 mg, 3.0 mmol)、三丁基膦(存于己烷中的 10 wt%溶液, 197 μ L, 0.974 mmol)、与 5 mL 经脱气 1,4-二噁烷的混合物中添加二异丙胺(1.82 g, 2.5 mL, 18.0 mmol)和得自先前步骤的 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮(5.32 g, 15.0 mmol)存于经脱气 1,4-二噁烷(10 mL)中的溶液。在室温和氮下搅拌反应混合物。用水稀释混合物并用 EtOAc 萃取三次。经 Na₂SO₄ 干燥经合并有机层, 过滤并将其浓缩至 20 g 硅藻土上。快速色谱法 (SiO₂, 1:9 EtOAc:己烷至 1:1 EtOAc:己烷) 提供 3.67 g 呈橙黄色固体形式的标题化合物(66%)。

MS (+ESI): m/z 345 ($[M+H]^+$)。

步骤 5: 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

向得自先前步骤的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-羟基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(344 mg, 1.0 mmol)存于 DCM (5 mL)中的溶液中依次添加溴化四丁铵(64 mg, 0.2 mmol)和 NaOH (2.5N, 5 mL)。添加碘乙烷(3.9 g, 2.0 mL, 25 mmol)并将混合物剧烈搅拌 2 d, 然后进行如下处理。用水和 DCM 稀释反应混合物。分离水性层并用 DCM 萃取一次。用水洗涤经合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 将其过滤并在真空中加以浓缩以产生油。快速色谱法 (SiO₂, 1:9 EtOAc:己烷至 1:1 EtOAc:己烷) 提供 100 mg 呈黄色油形式的标题化合物(26%)。

MS (+APPI): m/z 373 ($[M+H]^+$)。

步骤 6: 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-乙氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

以与实例 89 步骤 8 类似的方式来制备此化合物, 其中使用得自先前步骤的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(4-甲氧基丁-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(100 mg, 0.268 mmol)、1-甲基胍盐酸盐(44 mg, 0.402 mmol)、Na₂CO₃ (43 mg, 0.402 mmol)和 EtOH (600 μ L)以提供 30 mg 呈浅褐色发泡体形式的标题化合物(26%)。

MS (+ESI): m/z 428.1 ($[M+H]^+$)。

实例 97

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

步骤 1- 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

在 60 °C下将 1-(3-溴苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.500 g, 1.41 mmol)、丙-2-炔-1-醇(0.395 g, 7.04 mmol)、双(三苯基膦)氯化钨(II)(0.099g, 0.14 mmol)、碘化铜(I) (0.021 g, 0.11 mmol)与三乙胺(0.62 g, 6.11 mmol)存于 CH₃CN (3 mL)中的混合物搅拌过夜。移除溶剂并将材料吸附至硅藻土上, 并且通过快速色谱法 (二氧化硅,

25:75 乙酸乙酯/己烷)纯化以提供呈灰白色固体形式的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.326 g, 70%)。

步骤 2 - 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮

使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.298 g, 0.90 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (3.0 mL)中并冷却至 -78°C 。添加 DAST (0.160 g, 0.99 mmol)并使溶液缓慢升温至 RT。在 1h 后, 在 RT 下添加饱和 NaHCO_3 溶液并用 CH_2Cl_2 萃取混合物。用 H_2O 和盐水洗涤 CH_2Cl_2 。干燥溶液(MgSO_4)并通过快速色谱法纯化所述材料以产生 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.232, 77%)。

步骤 3 - 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-f3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-氟丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮(0.206 g, 0.59 mmol)溶于乙醇(5 mL)中。依次添加甲基胍盐酸盐(0.081 g, 0.74 mmol)和碳酸钠(0.78 g, 0.74 mmol)。在 85°C 下将混合物过夜搅拌 15 小时。移除溶剂并将材料吸附至硅藻土上。通过快速色谱法(二氧化硅, 10/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)进行纯化, 从而提供 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮(0.165g, 69%)。

实例 98

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在步骤 1 中以与 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮类似的方式通过偶合 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-(3-羟基丙-1-炔基)苯基)乙烷-1,2-二酮与丁-3-炔-1-醇来合成此材料。

MS (ES) m/z 400.2; MS (ES) m/z 460.2。

实例 99

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在步骤 1 中以与 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮类似的方式通过偶合 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮与丙-2-炔-1-醇来合成此材料。

MS (ES) m/z 404.2; MS (ES) m/z 809.4。

实例 100

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.0^\circ$ ($c = 1\%$ 溶液, MeOH) ;

MS (ES) m/z 386.2; MS (ES) m/z 773.4。

实例 101

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

MS (ES) m/z 386.2; MS (ES) m/z 773.4。

实例 102

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在步骤 1 中以与 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮类似的方式通过偶合 1-(3-溴-4-氟苯基)-2-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙烷-1,2-二酮与丁-3-炔-1-醇来合成此材料。

MS (ES) m/z 418.2; MS (ES) m/z 837.4。

实例 103

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

$[\alpha]_D^{25} = +7.00^\circ$ ($c = 1\%$ 溶液, MeOH);

MS (ES) m/z 418.1; MS (ES) m/z 837.3。

实例 104

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

$[\alpha]_D^{25} = -12.0^\circ$ ($c = 1\%$ 溶液, MeOH);

MS (ES) m/z 418.1; MS (ES) m/z 837.3。

实例 105

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

MS (ES) m/z 400.1; MS (ES) m/z 801.2。

实例 106

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

MS (ES) m/z 402.1; MS (ES) m/z 803.1。

实例 107**(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

MS (ES) m/z 404.1; MS (ES) m/z 809.2。

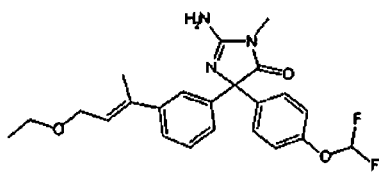
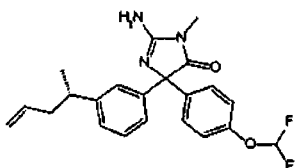
实例 108**(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

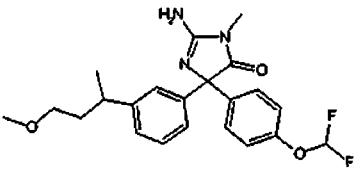
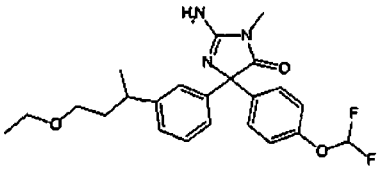
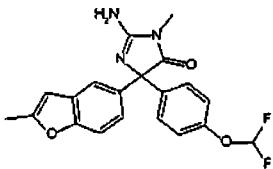
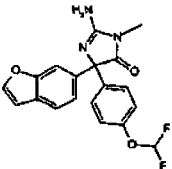
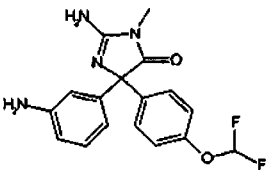
通过手性分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮来获得标题化合物。

MS (ES) m/z 406.1; MS (ES) m/z 447.2。

实例 109-141

实例 109-141 是根据实例 1-108 中所提供的合成方法来制备。针对生物实例的生物活性来筛选多种化合物。活性表示为: A = $\leq 0.01 \mu\text{M}$ - $0.10 \mu\text{M}$; B = $0.11 \mu\text{M}$ - $1.00 \mu\text{M}$; 并且 C = $> 1.00 \mu\text{M}$ 。

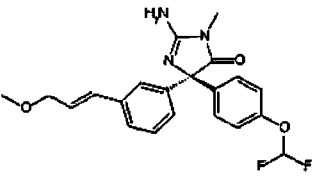
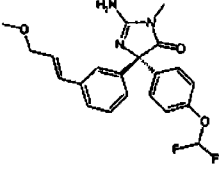
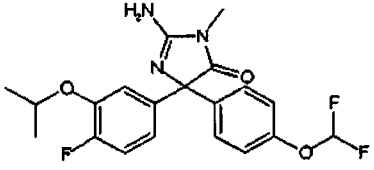
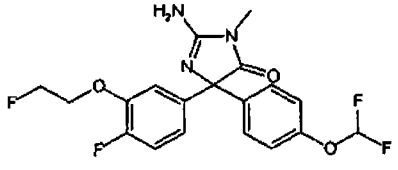
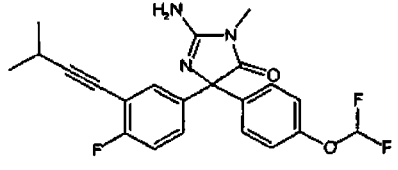
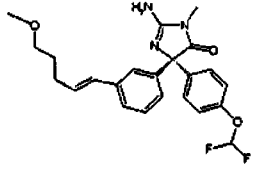
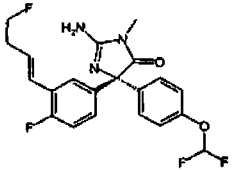
实例编号	化合物	名称	BACE1 IC ₅₀ (nM)
109		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-3-乙氧基-1-甲基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
110		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-[(1S)-1-甲基丁-3-烯-1-基]苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B

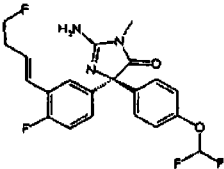
		3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	
111		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
112		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-乙氧基-1-甲基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
113		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
114		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(2-甲基-1-苯并呋喃-5-基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
115		2-氨基-5-(3-氨基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C

116		N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙酰胺	B
117		N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-甲酰胺	A
118		(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
119		(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基乙炔基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
120		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基戊-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
121		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基)苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A

122		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟-1-甲基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
123		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3,3-二氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
124		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-氟丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	-
125		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己-5-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
126		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-己基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
127		(5R)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A

		咪唑-4-酮	
128		(5S)-2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
129		(R,E)-2-氨基-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(6-甲氧基己-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮	A
130		(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
131		(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
132		(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C
133		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A

134		(S,E)-4-(4-(二氟甲氧基)苯基)-4-(3-(3-甲氧基丙-1-烯基)苯基)-1-甲基-1H-咪唑-5(4H)-酮	C
135		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
136		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-异丙氧基苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
137		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(2-氟乙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	B
138		2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
139		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A
140		(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	C

		酮	
141		(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮	A

生物实例

评估测试化合物的 BACE1 结合亲和性

荧光动力学分析

最终分析条件: 10 nM 人类 BACE1 (或 10 nM 鼠类 BACE1, 1.5 nM 人类 BACE2), 25 μ M 底物 (WABC-6, MW 1549.6, 来自安钦生技公司(AnaSpec)), 缓冲液: 50 mM 乙酸 Na, pH 4.5, 0.05% CHAPS, 25% PBS, 室温。乙酸 Na 得自奥德里奇(Aldrich), 目录号 24,124-5, CHAPS 得自有机研究公司(Research Organics), 目录号 1304C 1X, PBS 得自联发科(Mediatech) (西格鲁(Cellgro)), 目录号 21-031-CV, 肽底物 AbzSEVNLD AEF RDpa (SEQ ID NO: 1) 得自安钦生技公司, 肽名称: WABC-6。

储备底物(AbzSEVNLD AEF RDpa) (SEQ ID NO:1)浓度的测定: 约 25 mM

在 DMSO 中使用肽 (重量和 MW) 制备储备溶液, 并在 1X PBS 中将其稀释至约 25 μ M (1:1000)。通过在 354 nm 下的吸光度使用 $18172 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 的消光系数 ϵ 来测定浓度, 校正储备底物的浓度, 并在 -80°C 下以较小等份储存底物储备。

$$[\text{底物储备}] = \text{ABS}^{354\text{nm}} * 10^6 / 18172 \text{ (以 mM 表示)}$$

根据 TACE 肽底物调整消光系数 $\epsilon^{354\text{nm}}$, 其具有相同猝灭剂-荧光团对。

测定储备酶浓度: 在 6 M 盐酸胍 (得自有机研究公司, 目录号 5134G-2, pH 为约 6) 中通过在 280 nm 下的吸光度使用 $64150 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (hBACE1 和 MuBACE1)、 $62870 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (hBACE2) 的 ϵ 来测定各种酶的储备浓度。根据已知氨基酸组合物和 Trp ($5.69 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 和 Tyr ($1.28 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) 残基的已公开消光系数 (生化年刊 (Anal. Biochem.), 182, 319-326) 来计算各种酶的消光系数 $\epsilon^{280\text{nm}}$ 。

稀释和混合步骤: 总反应体积: 100 μ L

制备存于缓冲液 A (66.7 mM 乙酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中的 2X 抑制剂稀释液,

制备存于缓冲液 A (66.7 mM 乙酸 Na, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中的 4X 酶稀释液,

制备存于 1X PBS 中的 100 μ M 底物溶液, 并且

将 50 μL 2X 抑制剂、25 μL 100 μM 底物添加至 96 孔板（得自戴奈克斯科技公司 (DYNEX Technologies), VWR 编号: 11311-046）的各孔中，之后立即添加 25 μL 4X 酶（添加至抑制剂与底物的混合物中）并开始进行荧光读数。

荧光读数：在室温下经 30 min 每 40 秒在 λ_{ex} 320 nm 和 λ_{em} 420 nm 下进行读数，并测定底物裂解速率(v_i)的直线斜率。

抑制%的计算：

$$\text{抑制}\% = 100 * (1 - v_i/v_0)$$

v_i ：在抑制剂存在下的底物裂解速率

v_0 ：在不存在抑制剂时底物裂解的速率

IC₅₀测定：

$$\text{抑制}\% = ((B * \text{IC}_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (\text{IC}_{50}^n + I_0^n)$$

（来自 Excel 中 LSW 工具栏的 39 号模型，其中 B 是酶对照的抑制%，其应接近于 0）。用抑制%对抑制剂浓度(I_0)绘制曲线，并且将数据拟合至上述等式中以获得每种化合物的 IC₅₀ 值和希尔系数(Hill number) (n)。优选地测试至少 10 种不同的抑制剂浓度。

结果展示于活性表中。

在活性表中

A = <0.01 μM -0.10 μM

B = 0.11 μM -1.00 μM

C = >1.00 μM

活性表

实例编号	BACE1 IC ₅₀ μM
1A	B
1B	C
2	A
3A	A
3B	C
4	A
5A	B
5B	A
6	B
7A	C
7B	A
8	A

9	A
10A	A
10B	B
10C	A
10D	A
10E	B
10F	A
10G	A
10H	A
11A	A
11B	C
12	A
13	B
14	A
15	B
16	C
17	B
18	C
19B	A
19C	B
19D	A
19E	A
19F	C
20A	A
20B	A
21	B
22	B
23	B
24	B
25	A
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C

32	B
33	A
34	B
35	B
36	A
37	--
38	--
39	A
40	A
41	--
42	B
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	B
49	B
50	B
51	A
52	C
53	C
54	A
55	B
56	C
57	B
58	B
59	B
60	B
61	B
62	C
63	B
64	B
65	B
66	C
67	C

68	B
69	B
70	C
71	B
72	A
73	A
74	B
75A	B
75B	B
75C	C
76A	C
76B	C
77A	C
77B	A
78	B
79A	A
79B	B
80	A
81	B
82	A
83	A
84	A
85	A
86	B
87	A
88	B
89	A
90	A
91	C
92	A
93	B
94	A
95	B
96	A
97	A
98	A

99	A
100	A
101	C
102	A
103	C
104	A
105	C
106	A
107	A
108	C

<110> 惠氏公司

<120> 抑制 β -分泌酶的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑啉酮化合物

<130> AM102781

<150> US 60/896707

<151> 2007-03-23

<160> 1

<170> PatentIn version 3.2

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 合成的

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 邻氨基苯甲酰基

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> 3-(2,4-二硝基苯基)-L-2,3-二氨基丙酰胺

<400> 1

Xaa Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Arg Xaa

1

5

10