



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200938535

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 9 月 16 日

(21)申請案號：098105321

(22)申請日： 中華民國98(2009)年2月19日

(51)Int. Cl.：

C07D403/12 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權主張： 2008/02/22

歐洲專利局

08151825.0

(71)申請人： 赫孚孟拉羅股份公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

瑞士

(72)發明人： 保曼 卡恩茲 BAUMANN, KARLHEINZ；弗洛 亞歷山大 FLOHR, ALEXANDER；葛夏
艾威 GOETSCHI, ERWIN；傑可森 漢莫 JACOBSEN, HELMUT；裘利登 席尼斯
JOLIDON, SYNESE；盧柏 湯瑪士 LUEBBERS, THOMAS

(72)代理人： 陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數： 19 項 圖式數： 0 共 288 頁

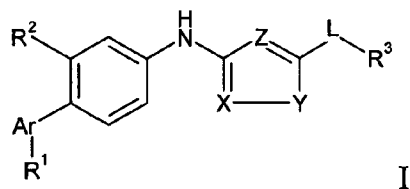
(54)名稱

澱粉樣β調節劑

MODULATORS FOR AMYLOID BETA

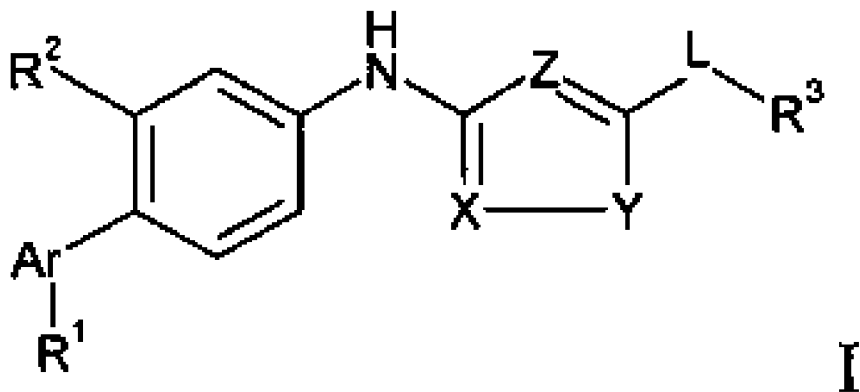
(57)摘要

本發明係關於下式化合物：



I

其中取代基係如請求項1中所述。已發現本發明之式I化合物為澱粉樣β之調節劑，且因此其可適用於治療或預防與大腦中β澱粉樣蛋白沈積有關之疾病，尤其阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)，及其他疾病，諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆及唐氏症候群(Down syndrome)。



I



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號： 200938535

(43)公開日： 中華民國98(2009)年 9 月 16 日

(21)申請案號：098105321

(22)申請日： 中華民國98(2009)年2月19日

(51)Int. Cl.:

C07D403/12 (2006.01)

C07D409/14 (2006.01)

C07D413/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權主張： 2008/02/22

歐洲專利局

08151825.0

(71)申請人： 赫孚孟拉羅股份公司 F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

瑞士

(72)發明人： 保曼 卡恩茲 BAUMANN, KARLHEINZ；弗洛 亞歷山大 FLOHR, ALEXANDER；葛夏
艾威 GOETSCHI, ERWIN；傑可森 漢莫 JACOBSEN, HELMUT；裘利登 席尼斯
JOLIDON, SYNESE；盧柏 湯瑪士 LUEBBERS, THOMAS

(72)代理人： 陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數： 19 項 圖式數： 0 共 288 頁

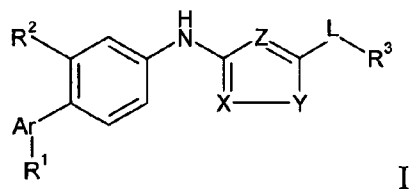
(54)名稱

澱粉樣β調節劑

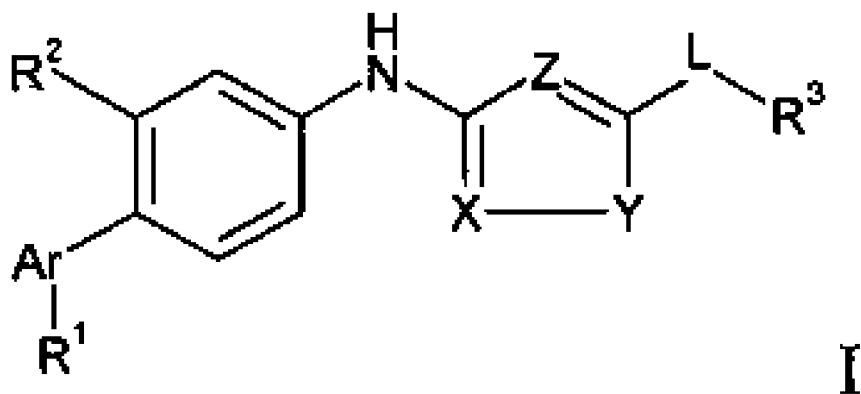
MODULATORS FOR AMYLOID BETA

(57)摘要

本發明係關於下式化合物：



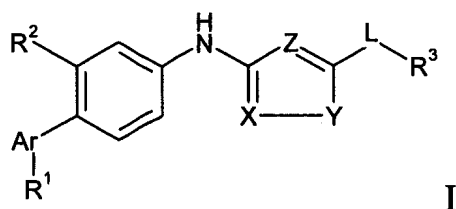
其中取代基係如請求項1中所述。已發現本發明之式I化合物為澱粉樣β之調節劑，且因此其可適用於治療或預防與大腦中β澱粉樣蛋白沈積有關之疾病，尤其阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)，及其他疾病，諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆及唐氏症候群(Down syndrome)。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於下式化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氟基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜

芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

Z 為CH或N；

X-Y為 $N-CR^4=CR^5$ 、 $CH-CR^4=N$ 、 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $N-NH$ ；且

其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環，且其限制條件為若X-Y為 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $CH-CR^4=N$ ，則Z為N；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、

C(O)O-低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及

R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

已發現本發明之式I化合物為澱粉樣 β 之調節劑，且因此其可適用於治療或預防與大腦中 β 澱粉樣蛋白沈積有關之疾病，尤其阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)，及其他疾病，諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆及唐氏症

候群(Down syndrome)。

【先前技術】

阿茲海默氏病(AD)為晚年癡呆的最常見起因。病理學上而言，AD特徵為澱粉樣蛋白在大腦中在胞外斑塊中沈積及胞內神經原纖維糾纏。澱粉樣斑塊主要由藉由一系列蛋白水解分裂步驟自 β -澱粉樣前體蛋白(APP)產生的澱粉樣肽(A β 肽)構成。已識別出若干形式之APP，其中最多的是695、751及770個胺基酸長度之蛋白質。其均藉由不同剪接自單個基因產生。A β 肽係源自APP之同一結構域。

A β 肽係藉由稱為 β -及 γ -分泌酶之兩種蛋白水解酶的連續作用自APP產生。 β -分泌酶首先在APP之胞外域(恰好在跨膜域(TM)外部)分裂產生含有TM及細胞質域(CTF β)之APP的C末端片段。CTF β 為 γ -分泌酶之受質，其在TM內若干相鄰位置處分裂產生A β 肽及細胞質片段。 γ -分泌酶介導之各種蛋白水解分裂產生不同鏈長度之A β 肽，例如A β 38、A β 40及A β 42。後者因為其形成神經毒性聚集體的強烈趨勢而認為係更具病原性之澱粉樣肽。

β -分泌酶為典型天冬胺醯基蛋白酶。 γ -分泌酶為由若干蛋白質組成之蛋白水解活性，未完全瞭解其確切組成。然而，早老蛋白(presenilin)為此活性之基本組份且可代表在受質之TM內分裂且本身為多方(polytopic)膜蛋白質之非典型天冬胺醯基蛋白酶之新穎群體。 γ -分泌酶之其他基本組份可為Nicastrin及aph1與pen-2基因之產物。 γ -分泌酶之經證實受質為APP及Notch受體家族的蛋白質，然而， γ -分泌

酶具有寬鬆受質特異性且可使與APP及Notch無關之其他膜蛋白分裂。

對於產生A β 肽而言絕對需要 γ -分泌酶活性。此已由遺傳方式(亦即，切除早老蛋白基因)及低分子量抑制性化合物兩者證明。因為根據AD之澱粉樣假設，A β 之產生及沈積為疾病之最終起因，所以認為 γ -分泌酶之選擇性及有效抑制劑將適用於預防及治療AD。

治療之替代模式為調節 γ -分泌酶活性，此導致A β 42產量選擇性減少。此將導致較短A β 同功異型物(諸如，A β 38、A β 37或其他同功異型物)增加，該等同功異型物具有降低之聚集及斑塊形成能力，且因此具有較低神經毒性。對調節 γ -分泌酶活性顯示此作用之化合物包括某些非類固醇消炎藥(NSAID)及相關類似物(Weggen等人Nature, 414 (2001) 212-16)。

因此，本發明化合物將適用於治療或預防與大腦中 β 澱粉樣蛋白沈積有關之疾病，尤其阿茲海默氏病，及其他疾病，諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癱瘓、拳擊員癱瘓及唐氏症候群。

眾多文獻描述關於 γ -分泌酶調節之當前知識，例如以下公開案：

Morihara等人，J. Neurochem., 83 (2002) 1009-12

Jantzen等人，J. Neuroscience, 22 (2002) 226-54

Takahashi等人，J. Biol. Chem., 278 (2003) 18644-70

Beher等人, J. Biol. Chem. 279 (2004) 43419-26

Lleo等人, Nature Med. 10 (2004) 1065-6

Kukar等人, Nature Med. 11 (2005) 545-50

Perretto等人, J. Med. Chem. 48 (2005) 5705-20

Clarke等人, J. Biol. Chem. 281 (2006) 31279-89

Stock等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006) 2219-2223

Narlawar等人, J. Med. Chem. 49 (2006) 7588-91

【發明內容】

使用以下針對式I化合物之定義：

如本文所用，術語"低碳烷基"表示含有1至7個碳原子之飽和直鏈或支鏈基團，例如甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、2-丁基、第三丁基及其類似基團。較佳烷基為具有1-4個碳原子之基團。

如本文所用，術語"環烷基"表示含有3至6個碳原子之飽和碳環系統，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

如本文所用，術語"低碳烷氧基"表示烷基殘基如上文所定義且經氧原子連接之基團。

如本文所用，術語"經鹵素取代之低碳烷基"表示至少一個氫原子經鹵素置換之如上文所定義之烷基，其中術語"鹵素"表示氯、碘、氟及溴。

如本文所用，術語"經氟取代之低碳烷基"表示至少一個氫原子經氟置換之如上文所定義之烷基，例如CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₂CF₃、CH₂CF₂CF₂CF₃、CH₂CH₂CF₂CF₃及其類似基團。

如本文所用，術語"5員雜芳基"表示含有至少兩個選自由N、O或S組成之群之雜原子的雜芳基，例如噁唑-5-基、[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-3-基、[1,2,3]三唑-1-基、咪唑-1-基、噻唑-5-基、噻唑-2-基、呋喃-2-基、噻吩-2-基、吡唑-4-基、吡唑-3-基、吡唑-1-基、[1,2,4]-噁二唑-5-基、[1,3,4]-噁二唑-2-基或[1,2,4]噻二唑-5-基。較佳為咪唑-1-基、吡唑-4-基、[1,2,4]三唑-1-基或噁唑-5-基。

術語"6員雜芳基"表示含有至少一個選自由N、O或S組成之群之雜原子的基團，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或噻嗪基。

術語"芳基"表示芳族單環或雙環碳環系統，例如苯基或萘基。

術語"雜環烷基"表示含有至少一個選自由N、O或S組成之群之雜原子的非芳族碳環系統，例如四氫-哌喃-4-基、哌啶-4-基、吡咯啶-1-基、嗎啉基、1,1-二側氧基-6-硫代嗎啉-4-基、氧雜環丁烷-3-基或哌嗪-1-基。

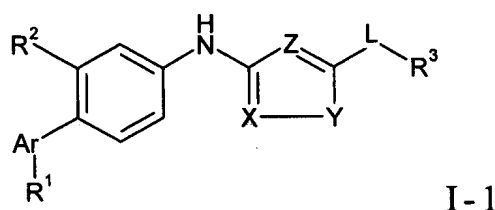
術語"醫藥學上可接受之酸加成鹽"涵蓋與無機酸及有機酸形成之鹽，諸如鹽酸、硝酸、硫酸、磷酸、檸檬酸、甲酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、乙酸、丁二酸、酒石酸、甲烷磺酸、對甲苯磺酸及其類似酸。

本發明之目標為式I化合物本身，式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽用於製造供治療與澱粉樣 β 調節劑有關之疾病之藥物的用途，其製造，基於本發明化合物之藥物及其製備，以及式I化合物控制或預防阿茲海默氏病及其他疾

病之用途，其他疾病為諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆及唐氏症候群。

本發明其他目標為式I化合物之光學純對映異構體、外消旋體或非對映異構混合物的所有形式。

本發明之一實施例為下式化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基、經鹵素或羥基取代之低碳烷基，或為低碳烷氧基或經鹵素取代之低碳烷氧基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 為低碳烷基、經氟取代之低碳烷基或為芳基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經L之任何定義的一或多個 R^1 取代，或

對於L為一鍵而言，為鹵素，或

對於L為一鍵或 $-CR^6R^7-$ 而言，為羥基、 $C(O)O-$ 低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；

R^1 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基或為5員雜芳基；

Ar 為5員雜芳基；

Z 為CH或N；

X-Y 為 $N-CR^4=CR^5$ 、 $N-CR^4=N$ 、 $CH-CR^4=N$ 、 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $N-NH$ ；其限制條件為若 X-Y 為 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $CH-CR^4=N$ ，則 Z 為 N；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、羥基、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經氟取代之低碳烷基，或為氰基、苯基、苯甲基或 5 員或 6 員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；

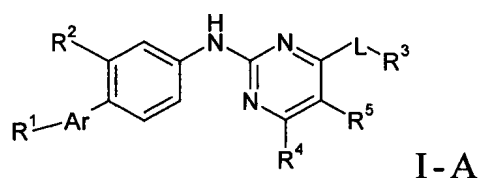
L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、低碳烷氧基、羥基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} -環烷基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

較佳為式 I-A 化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在 L 之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷

基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於 L 為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於 L 為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於 L 為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於 L 為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氟基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氟基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，

且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7$ -、 $-O$ -、 $-NR^8$ -或 $-C(O)$ -；

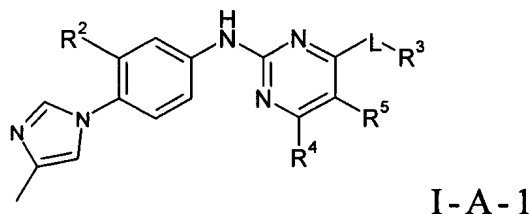
R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制

條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

較佳式I-A化合物為彼等式I-A-1化合物：



其中

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氟基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜

芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

來自此群之較佳化合物為以下化合物：

(4-苯甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(3-氟-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-甲基-4-(1-苯基-乙基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,4,5-三氟-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(3,4-二氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2,6-二氟-苯氧基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,3,4,4,4-五氟-丁氧基)-嘧啶-2-基]-胺

{4-[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-5-甲基-嘧啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

{4-[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-嘧啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

{4-[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-嘧啶-2-基}-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

4-(4-氟-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4-乙氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

N4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

[4-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-胺

(4-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-第三丁基-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

2-{6-乙氧基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

N4-(3-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

N4-(4-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

N4,N4-二乙基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-哌啶-4-醇

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

2-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-甲基-胺基)-乙醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

[4-丁基-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-嘧啶-2-基)-胺

5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基胺基)-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

5-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

[5-乙基-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(2,5-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氯-3-甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氯-苯基)-5-丙基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(5-甲氧基-4-苯基-嘧啶-2-基)-胺

(4-環丙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

4-苯甲基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-甲基-戊-3-烯基)-5-苯基-嘧啶-2-基]-胺

6-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

[4-(2-氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4-異丁基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-二乙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-苯基-嘧啶-2-基)-胺

(4-呋喃-2-基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-2-基)-胺

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-雙-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4-異丙基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-二異丙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2-氯-苯基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-噻吩-2-基-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-
嘧啶-4-甲酸乙酯

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡啶-2-
基-嘧啶-4-甲酸乙酯

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟
甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-(4-氯-苯甲基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-
嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-
嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺
基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺
基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-第三丁基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-噻吩-
2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡啶-
2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(4-氯-苯甲基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-
苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-乙酮

3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-戊-3-醇

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

2-{6-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(2-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-異丙基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-[2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

2-{6-二甲基氨基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

1-{6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-4-甲基-哌啶-4-醇

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-環戊醇

5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈或

2-[2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇。

較佳式 I-A 化合物為彼等其他化合物，其中 R^1 -Ar 為 2-甲基-咪唑-1-基、3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、噻唑-5-基、2-甲基-噻唑-5-基、2-甲基-噁唑-5-基、2-甲基-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-1-基、5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、[1,3,4]噁二唑-2-基、4-吡啶-4-基、2-甲基-吡啶-4-基、3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基或噁唑-5-基，例如以下化合物：

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-胺

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺

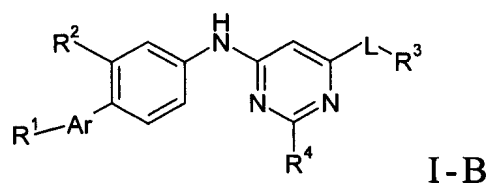
2-[2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺或

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯

基]-胺。

較佳為下式之其他化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基；或為羥基或 NR^8_2 ；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

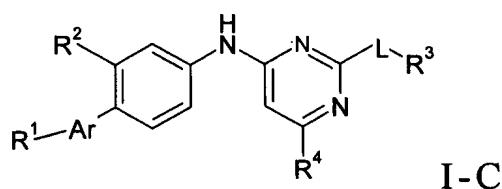
或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

較佳式I-B化合物為例如以下化合物：

(6-苯甲基-2-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺或

{6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-甲基-嘓啶-4-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

較佳為下式之其他化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基；或為羥基或 NR^8_2 ；

L 為一鍵、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及

R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制

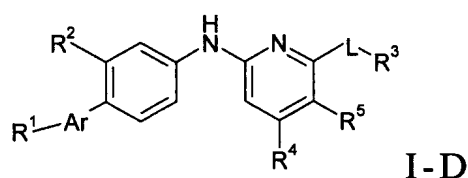
條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或醫藥學上之活性酸加成鹽，例如以下化合物：

(2-苯甲基-6-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

較佳為下式之其他化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(\text{CH}_2)_2\text{O}$ -低碳烷基、 $(\text{CH}_2)_2\text{NR}^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $\text{S}(\text{O})_2$ -低碳烷基取代；或為 $(\text{CH}_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低碳烷基、 $\text{OC}(\text{O})-$ 低碳烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；或

對於L為 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 低碳烷基、 $\text{OC}(\text{O})-$ 、低碳烷基或 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、低碳烷基；或

對於L為 $\text{C}(\text{O})$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之
 低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜
 芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、
 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或
 環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯
 甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R'
 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取代之環烷基或
 雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，
 且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具
 有 $-(\text{CH}_2)_{3,4}$ 之額外環；

L 為一鍵、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及
 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制
 條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

來自此群之較佳化合物為例如以下化合物：

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-苯基-吡啶-

2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-五氟硫基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

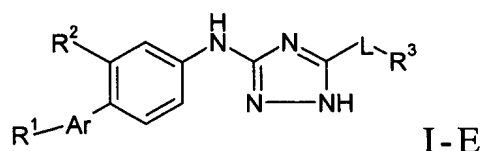
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺或

[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-吡啶-4-基]-甲醇。

較佳為下式之其他化合物：



其中

R¹ 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7$ -、 $-O$ -、 $-NR^8$ -或 $-C(O)$ -；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

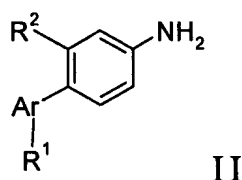
來自此群之較佳化合物為以下化合物：

[5-(4-氯-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺或

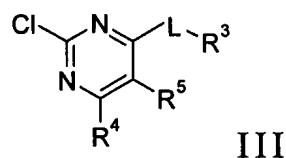
[5-(4-氯-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

本發明式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽可藉由此項技術中已知之方法製備，例如藉由下文所述之方法製備，該方法包含：

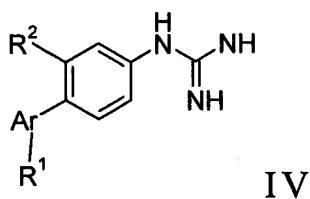
a) 使式II化合物：



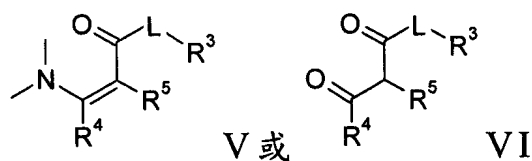
與式III化合物反應，



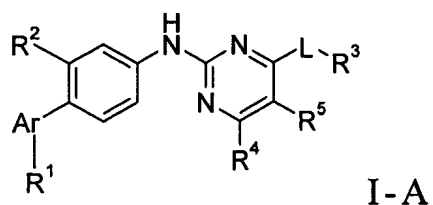
或者使式IV化合物：



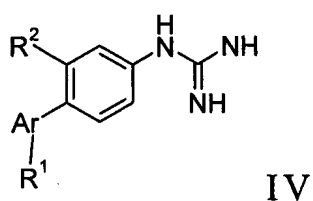
與式V或VI化合物反應，



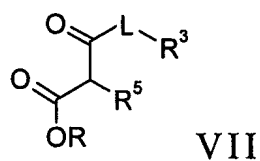
產生式 I-A 化合物，



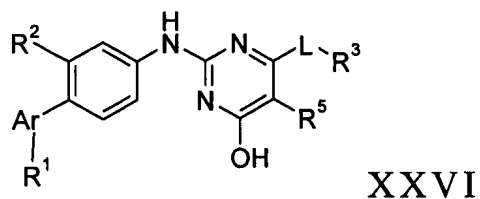
其中取代基具有上文所述之含義，或者
使式 IV 化合物：



與式 VII 化合物反應，

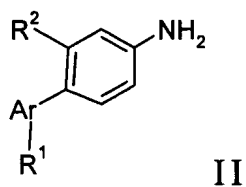


其中 R 為 C₁₋₄ 烷基，產生式 XXVI 化合物：

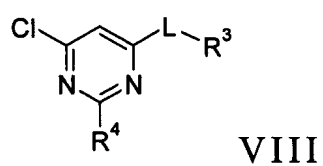


其可進一步轉化為式 I-A 化合物，或

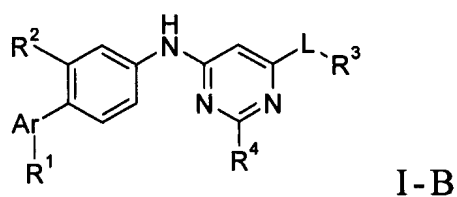
b) 使式 II 化合物：



與式VIII化合物反應，

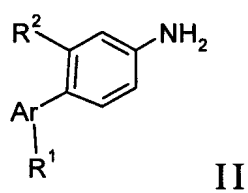


產生式I-B化合物，

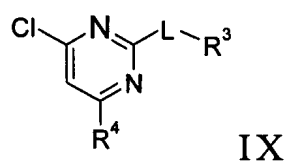


其中取代基具有上文所述之含義，或

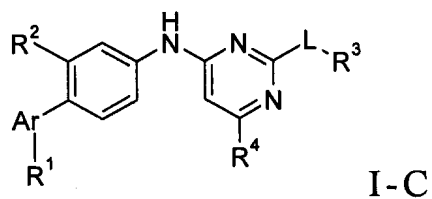
c) 使式II化合物：



與式IX化合物反應，

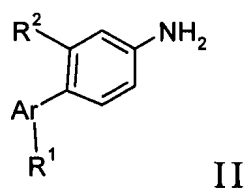


產生式I-C化合物，

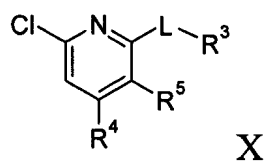


其中取代基具有上文所述之含義，或

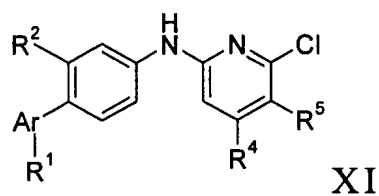
d) 使式II化合物：



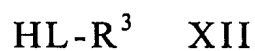
與式X化合物反應，



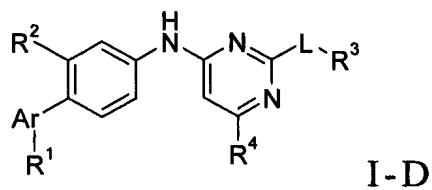
或者使式XI化合物



與式XII化合物反應，

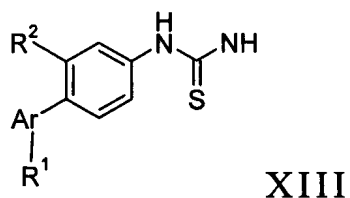


產生式I-D化合物，

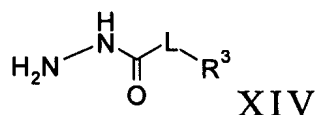


其中取代基具有上文所述之含義，或

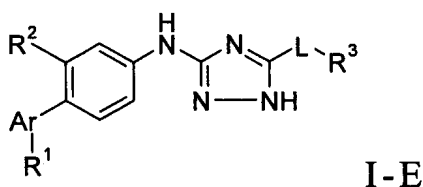
e) 使式XIII化合物：



與式 XIV 化合物反應，



產生式 I-E 化合物，



其中取代基具有上文所述之含義，且

若需要，則將所獲得之化合物轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

可在下文及實例 1-238 中發現詳細描述。

可以連續或彙集成途徑進行本發明式 I 化合物之製備。本發明化合物之合成顯示於以下流程 1 至 7 中。進行所得產物之反應及純化所需之技術為彼等熟習此項技術者已知。除非相反地說明，否則下文之方法描述中所用之取代基及指數具有上文給出之意義。

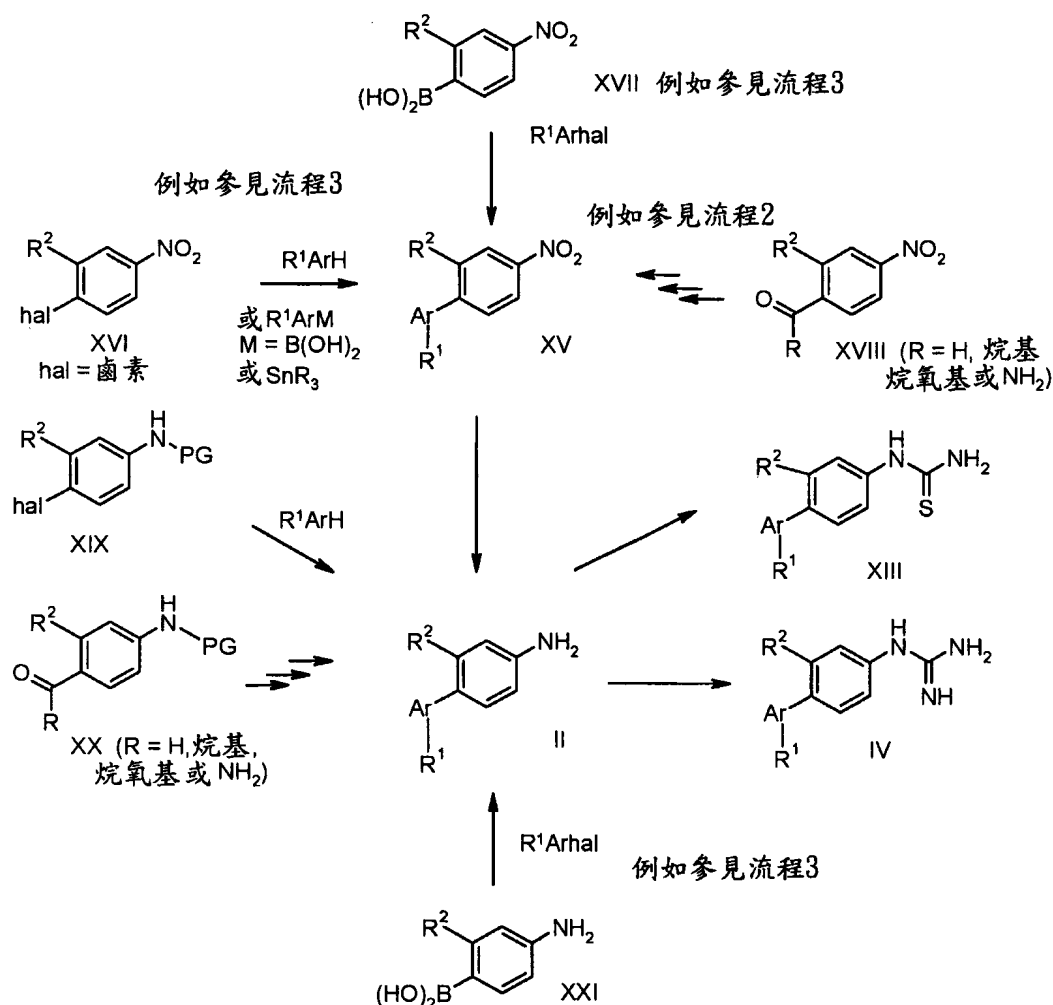
更詳細而言，式 I 化合物可藉由下文給出之方法、藉由實例中給出之方法或藉由類似方法製造。熟習此項技術者已知個別反應步驟之適當反應條件。然而，反應順序不限於流程中所示之順序，反應步驟之順序可視起始物質及其

各別反應性自由改變。起始物質為市售或可藉由類似於下文給出之方法的方法、藉由實例中所述之方法或藉由此項技術中已知之方法製備。

可如流程1中所述製備苯胺II、胍IV或硫脲XIII。在室溫或高溫下(例如回流或在使用微波爐之壓力下)在中性條件下或在鹼(例如，碳酸鉀)存在下，在無溶劑情況下或在極性溶劑(例如，THF或DMSO等)中以化合物 R^1ArH (如4-甲基-咪唑)對經取代之4-硝基-苯基鹵化物XVI(hal=F、Cl、Br、I)進行親核取代產生硝基衍生物XV。硝基衍生物XV亦可藉由4-硝基-苯基鹵化物XVI(hal=Cl、Br、I)與相應芳基酮酸或芳基錫衍生物 R^1ArM 在鈀(0)催化下在鹼存在下在極性或非極性溶劑中及環境溫度或高溫下鈴木(Suzuki)或斯替爾(Stille)偶合或藉由4-硝基-苯基酮酸XVIII與鹵化物 R^1Arhal (hal=Cl、Br、I)之鈴木偶合獲得。或者，硝基衍生物XV可藉由應用形成取代基 ArR^1 的標準反應工序自合適前驅物(諸如，羰基衍生物XVIII($R=H$ 、 NH_2 、烷氧基或 C_{1-4} 烷基))製備。可使用一般已知程序，例如在催化劑(例如，10%碳載鈀)存在下在溶劑(例如乙醇或乙酸乙酯)中氫化，或藉由使用金屬(例如，鐵)或金屬鹽(例如，氯化亞錫)在極性溶劑(例如，乙酸或四氫呋喃)中將硝基化合物XV還原為苯胺II。或者，可藉由使用一般已知程序，例如分別藉由在催化條件(例如，鈀(0)或銅(II)催化)下之置換反應，或藉由在N保護之羰基衍生物XX中形成基團 ArR^1 ，將取代基 ArR^1 引入至N保護之苯胺衍生物XIX(PG=保護基)，且隨

後裂解除去保護基來製備苯胺II。亦可在酮酸衍生物XXI與相應芳基鹵化物 R^1Arhal ($hal=Cl、Br、I$)在鈹(0)催化下在鹼存在下在極性或非極性溶劑中及環境溫度或高溫下的鈴木反應中直接製備苯胺衍生物II。胍IV可自苯胺II藉由與氰胺在酸性條件(例如，鹽酸或硝酸)下在質子溶劑(如，乙醇)中反應，或藉由以甲脒衍生物(如，3,5-二甲基-吡啶-1-甲脒、2-甲基-異硫脲或磺酸基胍在極性或非極性溶劑中，視情況在鹼存在下處理來製備。硫脲XIII可藉由使苯胺II與硫光氣衍生物(例如1,1'-硫代羰基二-2(1H)-吡啶酮)反應，隨後以氨氣氨解，或藉由以異硫氰酸鹽基酯(例如，異硫氰酸苯甲鹽酯)處理II，且隨後使所形成之中間物水解來製備。

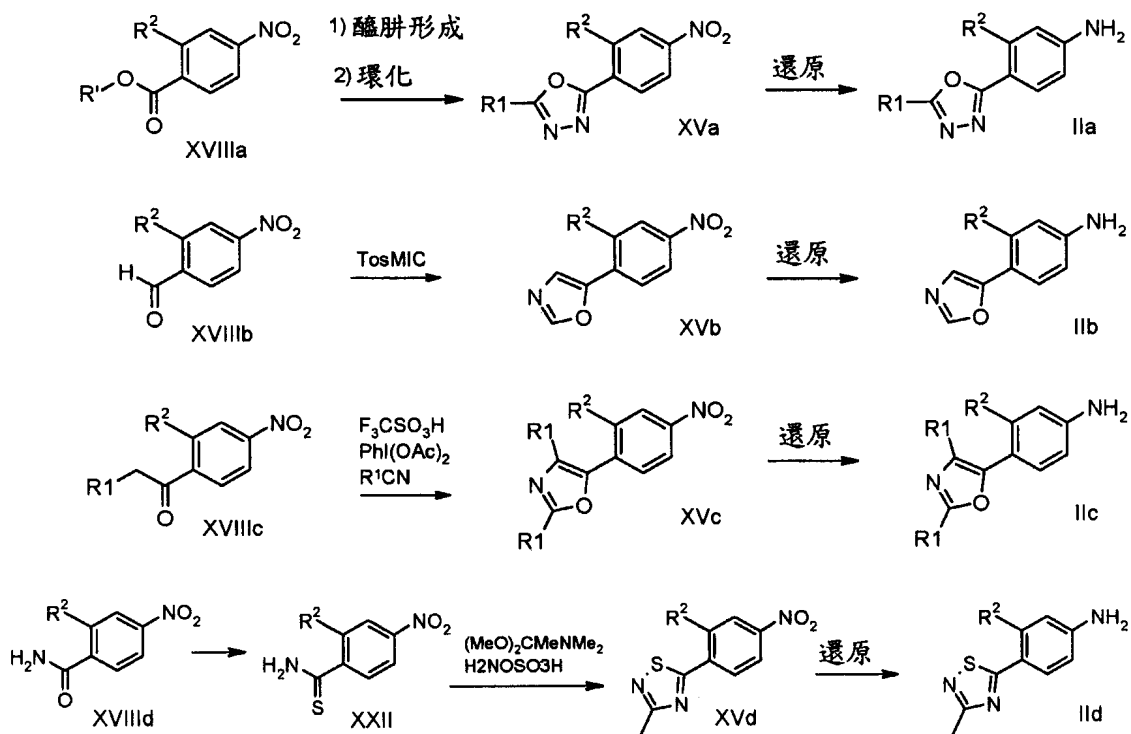
流程 1



雜環苯胺 II(如噁二唑衍生物 IIa(流程 2))可自相應酯 XVIIIa藉由轉化為醯化羧酸醯肼且隨後環化為噁二唑 XVa，隨後使用如上文所述之一般已知技術使後者還原來製備。以 TosMIC(甲苯磺醯基甲基肼)處理醛 XVIIIb產生噁唑 XVb。酮 XIIIC可藉由以碘基苯二乙酸酯、三氟甲烷磺酸及腈 R¹CN處理轉化為經取代噁唑 XVc。可自硫代醯胺 XXII在 N,N-二甲基乙醯胺二甲基縮醛及羥基-胺-O-磺酸存在下製備噻二唑 XVd。可藉由根據已知程序以拉韋松試劑

(Lawesson's reagent)處理相應醯胺 XVIIIId 獲得硫代醯胺 XXII。硝基衍生物 XVa-d 之還原提供各別苯胺 IIa-d。

流程 2



R^1 為低碳烷基。

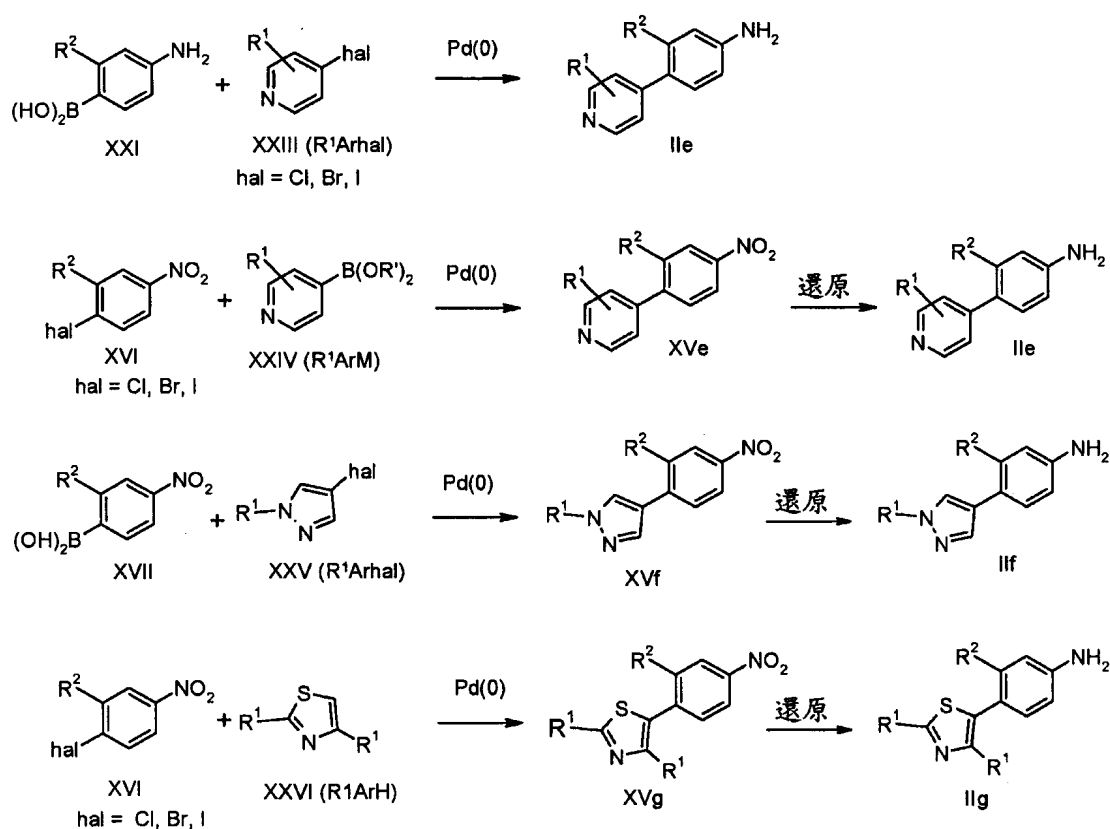
雜環苯胺(如吡啶衍生物 IIe(流程 3))可藉由使醯酸 XXI 與鹵化物 XXIII 進行鈴木偶合，或藉由使鹵化物 XVI(hal=Cl、Br、I)與吡啶醯酸或酯(例如，頻哪醇酯)XXIV 進行鈴木偶合且隨後使硝基化合物 XVe 還原來製備。用作起始物質之芳基醯酸及酯 XXIV 為市售或藉由熟習有機合成技術者已知之方法容易地製備，例如藉由以雙(頻哪醇根基)二硼在鈀催化劑存在下處理相應芳基溴化物 R^1ArBr 來製備。

雜環苯胺(如吡唑衍生物 IIIf)可藉由使 4-硝基-苯基-醯酸

XVII或其酯(例如, 2-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉)與鹵化物XXV(例如, 1-甲基-4-碘-1H-吡唑)在鈀(II)催化下在鹼存在下在極性或非極性介質中在加熱下鈴木偶合來製備。

雜環苯胺(如噻唑衍生物IIg)可自鹵化物XVI(hal=Cl、Br、I)藉由與烷基取代之噻唑XXVI在鹼(例如, 乙酸鉀)存在下在極性溶劑(例如, N,N-二甲基乙醯胺)中在加熱(例如, 加熱至回流或在微波爐中加熱)下進行鈀(0)(例如, 肆-三苯基膦鈀)催化之赫克(Heck)反應且隨後使硝基還原來製備。

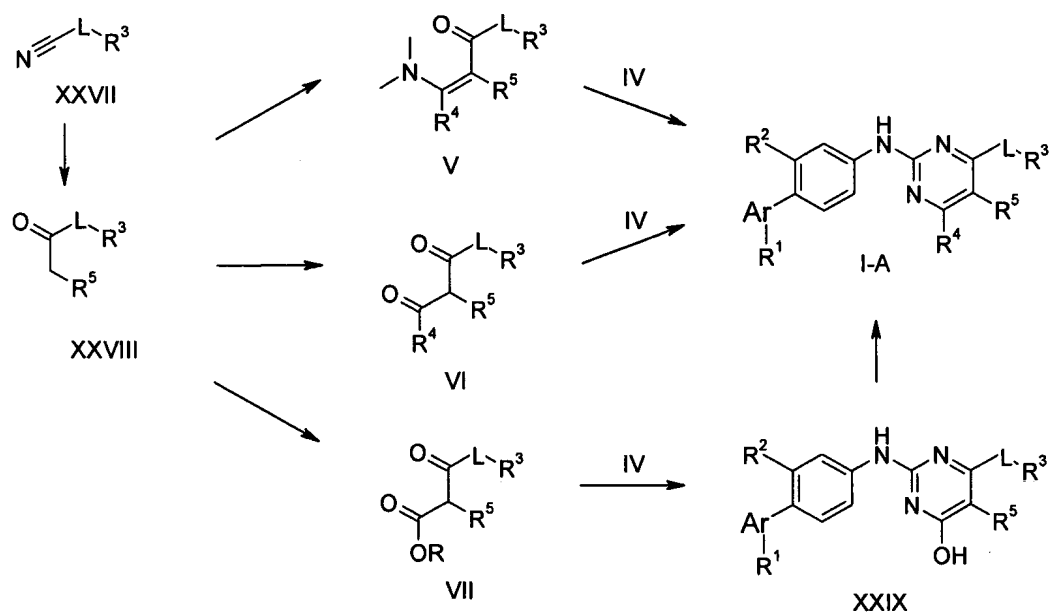
流程 3



hal為鹵離子(例如, 氯、溴或碘), R' 為低碳烷基或氫。

式 I-A 化合物 (流程 4) 可藉由首先將酮 XXIX 分別轉化為烯胺 V 或二酮 VI，隨後使此等中間物與胍 IV 縮合 (流程 2) 來製備。酮 XXVIII 可藉由一般已知方法，例如藉由在惰性溶劑 (如，甲苯) 中以格林納試劑 (Grignard reagent) 之溶液 (如，四氫呋喃中之甲基氯化鎂) 在 20 至 100°C 之溫度下處理腈 XXVII 來製備。烯胺 V 之製備可藉由使 XXVIII 與 DMF 之縮醛胺 (如，N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛或布雷德奈克試劑 (Bredereck's reagent) (第三丁氧基-雙(二甲基胺基)甲烷)) 反應來實現。二酮 VI 可自酮 XXVIII 藉由已知方法，例如藉由與羧酸酯在強鹼 (如，氫化鈉、第三丁醇鉀、二異丙基醯胺鋰) 存在下在極性或非極性溶劑 (如，乙醇、四氫呋喃或甲苯) 中反應製備。在極性或非極性溶劑中，視情況在鹼 (如，三乙胺) 存在下，在 20 至 150°C 之溫度下，視情況使用微波爐在 100 至 250°C 下使胍 IV 與烯胺 V 或二酮 VI 縮合，產生嘧啶 I-A。或者，結構 I-A 化合物可藉由使酮基-酯 VII 與胍 IV 反應且隨後藉由與嘧啶環之羥基取代基進一步反應將所得嘧啶 XXIX 轉化為化合物 1-A (例如，藉由製備可轉化為具有特定基團 R^4 之化合物 I-A 之相應氯-嘧啶) 來製備。酮基-酯 VII 可自酮 XXVIII 藉由已知方法，例如藉由與碳酸二烷基酯 (如，碳酸二乙酯) 在強鹼 (如，氫化鈉) 存在下在非質子溶劑 (如，四氫呋喃或 N,N-二甲基甲醯胺) 中反應來製備。

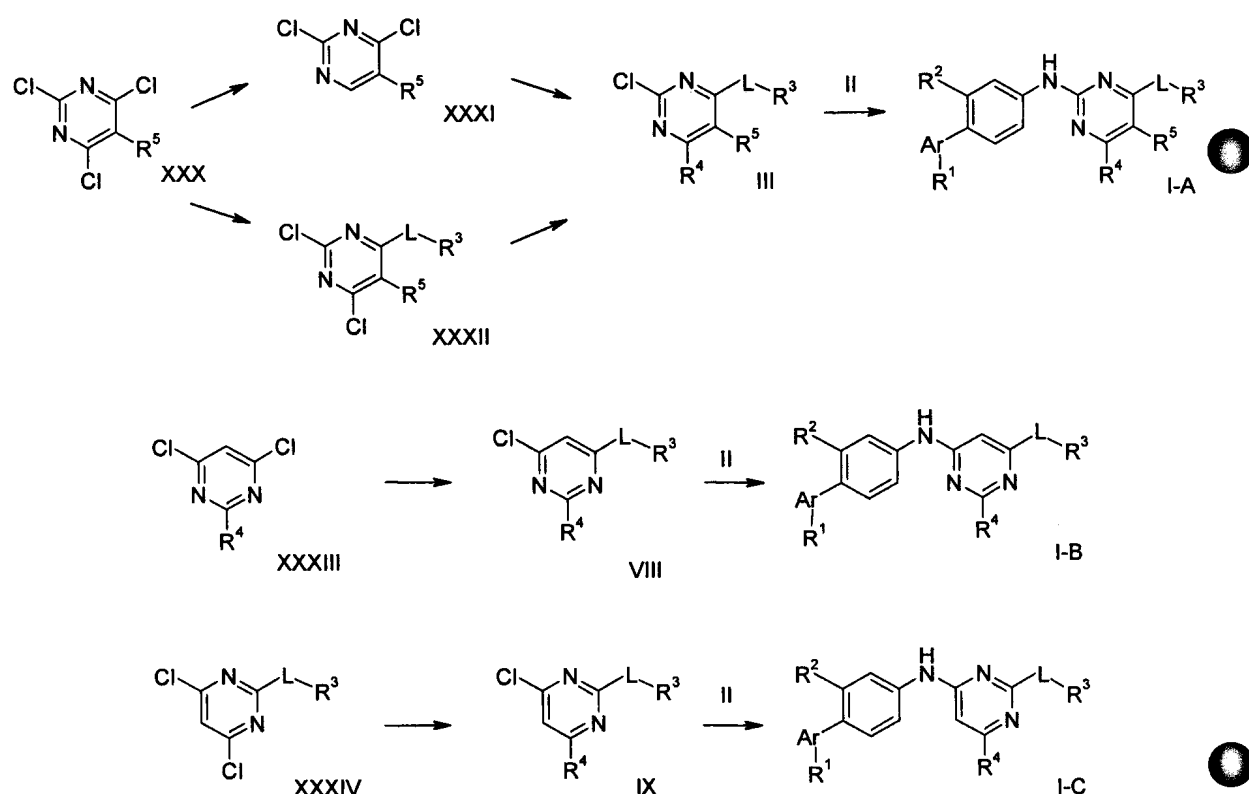
流程 4



式 I-A 化合物之另一製備途徑係在於使 2-氯-嘓啶 III 與苯胺 II 反應 (流程 5)。以類似方式，可藉由使苯胺 II 分別與氯-吡啶 VIII 或 IX 反應製備式 I-B 及 I-C 化合物。可藉由一般已知方法製備中間物 III、VIII 及 IX。可 (例如) 藉由在 0°C 下以氨水中之鋅處理使三氯-嘓啶 XXX 首先還原為二氯-衍生物 XXXI，且隨後使用親核取代反應 (如，與格林納試劑 (例如四氫呋喃中之苯甲基氯化鎂) 在 -80 至 +20°C 下反應) 或藉由金屬催化劑輔助之置換反應 (例如，使用乙酸鈣、2-(二環己基膦基-聯苯)、四氫呋喃，微波爐，30 分鐘，200°C) 將 XXXI 之 4-氯取代基以基團 HL-R³ 置換。或者，將 XXX 之反應性氯原子中之一者首先以基團 Q-R³ 置換，隨後以基團 R⁴ 置換中間物 XXXII 中之第二氯取代基產生 III。藉由以基團 HL-R³ 置換一個氯原子，類似於針對 III 之製備所述製備氯-

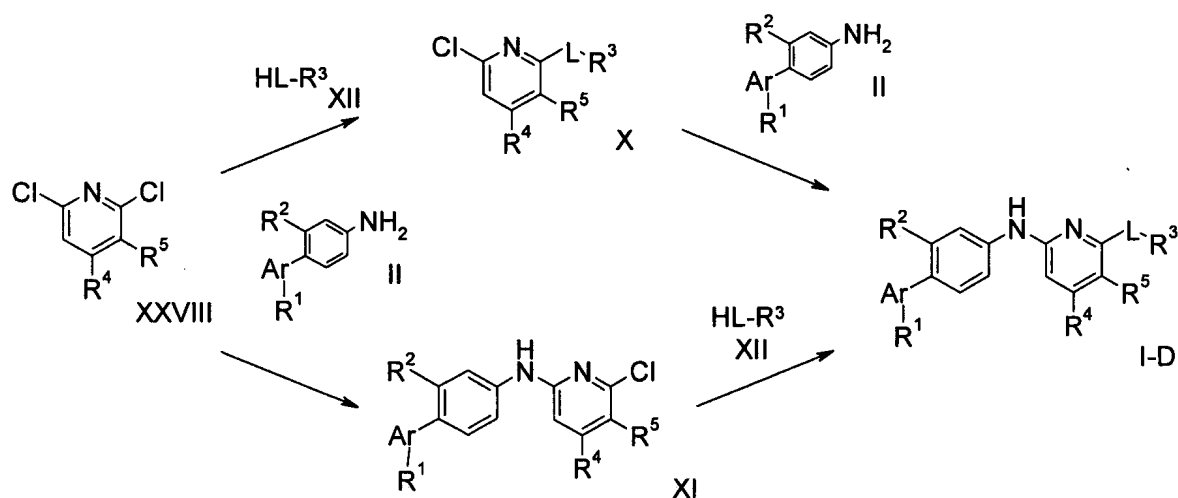
嘧啶 VIII。以類似方式，藉由以基團 R^4 置換化合物 XXXIV 之一個氯原子製備氯-嘧啶 IX。中間物 III、VIII 及 IX 與苯胺 II 之偶合分別藉由進行金屬催化劑輔助之置換反應(例如，使用乙酸鈮、2-(二環己基膦基-聯苯)、碳酸鉀、二噁烷，微波爐，30分鐘， 200°C)完成。

流程 5



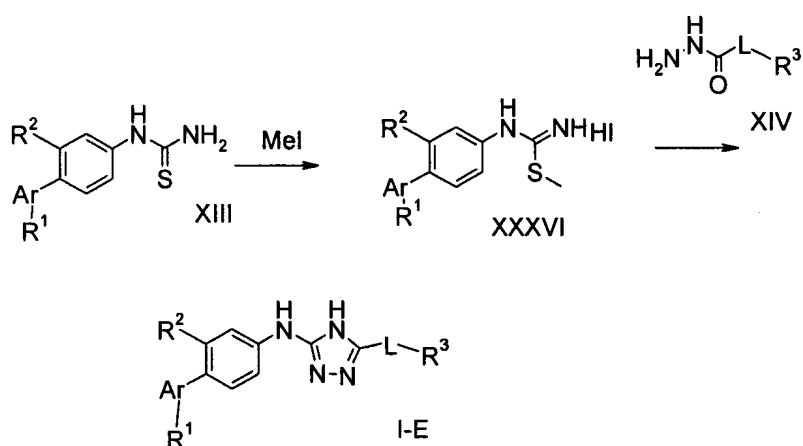
式 I-D 化合物之製備(流程 6)可藉由使 1,6-二氯-吡啶 XXX 與化合物 HL-R3(XII)反應，隨後使所得中間物 X 與苯胺 II 偶合實現。或者，使化合物 XXX 首先與苯胺 II 偶合，且接著將所得氯-吡啶 XI 與 XII 反應。此等合成中使用之氯置換反應可藉由熱親核置換反應(較佳在合適催化劑(如， $\text{Pd}(0)$ 化合物)存在下)實現。

流程 6



對於化合物 I-E 之製備 (流程 7) 而言，將硫脲 XIII 轉化為反應性衍生物，諸如可藉由在 20°C 下以丙酮中之碘化甲烷處理 XIII 而獲得的硫-脒基醚氫碘化物 XXXVI。例如藉由將 XXXVI 與羧酸醯肼 XIV 在極性溶劑 (如，乙醇) 中加熱使其縮合，產生化合物 I-E。

流程 7



根據下文給出之測試對該等化合物進行研究。

細胞檢定

將過度表現人類APP之人類神經膠質瘤H4細胞在含有10% FCS、0.2 mg/l潮黴素(Hygromycin)B之IMDM培養基中以30,000個細胞/孔/200 μ l塗覆於96孔培養盤中，且在37°C、5% CO₂下培育2小時，隨後添加測試化合物。

將用於測試之化合物溶解於100% Me₂SO中，產生10 mM儲備溶液。通常，將12 μ l此等溶液進一步稀釋於1000 μ l IMDM培養基(w/o FCS)中。隨後(Sub sequential)1:1稀釋產生10點劑量反應曲線。將100 μ l各稀釋液添加至96孔培養盤中之細胞中。此檢定應用僅使用媒劑及參考化合物之適當對照。Me₂SO之最終濃度為0.4%。

在37°C、5% CO₂下培育22小時後，將50 μ l上清液轉移至圓底96孔聚丙烯培養盤中用於偵測A β 42。將50 μ l檢定緩衝液(50 mM Tris/Cl(pH 7.4)，60 mM NaCl，0.5% BSA，1% TWEEN 20)添加至各孔中，隨後添加100 μ l偵測抗體(鈦化(ruthenylated)A β 42-特異性抗體BAP15，檢定緩衝液中0.0625 μ g/mL)。將50 μ l捕獲抗體之預混合物(生物素標記6E10抗體，1 μ g/mL)及抗生蛋白鏈菌素(Steptavidin)塗覆之磁性珠粒(Dynal M-280，0.125 mg/mL)在室溫下預培育1小時，隨後添加至檢定培養盤中。將檢定培養盤在室溫下在震盪器上培育3小時且最終根據製造商說明書(Bioveris)在Bioveris M8分析器中讀取。

根據製造商說明書使用比色檢定(CellTiter 96TM AQ檢定，Promega)藉由經化合物處理之細胞的細胞存活率測試來監測化合物毒性。簡言之，在移除50 μ l細胞培養物上清

液用於偵測A β 42後，向細胞中添加20 μ l 1x MTS/PES溶液且在37°C、5% CO₂下培育30分鐘。接著在490 nm下記錄光學密度。

藉由非線性回歸擬合分析使用XLfit 4.0軟體(IDBS)計算A β 42分泌之抑制之IC₅₀值。

較佳化合物顯示IC₅₀<0.5(nM)。在下文清單中描述 γ -分泌酶抑制的一些資料：

實例編號/ 式	活體外IC ₅₀ (nM)	實例編號/ 式	活體外IC ₅₀ (nM)
1/I-A	0.22	137/I-A	0.43
2/I-A	0.21	140/I-A	0.18
3/I-A	0.24	145/I-A	0.39
5/I-A	0.20	146/I-A	0.3
9/I-A	0.19	147/I-A	0.25
11/I-A	0.23	149/I-A	0.26
12/I-A	0.38	150/I-A	0.23
13/I-A	0.43	152/I-A	0.22
16/I-A	0.21	153/I-A	0.21
17/I-A	0.30	154/I-A	0.43
18/I-A	0.23	155/I-A	0.13
19/I-A	0.46	156/I-A	0.41
20/I-A	0.44	157/I-A	0.13
21/I-A	0.47	159/I-A	0.12
22/I-A	0.49	161/I-A	0.28
28/I-A	0.49	162/I-A	0.17
38/I-A	0.32	163/I-A	0.36
43/I-A	0.15	164/I-A	0.21
46/I-A	0.27	165/I-A	0.23
47/I-A	0.19	166/I-A	0.28
61/I-A	0.50	167/I-A	0.07
62/I-B	0.98	168/I-A	0.06
64/I-B	0.67	169/I-A	0.17
65/I-C	2.51	170/I-A	0.3 2
70/I-D	0.26	172/I-A	0.45
72/I-E	0.10	173/I-A	0.09
73/I-E	0.22	174/I-A	0.1
75/I-A	0.31	175/I-A	0.1
76/I-A	0.49	176/I-A	0.47
81/I-A	0.34	179/I-A	0.08
82/I-A	0.48	180/I-A	0.14
88/I-A	0.39	181/I-A	0.09

90/I-A	0.17	182/I-A	0.26
91/I-A	0.07	183/I-A	0.43
92/I-A	0.45	187/I-D	0.22
94/I-A	0.32	188/I-D	0.24
95/I-A	0.42	189/I-D	0.31
97/I-A	0.2	192/I-D	0.27
104/I-A	0.42	196/I-D	0.28
105/I-A	0.44	197/I-D	0.45
106/I-A	0.12	198/I-D	0.31
108/I-A	0.28	202/I-D	0.33
109/I-A	0.32	205/I-A	0.49
112/I-A	0.32	209/I-A	0.43
113/I-A	0.22	218/I-A	0.36
115/I-A	0.4	220/I-A	0.37
116/I-A	0.36	221/I-A	0.34
117/I-A	0.15	223/I-A	0.34
118/I-A	0.27	226/I-A	0.13
119/I-A	0.11	228/I-A	0.18
120/I-A	0.16	233/I-A	0.29
121/I-A	0.25	234/I-A	0.22
122/I-A	0.46	235/I-A	0.28
131/I-A	0.32	236/I-A	0.45
134/I-A	0.38	237/I-A	0.5
136/I-A	0.29		

式I化合物及式I化合物之醫藥學上可接受之鹽可(例如)以醫藥製劑形式用作藥物。醫藥製劑可以(例如)錠劑、包衣錠劑、糖衣藥丸、硬及軟明膠膠囊、溶液、乳液或懸浮液形式經口投與。然而，亦可(例如)以栓劑形式以直腸方式、(例如)以注射溶液形式以非經腸方式實現投藥。

式I化合物可由用於製造醫藥製劑之醫藥惰性無機或有機載劑加工。乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其鹽及其類似物可用作(例如)該等用於錠劑、包衣錠劑、糖衣藥物及硬明膠膠囊之載劑。軟明膠膠囊之合適載劑(例如)為植物油、蠟、脂肪、半固體及液體多元醇及其類似物。然而，視活性物質之性質而定，在軟明膠膠囊之狀況下一般不需要載劑。用於製造溶液及糖漿之合適載劑

為(例如)水、多元醇、甘油、植物油及其類似物。栓劑之合適載劑(例如)為天然油或硬化油、蠟、脂肪、半液體或液體多元醇及其類似物。

此外，醫藥製劑可含有防腐劑、增溶劑、穩定劑、濕潤劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味料、用於改變滲透壓之鹽、緩衝劑、掩蔽劑或抗氧化劑。其亦可含有其他治療學上有價值之物質。

含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及治療惰性載劑之藥物亦為本發明之目標，其製備方法亦為本發明之目標，該方法包含使一或多種式I化合物及/或醫藥學上可接受之酸加成鹽及(若需要)一或多種其他治療學上有價值之物質以及一或多種治療惰性載劑形成蓋倫投藥形式(galenical administration form)。

根據本發明，式I化合物以及其醫藥學上可接受之鹽適用於基於 γ -分泌酶之抑制而控制或預防疾病，諸如阿茲海默氏病。

劑量可在廣泛界限內變化且當然將必需根據各特定狀況中之個體需要調節。在經口投與狀況下，成人之劑量可在每天約0.01 mg至約1000 mg通式I化合物或相應量之其醫藥學上可接受之鹽的範圍內。每日劑量可作為單一劑量投與或以分次劑量投與，且此外在需要時亦可超過上限。

錠劑配方(濕式粒化)

條目	成份	mg/錠劑			
		5 mg	25 mg	100 mg	500
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	乳糖無水DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纖維素	30	30	30	150
5.	硬脂酸鎂	1	1	1	1
	總計	167	167	167	831

製造程序

1. 將條目1、2、3及4混合且與純水一起粒化。
2. 將顆粒在50°C下乾燥。
3. 使顆粒通過合適研磨裝置。
4. 添加條目5且混合3分鐘，在合適壓力機上壓縮。

膠囊配方

條目	成份	mg/膠囊			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式I化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米澱粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸鎂	1	2	2	5
	總計	200	200	300	600

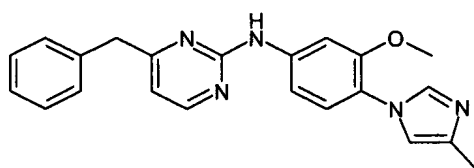
製造程序

1. 將條目 1、2 及 3 在合適混合器中混合 30 分鐘。
2. 添加條目 4 及 5 且混合 3 分鐘。
3. 填充入合適膠囊中。

【實施方式】

實例 1

(4-苯甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑

將 2-氯-5-硝基苯甲醚 (187 mg, 1 mmol)、4-甲基-1H-咪唑 (335 mg, 4 mmol) 及 氫氧化鉀 (99 mg, 1.5 mmol) 於 DMSO (0.86 mL) 中之溶液在 80°C 下在氮氣氛下攪拌 5 小時。在冷卻至 20°C 後，將反應物倒至冰-水上。形成沈澱物，且將懸浮液攪拌 15 分鐘。將固體濾出，以水洗滌，溶解於二氯甲烷中，經硫酸鈉乾燥，過濾且將溶劑在減壓下蒸發產生黃色固體。將粗產物在使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠上純化產生呈淺黃色固體狀之標題化合物 (106 mg, 45%)。或者，產物亦可自粗材料自乙醚結晶。

MS ISP (m/e): 234.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.97 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.00 (s, 3H),

2.31 (s, 3H)。

b) 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺

將溶解於乙醇(110 mL)中之1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑(2.52 g, 10.8 mmol)在氫氣氛下在20℃下在10%鈀/木炭(0.25 g)存在下攪拌3.5小時。將催化劑濾出且以乙醇洗滌。將濾液之溶劑在減壓下蒸發。將粗產物在使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠上純化。將含有產物之溶離份懸浮於乙醚中，攪拌15分鐘，過濾且乾燥產生呈黃色固體狀之標題化合物(1.72 g, 78%)。

MS ISP (m/e): 204.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.48 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

c) 6-苯甲基-2,4-二氯-嘓啶

在-78℃下在氫氣氛下且在攪拌下向2,4,6-三氯嘓啶(936 mg, 5.0 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中逐滴添加乙醚中之1 M苯甲基氯化鎂溶液(5 mL, 5.0 mmol)。使反應物經16小時溫至20℃。在減壓下移除溶劑且將殘餘物溶解於水中。將水層以二氯甲烷萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌一次，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由使用庚烷且接著使用庚烷/乙酸乙酯(9:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淺黃色黏稠油狀物之標題化合物(778 mg, 65%)。

MS ISP (m/e): 238.9/241.0 (100/70) [(M+H)⁺]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=7.73 (s, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 4.12 (s, 2H)。

d) 4-苯甲基-2-氯-嘓啶

在 0°C 下攪拌 10 分鐘後向 6-苯甲基-2,4-二氯-嘓啶 (239 mg, 1 mmol) 於 25% 氨水溶液 (1 mL) 中之乳液中添加鋅粉 (82 mg, 1.25 mmol)。將反應物在 20°C 下攪拌 16 小時。將黃色懸浮液以乙酸乙酯稀釋，濾出不溶解材料。分離各層且將水層以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物 (210 mg, 92%)。

MS EI (m/e): 203.1/204.2 (100/50) [M^+]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=8.66 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H), 4.11 (s, 2H)。

e) (4-苯甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

在氮氣氛下將乙酸鈹 (2.7 mg, 0.012 mmol) 及 2-(二環己基磷基)-聯苯 (8.7 mg, 0.024 mmol) 溶解於二噁烷 (1 mL) 中且在 20°C 下攪拌 10 分鐘。在 20°C 下在氮氣氛下將此溶液添加至含有 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol)、4-苯甲基-2-氯-嘓啶 (68 mg, 0.3 mmol) 及碳酸鉀 (829 mg, 6.0 mmol) 之微波燒瓶中。將混合物以二噁烷 (1.7 mL) 稀釋且在微波爐中加熱至 200°C 歷時 30 分鐘。將反應物倒至水上且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機溶液以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且將殘餘物藉由使用

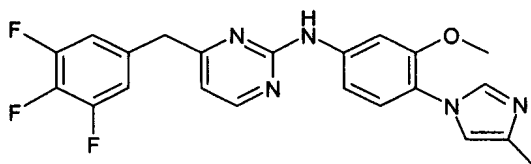
二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(50 mg, 45%)。

MS ISP (m/e): 372.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.77 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 2

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 2,4-二氟-6-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶

向鎂(0.24 g, 10.0 mmol)於乙醚(15 mL)中之懸浮液中逐滴添加3,4,5-三氟苯基溴(1.69 g, 9.0 mmol)。反應以少量碘起始且加熱至回流歷時2小時。在-78℃下在氮氣氛下向2,4,6-三氟嘧啶(2.32 g, 10.0 mmol)於四氫呋喃(90 mL)中之溶液中添加上文製備之格林納溶液。如實例1d)中所述繼續反應產生呈淺黃色固體狀之標題化合物(0.39 g, 15%)。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=7.74 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 4.14 (s, 2H)。

b) 2-氟-4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶

標題化合物係以類似於實例1d)中所述之方式自2,4-二

氯-6-(3,4,5-三氟-苯甲基)-嘧啶製備。其係以54%之產率以黃色油狀物形式獲得。

MS ISN (m/e): 257.0/258.9 (100/30) [(M-H)⁻]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=8.69 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 4.14 (s, 2H)。

c) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯甲基)-嘧啶-2-基]-胺

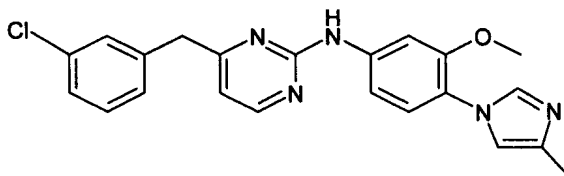
標題化合物係以類似於實例1e)中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及4-(3,4,5-三氟-苯甲基)-2-氯-嘧啶製備。其係以淺褐色固體形式以54%產率獲得。

MS ISP (m/e): 426.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.77 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例3

[4-(3-氯-苯甲基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2,4-二氯-6-(3-氯-苯甲基)-嘧啶

標題化合物係以類似於實例2a)中所述之方式自3-氯-苯

甲基溴及2,4,6-三氯嘧啶製備。其係以淺黃色油狀物形式以26%產率獲得。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=7.77 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 4H), 4.14 (s, 2H)。

b) 2-氯-4-(3-氯-苯甲基)-嘧啶

標題化合物係以類似於實例1d)中所述之方式自2,4-二氯-6-(3-氯-苯甲基)-嘧啶製備。其係以31%之產率以黃色油狀物形式獲得。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=8.68 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.26-7.42 (m, 4 H), 4.14 (s, 2H)。

c) [4-(3-氯-苯甲基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

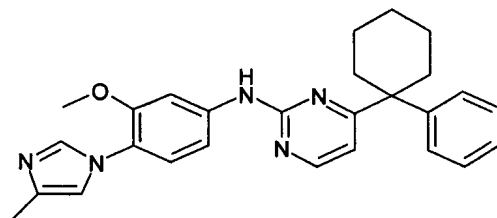
標題化合物係以類似於實例1e)中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及2-氯-4-(3-氯-苯甲基)-嘧啶製備。其係以黃色固體形式以55%產率獲得。

MS ISP (m/e): 406.3/408.3 (100/29) [(M+H) $^+$]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.78 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例4

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(1-苯基-環己基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 3-二甲基氨基-1-(1-苯基-環己基)-丙烯酮

在氮氣氛下將 1-乙醯基-1-苯基環己烷 (101 mg, 0.5 mmol) 於二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (0.8 mL) 中加熱至 110°C 歷時 16 小時。將反應物在減壓下蒸發至乾燥且以甲苯蒸發兩次產生呈黃色半固體狀之粗製標題化合物 (126 mg, 98%)，其未經進一步純化即用於隨後步驟。

MS ISP (m/e): 331.4 (79) [(M+H)⁺], 275.1 (100) [(M-異丁烯+H)⁺]。

b) 二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-脒

在 20°C 下向 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (5.08 g, 25.0 mmol) 於乙醇 (25 mL) 中之溶液中添加溶解於水 (3.2 mL) 之氰胺 (3.15 g, 75 mmol) 且接著添加 37% 鹽酸水溶液 (4.9 g, 50 mmol)。將溶液加熱至回流歷時 3 小時。添加額外的水 (2.1 mL) 中之氰胺 (2.1 g) 及 37% 鹽酸水溶液 (2.8 mL) 且再將混合物加熱至回流歷時 2 小時。在 20°C 下添加 65% 硝酸水溶液 (3.5 mL, 50 mmol)。將反應物在 20°C 下攪拌 30 分鐘且將所形成之沈澱物濾出，以乙醇及乙醚洗滌。(注意：濾液可能含有硝酸的乙基酯)。將固體在減壓下在 20°C 下乾燥產生呈白色固體狀之標題化合物 (5.42 g, 58%)。

MS ISP (m/e): 246.1 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=10.17 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.40 (br s, 2H), 7.67 (br s, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

c) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(1-苯基-環己基)-嘧啶-2-基]-胺

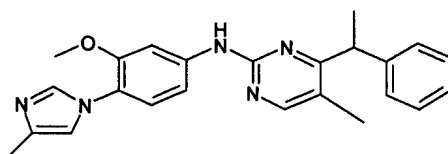
將乙醇(2 mL)中之二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(74 mg, 0.20 mmol)、粗3-二甲基胺基-1-(1-苯基-環己基)-丙烯酮(124 mg, 0.48 mmol)及三乙胺(41 mg, 0.40 mmol)在氮氣氛下加熱至回流歷時16小時。以1-甲基-2-吡咯啉酮(3 mL)將反應物轉移至微波管中且添加額外三乙胺(41 mg)。將反應物加熱至200°C歷時30分鐘，僅產生痕量產物。因此，將反應物在微波爐中加熱至250°C，但起始物質發生分解。將反應物倒至水上，以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淺褐色固體狀之標題化合物(6 mg, 7%)。

MS ISP (m/e): 440.3 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.27 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.39 (m, 6H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.20-1.70 (m, 6H).

實例5

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-甲基-4-(1-苯基-乙基)-嘓啉-2-基]-胺



a) 1-二甲基胺基-2-甲基-4-苯基-戊-1-烯-3-酮

將2-苯基-3-戊酮(106 mg, 0.54 mmol)與第三丁氧基-雙(二甲基胺基)甲烷(146 mg, 0.75 mmol, 90%)之混合物在110°C下攪拌16小時。將反應物蒸發至乾燥,以甲苯處理兩次且將溶劑在減壓下蒸發產生呈深褐色固體狀之粗製標題化合物(138 mg, 97%),其未經進一步純化即直接用於隨後步驟。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.15-7.31 (m, 6H), 4.21 (q, 1H), 3.00 (s, 6H), 1.94 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-甲基-4-(1-苯基-乙基)-嘓啉-2-基]-胺

標題化合物係以類似於實例4c)中所述之方式自二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍、1-二甲基胺基-2-甲基-4-苯基-戊-1-烯-3-酮及三乙胺使用1-甲基-2-吡咯啉酮作為溶劑製備。反應在微波中在200°C下進行30分鐘。標題化合物係以淺黃色固體之形式以39%之產率分離。

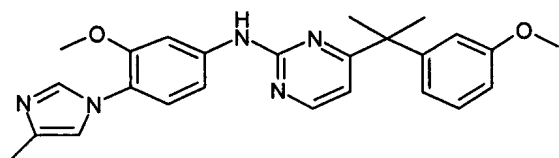
MS ISP (m/e): 400.3 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm)=9.64 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.15-7.32

(m, 6H), 7.03 (s, 1H), 4.38 (q, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (d, 3H)。

實例 6

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啶-2-基}-胺



a) 1-二甲基胺基-4-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-戊-1-烯-3-酮

標題化合物係以類似於實例 5a) 中所述之方式自 3-(3-甲氧基-苯基)-3-甲基-丁-2-酮以黃色黏稠油狀物形式以 99% 產率製備且未經進一步純化即用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 248.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.54 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.50-3.15 (br s, 6H), 1.48 (s, 3H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啶-2-基}-胺

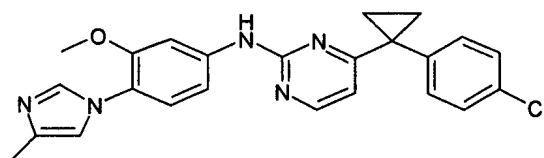
標題化合物係以類似於實例 4c) 中所述之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍、1-二甲基胺基-4-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-戊-1-烯-3-酮及三乙胺使用 1-甲基-吡咯啶酮作為溶劑製備。反應在微波中在 200°C 下進行 2.5 小時。標題化合物係以褐色黏稠油狀物形式以 44% 之產率分離。

MS ISP (m/e): 430.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.74 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.80-6.82 (m, 3H), 6.73 (d, 1H), 3.71 (s, 6H), 2.14 (s, 3H), 1.68 (s, 6H).

實例 7

{4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-嘓啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-乙酮

在 20°C 下在氮氣氛下向 1-(4-氯苯基)-1-環丙腈 (181 mg, 1.0 mmol) 於甲苯 (5 mL) 中之溶液中逐滴添加甲基氯化鎂於四氫呋喃中之 3 M 溶液 (0.5 mL, 1.5 mmol)。將反應物加熱至 80°C 歷時 16 小時。在冰浴中，小心地添加 6 N 鹽酸水溶液 (1.08 mL) 且將反應物加熱至回流歷時 2 小時。將反應物以甲苯稀釋，以水萃取 1 次，以鹽水萃取 1 次，經硫酸鈉乾燥，過濾且將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (9:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色油狀物之標題化合物 (67 mg, 34%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.31 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.61 (q, 2H), 1.15 (q, 2H)。

b) 1-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3-二甲基胺基-丙烯酮

標題化合物係以類似於實例 5a) 中所述之方式自 1-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-乙酮以淺黃色黏稠油狀物形式以 99% 產率製備且未經進一步純化即用於隨後步驟中。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.52 (d, 1H), 7.26-7.33 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 4.71 (d, 1H), 3.00 (br s, 3H), 2.65 (br s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)。

c) {4-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-嘓啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

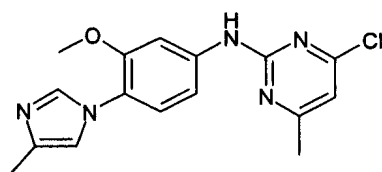
標題化合物係以類似於實例 4c) 中所述之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍、1-[1-(4-氯-苯基)-環丙基]-3-二甲基胺基-丙烯酮及三乙胺使用 1-甲基-2-吡咯啶作為溶劑製備。反應在微波中在 200°C 下進行 2.5 小時。標題化合物係以褐色黏稠油狀物形式以 22% 之產率分離。

MS ISP (m/e): 432.3/434.3 (100/39) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ (ppm)=9.73 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.38 (m, 1H)。

實例 8

(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-醇

在 20°C 下在氮氣氛下向乙醇鈉(724 mg, 13 mmol)於甲醇(60 mL)中之溶液中添加二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(2.10 g, 5.7 mmol)及乙醯乙酸乙酯(2.43 g, 18.7 mmol)。將反應物加熱至回流歷時 40 小時。在冷卻後，將其倒至水上且以 1 N 鹽酸水溶液設定為 pH 7。將沈澱物濾出，以水及乙醚洗滌，且在 45°C 下在高度真空中乾燥 16 小時產生呈白色固體狀之標題化合物(146 g, 83%)。

MS ISP (m/e): 312.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=7.83 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

b) (4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

將 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-醇(1.45 g, 46.6 mmol)於氧氯化磷(4.7 mL)中之溶液加熱至回流歷時 2 小時。將過量氧氯化磷在減壓下蒸發且將殘餘物以冰小心地處理，且接著在冰冷卻下以 25% 氨水處理。將形成之沈澱物濾出，以水且接著以乙醚洗滌且乾燥產生呈淺褐色固體狀之標題化合物(1.53 g, 100%)。

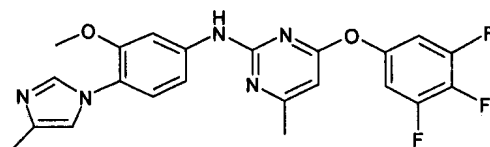
MS ISP (m/e): 330.1/332.2 (100/25) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=10.16 (s, 1H),

7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 9

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,4,5-三氟-苯氧基)-嘓啶-2-基]-胺



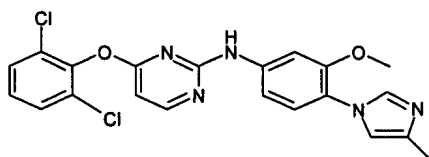
在 20℃ 下在氮氣氛下向 3,4,5-三氟苯酚 (33 mg, 0.22 mmol) 於 1-甲基-2-吡咯啶酮 (2 mL) 中之溶液中添加氫化鈉於油中之 55% 分散液 (10 mg, 0.22 mmol)。將反應物攪拌 30 分鐘，且接著添加 (4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺 (66 mg, 0.2 mmol)。將混合物在微波爐中加熱至 200℃ 歷時 30 分鐘，且接著倒至 1 N 氫氧化鈉水溶液上。將混合物攪拌 15 分鐘，且將所形成之沈澱物濾出，以水洗滌且乾燥產生呈淺褐色固體狀之標題化合物 (72 mg, 8%)。

MS ISP (m/e): 442.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 10

[4-(2,6-二氯-苯氧基)-嘓啉-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-氯-6-(2,6-二氯-苯氧基)-嘓啉

在 20℃ 下在氮氣氛下將 4,6-二氯嘓啉 (149 mg, 1.0 mmol)、2,6-二氯苯酚 (179 mg, 1.1 mmol)、碳酸鉀 (166 mg, 1.2 mmol) 及碘化鈉 (7.5 mg, 0.05 mmol) 在乙腈 (3 mL) 中攪拌 64 小時。將反應物倒至 1 N 氫氧化鈉水溶液上且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且將溶劑在減壓下蒸發產生呈白色固體狀之標題化合物 (195 mg, 71%)。

MS EI (m/e): 274.9/276.9/278.9 (100/95/50) [M^+]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.69 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.42 (dd, 1H)。

b) [4-(2,6-二氯-苯氧基)-嘓啉-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 4-氯-6-(2,6-二氯-苯氧基)-嘓啉製備。其係以黃色固體形式以 29% 產率獲得。

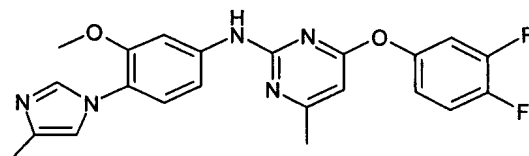
MS ISP (m/e): 442.1/444.1 (100/60) [$(M+H)^+$]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 9.79 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.31 (s,

1H), 7.11 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 11

[4-(3,4-二氟-苯氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



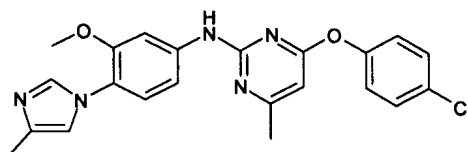
標題化合物係以類似於實例 9) 中所述之方式自 3,4-二氟苯酚及 (4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係以淺褐色固體形式以 81% 產率獲得。

MS ISP (m/e): 424.2 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.73 (s, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 12

[4-(4-氯-苯氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



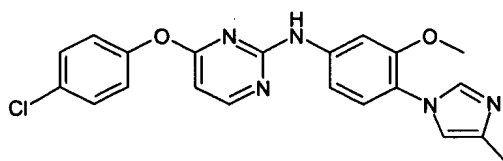
標題化合物係以類似於實例9)中所述之方式自4-氯苯酚及(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係以淺褐色固體形式以73%產率獲得。

MS ISP (m/e): 422.1/424.2 (100/35) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例13

[4-(4-二氯-苯氧基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係以類似於實例1e)中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及2-氯-4-(4-氯-苯氧基)-嘓啶製備。其係以黃色固體形式以58%產率獲得。

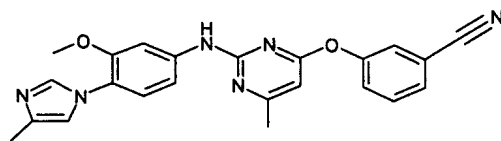
MS ISP (m/e): 408.3/410.2 (100/34) [(M+H)⁺]

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.74 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例14

3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓

啉-4-基氧基}-苯甲腈

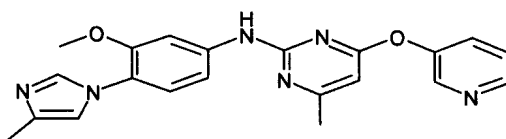


標題化合物係以類似於實例9)中所述之方式自3-羥基-苯甲腈及(4-氯-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係以淺褐色固體形式以75%產率獲得。MS ISP (m/e): 413.4 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.74 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.51 (br s, 1H), 7.17 (br d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例15

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(吡啉-3-基氧基)-嘓啉-2-基]-胺



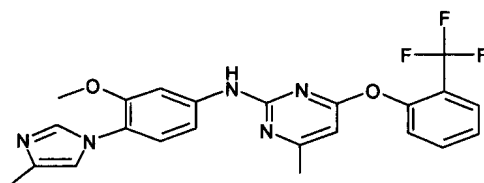
標題化合物係以類似於實例9中所述之方式自3-羥基-吡啉及(4-氯-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係在藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化之後以淺黃色固體之形式以53%產率獲得。

MS ISP (m/e): 389.3 (100) [(M+H)⁺]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.72 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.48 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.17 (br d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 16

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-嘓啶-2-基]-胺



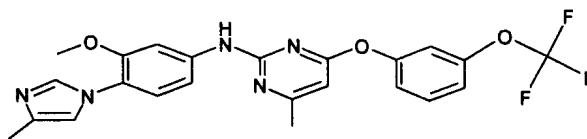
標題化合物係以類似於實例 9 中所述之方式自 2-三氟甲基-苯酚及 (4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。將反應物在微波爐中加熱至 200°C 歷時 3.5 小時。必需添加若干次苯酚(總共 4.4 當量)及額外氫化鈉以獲得完全轉化。在藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化之後以白色固體形式以 15% 產率獲得標題化合物。

MS ISP (m/e):456.2 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.75 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.12 (br d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 17

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺



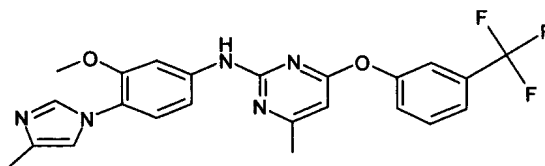
標題化合物係以類似於實例9中所述之方式自3-三氟甲氧基-苯酚及(4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係以淺褐色固體形式以95%產率獲得。

MS ISP (m/e):472.0 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=9.77 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 3H), 7.18 (br d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

實例18

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺



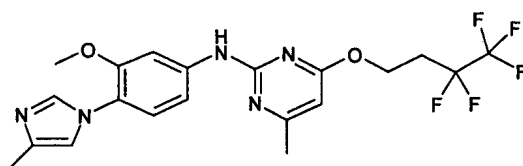
標題化合物係以類似於實例9中所述之方式自3-三氟甲氧基-苯酚及(4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。其係以62%之產率作為淺黃色黏稠油狀物獲得。

MS ISP (m/e):456.2 (100) [(M+H)⁺]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.74 (s, 1H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.13 (br d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 19

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,3,4,4,4-五氟-丁氧基)-嘧啶-2-基]-胺



在氬氣氛下在攪拌及加熱下將鈉(6.9 mg, 0.3 mmol)溶解於3,3,4,4,4-五氟丁-1-醇(676 mg, 4.0 mmol)中。向此溶液中添加(4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(66 mg, 0.20 mmol)且將反應混合物在20℃下攪拌16小時且接著加熱至100℃歷時4小時。將反應混合物倒至水上且以1 N鹽酸水溶液酸化。將其以乙醚萃取兩次。以1 N氫氧化鈉水溶液將水層設定為鹼性pH值且以乙醚萃取三次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淺黃色固體狀之標題化合物(59 mg, 64%)。

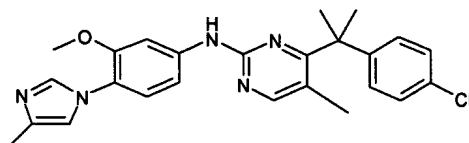
MS ISP (m/e):458.1 (100) [(M+H) $^+$]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.71 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.02 (s,

1H), 6.23 (s, 1H), 4.63 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.80 (tt, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 20

**{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-5-甲基-嘓啉-2-基}-[3-甲
氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺**



a) 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-戊酮

在 50°C 下在氮氣氛下且在攪拌下向 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙腈 (243 mg, 1.4 mmol) 於苯 (1.4 mL) 中之溶液中緩慢添加乙基氯化鎂於四氫呋喃中之 2.8 M 溶液 (1.45 ml, 4.1 mmol)。將反應混合物加熱至回流歷時 2 小時，且其後冷卻且倒至 10% 氯化銨水溶液 (4 mL) 中。將有機層分離且以 2 N 鹽酸水溶液 (1 mL) 處理。將反應物加熱至回流歷時 1 小時。冷卻後，將反應混合物以水稀釋且以苯萃取兩次。將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (9:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淺黃色油狀物之標題化合物 (64 mg, 20%)。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 2.25 (q, 2H), 1.41 (s, 6H), 0.83 (t, 3H)。

b) 4-(4-氯-苯基)-1-二甲基胺基-2,4-二甲基-戊-1-烯-3-酮

標題化合物係以類似於實例 5a) 中所述之方式自 3-(4-氯

苯基)-3-甲基-2-戊酮以褐色黏稠油狀物形式以97%產率製備且未經進一步純化即用於隨後步驟中。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.27 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.83 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

c) {4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-5-甲基-嘓啉-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

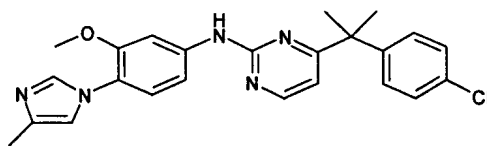
標題化合物係以類似於實例4c)中所述之方式自二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍、4-(4-氯-苯基)-1-二甲基胺基-2,4-二甲基-戊-1-烯-3-酮及三乙胺使用1-甲基-2-吡咯啉酮作為溶劑製備。反應在微波爐中在200°C下進行2.5小時。標題化合物係以黃色固體形式以52%之產率分離。

MS ISP (m/e): 448.1/450.1 (100/34) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$, 300 MHz): δ (ppm)=9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.57 (s, 3H)。

實例21

{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啉-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-(4-氯-苯基)-1-二甲基胺基-4-甲基-戊-1-烯-3-酮

標題化合物係以類似於實例 5a) 中所述之方式自 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-丁酮以淺黃色固體之形式以 73% 產率製備且未經進一步純化即用於隨後步驟中。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.55 (d, 1H), 7.26 (m, 4H), 4.70 (d, 1H), 3.00 (br s, 3H), 2.70 (br s, 3H), 1.47 (s, 6H)。

b) {4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啉-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

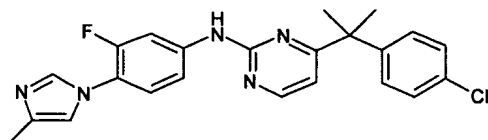
標題化合物係以類似於實例 4c) 中所述之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍及 4-(4-氯-苯基)-1-二甲基胺基-4-甲基-戊-1-烯-3-酮及三乙胺使用 1-甲基-2-吡咯啉酮作為溶劑製備。反應在微波爐中在 200°C 下進行 2 小時。標題化合物係以褐色固體形式以 20% 之產率分離。

MS ISP (m/e): 434.3/436.1 (100/40) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.31 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)。

實例 22

{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啉-2-基}-[3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑

將3,4-二氟-4-硝基-苯(7.97 g, 50 mmol)、4-甲基-1H-咪唑(4.51 g, 55 mmol)及N,N-二異丙基乙胺(16.16 g, 125 mmol)溶解於乙腈(80 mL)中且將反應物在氮氣氛下加熱至回流歷時24小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物自乙酸乙酯與庚烷之混合物結晶產生呈淺黃色固體狀之標題化合物(4.66 g, 42%)。

MS ISP (m/e): 222.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8.42 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

b) 3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺

將1-(2-氟-4-硝基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑(4.66 g, 21.1 mmol)溶解於甲醇(25 mL)與四氫呋喃(100 mL)之混合物中。將溶液在氮氣氛下冷卻至0℃。添加甲酸銨(6.64 g, 105 mmol)及10%鈦/木炭(0.24 g)且將混合物在20℃下攪拌18小時。將混合物經矽藻土過濾且將矽藻土以甲醇洗滌。將濾液在減壓下蒸發且使殘餘物在乙酸乙酯與10%碳酸氫鈉水溶液之間分溶。將有機層分離，以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈黃色固體狀之標題化合物(3.89 g, 97%)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=7.62 (s, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.41-6.51 (m, 2H), 5.64 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H)。

c) 硝酸 N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍

在氮氣氛下將3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(500 mg, 2.62 mmol)、50%氟胺水溶液(249 mg, 2.96 mmol)及65%硝酸水溶液(253 mg, 2.62 mmol)於乙醇(2.6 mL)中之懸浮液加熱至回流歷時5天。在2及4天後，分別兩次向反應混合物中添加相同量之氟胺及硝酸。將混合物冷卻且在 20°C 下靜置1天。將沈澱之固體濾出(注意：濾液可能含有硝酸之乙酯)且以乙醇洗滌產生呈灰白色固體狀之標題化合物(280 mg, 36%)。

MS ISP (m/e):234.1 (100) [(M+H) $^+$]。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.82 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.56 (s, 4H), 7.43 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 2.18 (s, 1H)。

d) {4-[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-5-甲基-嘓啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

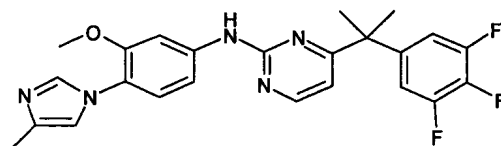
標題化合物係以類似於實例4c)中所述之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍、4-(4-氟-苯基)-1-二甲基胺基-4-甲基-戊-1-烯-3-酮及三乙胺使用1-甲基-2-吡咯啶酮作為溶劑製備。反應在微波中在 200°C 下進行2.5小時。標題化合物係以黃色固體形式以52%之產率分離。

MS ISP (m/e):448.1/450.1 (100/34) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=9.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.57 (s, 3H)。

實例 23

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-甲基-1-(3,4,5-三氟-苯基)-乙基]-嘓啶-2-基}-胺



a) 2-甲基-2-(3,4,5-三氟-苯基)-丙腈

將第三丁醇鉀(3.44 g, 30 mmol)溶解於四氫呋喃(100 mL)中且在氮氣氛下攪拌。在0℃下逐滴添加溶解於四氫呋喃(10 mL)中之(3,4,5-三氟苯基)-乙腈(2.12 g, 12 mmol)。溶液變為橙色且放熱。逐滴添加溶解於四氫呋喃(10 mL)中之碘化甲烷(1.88 mL, 30 mmol)。溶液變為淺褐色且在20℃下攪拌4小時。將反應物倒至水上且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且將溶劑在減壓下蒸發產生呈黃色固體狀之標題化合物(2.30 g, 96%)。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.26 (m, 2H), 1.71 (s, 6H)。

b) 3-甲基-3-(3,4,5-三氟-苯基)-丁-2-酮

標題化合物係以類似於實例20a)中所述之方式自2-甲基-2-(3,4,5-三氟-苯基)-丙腈及四氫呋喃中之3 M甲基氯化鎂溶液以42%產率作為淺黃色油狀物製備。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=7.24 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。

c) 1-二甲基胺基-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-戊-1-烯-3-酮

標題化合物係以類似於實例5a)中所述之方式自3-甲基-3-(3,4,5-三氟-苯基)-丁-2-酮作為淺黃色油狀物以粗形式製備且用作隨後步驟中之粗材料。

MS ISP (m/e):272.2 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.58 (d, 1H), 6.93 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 3.04 (br s, 3H), 2.69 (br s, 3H), 1.44 (s, 6H)。

d) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-甲基-1-(3,4,5-三氟-苯基)-乙基]-嘧啶-2-基}-胺

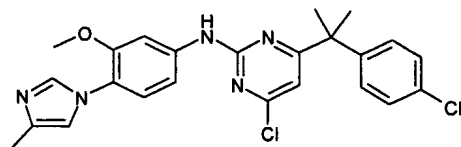
標題化合物係以類似於實例4c)中所述之方式自二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍及1-二甲基胺基-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-戊-1-烯-3-酮以淺褐色固體形式以21%產率製備。

MS ISP (m/e):454.2 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm)=9.77 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

實例 24

{4-氯-6-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啉-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-(4-氯-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯

在 20°C 下在氮氣氛下向 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-丁酮 (197 mg, 1 mmol) 於碳酸二乙酯 (1.32 g, 11 mmol) 中之溶液中逐份添加 55% 氫化鈉於礦物油中之分散液 (91 mg, 2.1 mmol)。反應物變為黃色且加熱至 50°C。在氣體逸出停止後，將反應物在 85°C 下攪拌 30 分鐘。冷卻至 20°C 後，將反應物倒至冰-水 (2 mL) 上且接著添加乙酸 (0.14 mL)。將反應物以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用庚烯/乙酸乙酯 (9:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淺黃色油狀物之標題化合物 (79 mg, 29%)。

^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.43 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 3.99 (q, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.44 (s, 6H), 1.13 (t, 3H)。

b) 6-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-醇

將乙醇鈉 (288 mg, 5.18 mmol) 溶解於甲醇 (20 mL) 中。在 20°C 下在氮氣氛下，添加溶解於甲醇 (2.5 mL) 中之二硝

酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (835 mg, 2.25 mmol) 及 4-(4-氯-苯基)-4-甲基-3-側氧基-戊酸乙酯 (700 mg, 2.48 mmol)。將反應物加熱至回流歷時 48 小時。溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以 1 N 鹽酸水溶液酸化至 pH 6。將混合物以二氯甲烷萃取且將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生固體殘餘物。將經濃縮水層以沸騰四氫呋喃進一步萃取。將有機層濃縮且與第一殘餘物合併。將粗材料藉由使用二氯甲烷/甲醇 (9:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化。將產物溶離份以乙醚攪拌 15 分鐘。將沈澱物藉由過濾收集產生呈灰白色固體狀之標題化合物 (180 mg, 18%)。

MS ISP (m/e): 450.1/452.0 (100/35) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7.65-7.69 (m, 2H), 7.33 (dd, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

c) {4-氯-6-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘓啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

標題化合物係以類似於實例 8b) 中所述之方式以 6-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-醇開始來製備。將粗產物藉由使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生淺黃色泡沫體 (92 mg, 49%)。

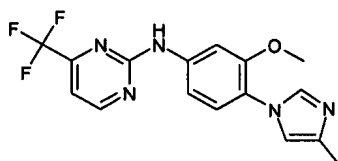
MS ISP (m/e): 368.0/470.1 (100/59) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.16 (s, 1H), 7.75

(s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (dd, 4H), 7.26 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.69 (s, 6H)。

實例 25

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-三氟甲基-嘓啉-2-基)-胺



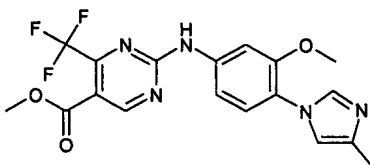
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-氯-4-三氟甲基-嘓啉製備。使反應物回流 16 小時。標題化合物係以淺黃色固體之形式以 43% 之產率獲得。

MS ISP (m/e): 350.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.41 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 26

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-三氟甲基-嘓啉-5-甲酸甲酯



標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 3-甲氧

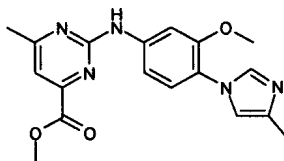
基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及2-氯-4-三氟甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯製備。將反應物加熱至回流歷時16小時。標題化合物係以淺黃色固體之形式以20%之產率獲得。

MS ISP (m/e): 408.2 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.92 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 27

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-甲酸甲酯



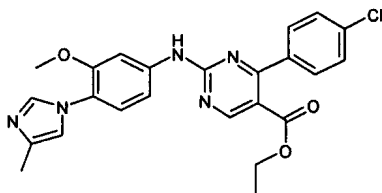
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-氯-6-甲基-嘧啶-4-甲酸甲酯製備。將反應物加熱至回流歷時16小時。標題化合物係以淺褐色固體形式以18%之產率獲得。

MS ISP (m/e): 354.2 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.19 (s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 28

4-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯



a) 3-二甲基胺基-2-(4-氯甲基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯

將 3-(4-氯-苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯 (227 mg, 1.0 mmol) 與第三丁氧基-雙(二甲基胺基)甲烷 (271 mg, 1.4 mmol, 90%) 之混合物在 110°C 下攪拌 2 小時。將反應物蒸發至乾燥，以甲苯處理兩次且將溶劑在減壓下蒸發產生呈褐色油狀物之粗製標題化合物 (292 mg, 99%)，其未經進一步純化即直接用於隨後步驟。

MS ISP (m/e): 282.3 [(M+H)⁺]。

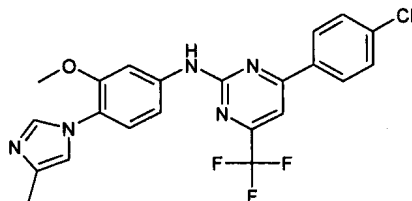
b) 4-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (185 mg, 0.5 mmol)、粗 3-二甲基胺基-2-(4-氯-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯 (292 mg, 1.0 mmol) 及三乙胺 (0.66 mL, 4.7 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之混合物在回流下加熱 15 小時。將混合物冷卻且以乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。將溶液以飽和碳酸鈉溶液 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-20% 甲醇作為分離劑之矽膠層析法純化產生呈淺黃色固體狀之標題化合物 (157 mg, 68%)。熔點 216-218°C。

MS ISP (m/e): 464.1 [(M+H)⁺]。

實例 29

[4-(4-氯-苯基)-6-三氟甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

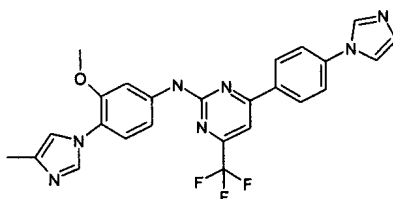


將 1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1,3-二酮 (50 mg, 0.2 mmol)、二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-脒 (74 mg, 0.2 mmol) 及三乙胺 (0.14 mL, 1.0 mmol) 於乙醇 (0.5 mL) 之混合物加熱至 78°C 歷時 18 小時。將混合物冷卻，以乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，且接著以飽和碳酸鈉溶液 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用乙酸乙酯/0-10% 乙醇作為溶離劑之矽膠 (5 g) 管柱層析法純化產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (10 mg, 11%)。熔點 202-204°C。

MS ISP (m/e): 460.0 [(M+H)⁺]。

實例 30

[4-(4-咪唑-1-基-苯基)-6-三氟甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



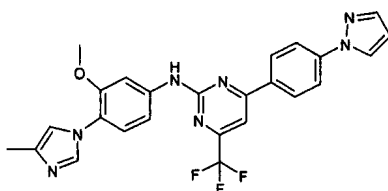
標題化合物係使用類似於實例 29) 中所述程序之方式自

4,4,4-三氟-1-(4-咪唑-1-基-苯基)-丁-1,3-二酮(137 mg, 0.49 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(180 mg, 0.49 mmol)製備。以淺黃色固體(19 mg, 8%)形式獲得。熔點248-250°C。

MS ISP (m/e):492.1 [(M+H)⁺]。

實例31

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-吡唑-1-基-苯基)-6-三氟甲基-嘧啶-2-基]-胺



a) 4,4,4-三氟-1-(4-吡唑-1-基-苯基)-丁-1,3-二酮

在20°C下經10分鐘將甲醇鈉於甲醇中之5.4 N溶液(3.0 mL, 16.2 mmol)逐滴添加至三氟乙酸乙酯(1.81 mL, 15.2 mmol)於2-乙氧基-2-甲基-丙烷(20 mL)中之溶液中，隨後添加1-(4-吡唑-1-基-苯基)-乙酮(2.57 g, 13.8 mmol)於2-乙氧基-2-甲基-丙烷(10 mL)中之懸浮液。將反應混合物在20°C下攪拌22小時且接著倒至冰-水(50 mL)上。將混合物以乙酸乙酯萃取且將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使剩餘固體自乙酸乙酯/庚烷再結晶產生呈灰白色固體狀之標題化合物(2.47 g, 63%)。熔點96°C。

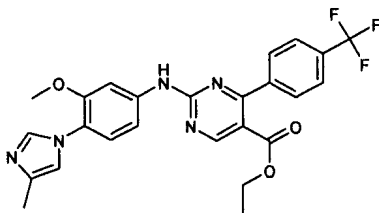
b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-吡唑-1-基-苯基)-6-三氟甲基-嘧啶-2-基]-胺

標題化合物係使用類似於實例29)中所述程序之方式自4,4,4-三氟-1-(4-吡啶-1-基-苯基)-丁-1,3-二酮(137 mg, 0.49 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(180 mg, 0.49 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(25 mg, 10%)獲得。熔點252-254°C。

MS ISP (m/e):492.0 [(M+H)⁺]。

實例32

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-5-甲酸乙酯



a) 3-二甲基胺基-2-(4-三氟甲基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-側氧基-3-(4-三氟甲基-苯基)-丙酸乙酯(130 mg, 0.5 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈紅色油狀物之粗製標題化合物(151 mg)，其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e):316.3 [(M+H)⁺]。

b) 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-5-甲酸乙酯

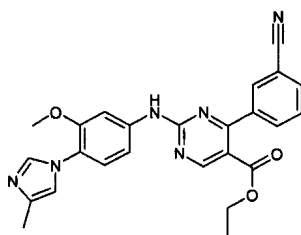
標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自3-二甲基胺基-2-(4-三氟甲基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯(151 mg, 0.48 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-

基)-苯基]-胍(133 mg, 0.36 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(14 mg, 6%)獲得。

MS ISP (m/e):498.0 [(M+H)⁺]。

實例 33

4-(3-氰基-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-5-甲酸乙酯



a) 3-二甲基胺基-2-(3-氰基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-側氧基-3-(3-氰基-苯基)-丙酸乙酯(109 mg, 0.5 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物(85 mg)，其直接用於隨後步驟中。

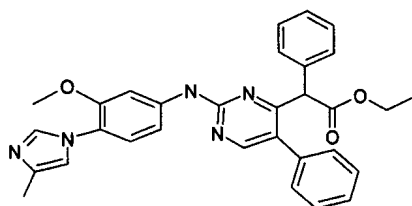
b) 4-(3-氰基-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-5-甲酸乙酯

標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自3-二甲基胺基-2-(3-氰基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯(85 mg, 0.31 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(116 mg, 0.31 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(41 mg, 29%)獲得。熔點195-197°C。

MS ISP (m/e):455.1 [(M+H)⁺]。

實例 34

{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-5-苯基-嘓啉-4-基}-苯基-乙酸乙酯



a) 5-二甲基胺基-3-側氧基-2,4-二苯基-戊-4-烯酸乙酯

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-側氧基-2,4-二苯基-丁酸乙酯(76 mg, 0.3 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈紅色油狀物之粗製標題化合物(102 mg), 其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e):338.4 [(M+H)⁺]。

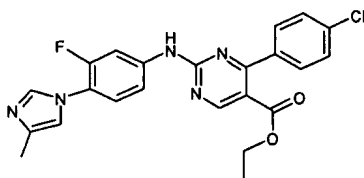
b) {2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-5-苯基-嘓啉-4-基}-苯基-乙酸乙酯

標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自5-二甲基胺基-3-側氧基-2,4-二苯基-戊-4-烯酸乙酯(102 mg, 0.3 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(83 mg, 0.22 mmol)製備。以淡褐色固體形式(5 mg, 3%)獲得。熔點84-86°C。

MS ISP (m/e):520.0 [(M+H)⁺]。

實例35

4-(4-氯-苯基)-2-[3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-5-甲酸乙酯

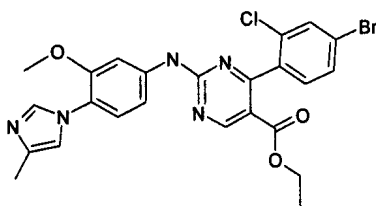


標題化合物係使用類似於實例 28b) 中所述程序之方式自粗 3-二甲基胺基-2-(4-氯-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯 (89 mg, 0.3 mmol) 及二硝酸 N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (80 mg, 0.22 mmol) 製備。以淺黃色固體之形式 (28 mg, 28%) 獲得。熔點 232-234°C。

MS ISP (m/e): 452.1 [(M+H)⁺]。

實例 36

4-(4-溴-2-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯



標題化合物係使用類似於實例 28b) 中所述程序之方式自粗 2-(4-溴-2-氯-苯甲醯基)-3-二甲基胺基-丙烯酸乙酯 (50 mg, 0.14 mmol) 及二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (43 mg, 0.12 mmol) 製備。獲得 28% 產率之黃色固體 (50 mg)。

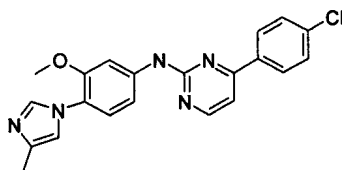
MS ISP (m/e): 544.1/542.1/546.0/545.1/543.1 (100/85/39/30/26) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.74 (br s, 1H), 7.65

(s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.14 (t, 3H)。

實例 37

[4-(4-氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式使 1-(4-氯-苯基)-乙酮 (49 mg, 0.3 mmol) 與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色固體狀之粗製標題化合物 (87 mg)，其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 210.1 [(M+H)⁺]。

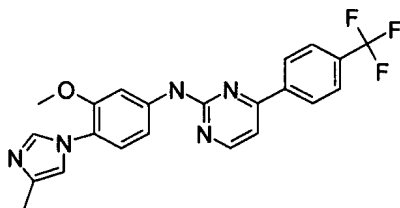
b) [4-(4-氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例 28b) 中所述程序之方式自粗 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮 (87 mg, 0.3 mmol) 及二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (83 mg, 0.22 mmol) 製備。以淺黃色固體之形式 (29 mg, 33%) 獲得。熔點 202-204°C。

MS ISP (m/e): 392.1 [(M+H)⁺]。

實例 38

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 1-(4-三氟甲基-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使4-(三氟甲基)-苯乙酮(58 mg, 0.3 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色固體狀之粗製標題化合物(81 mg), 其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 244.4 [(M+H)⁺].

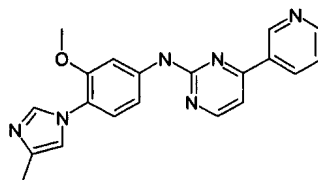
b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自粗1-(4-三氟甲基-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮(81 mg, 0.3 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(83 mg, 0.22 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(25 mg, 27%)獲得。

MS ISP (m/e): 426.1 [(M+H)⁺].

實例39

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 3-二甲基胺基-1-吡啶-3-基-丙烯酮

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式使 1-吡啶-3-基-乙酮 (62 mg, 0.5 mmol) 與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色固體狀之粗製標題化合物 (90 mg)，其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 177.1 [(M+H)⁺].

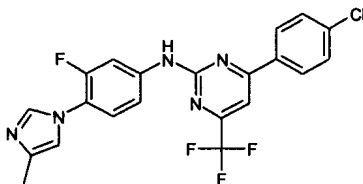
b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-吡啶-3-基-嘧啶-2-基)-胺

將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (185 mg, 0.37 mmol)、粗 3-二甲基胺基-1-吡啶-3-基-丙烯酮 (90 mg, 0.5 mmol) 及三乙胺 (0.35 mL, 2.5 mmol) 於乙醇 (1 mL) 中之混合物在密封試管中在微波爐中加熱至 160°C 歷時 0.5 小時。將混合物冷卻，以乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，且接著以飽和碳酸鈉溶液 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-20% 甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淺黃色固體狀之標題化合物 (62 mg, 47%)。熔點 204-206°C。

MS ISP (m/e): 359.4 [(M+H)⁺].

實例 40

[4-(4-氯-苯基)-6-三氟甲基-嘧啶-2-基]-[3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

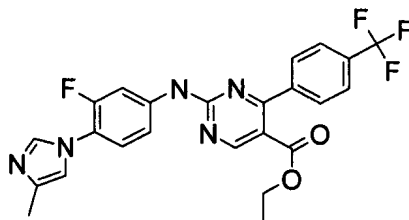


標題化合物係使用類似於實例29)中所述程序之方式自1-(4-氯-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1,3-二酮(125 mg, 0.5 mmol)及二硝酸N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(180 mg, 0.5 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(18 mg, 8%)獲得。熔點248-250℃。

MS ISP (m/e):447.6 [(M+H)⁺]。

實例41

2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-甲酸乙酯

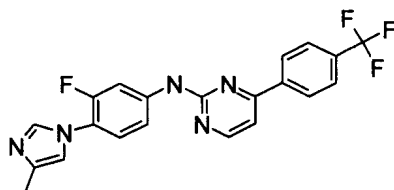


標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自粗3-二甲基胺基-2-(4-三氟甲基-苯甲醯基)-丙烯酸乙酯(142 mg, 0.45 mmol)及二硝酸N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(121 mg, 0.34 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(128 mg, 78%)獲得。熔點219-221℃。

MS ISP (m/e):486.4 [(M+H)⁺]。

實例42

[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

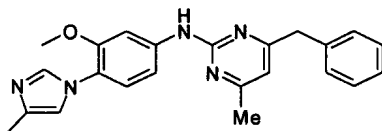


標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自粗 1-(4-三氟甲基-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮(114 mg, 0.47 mmol)及二硝酸 N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(126 mg, 0.35 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(99 mg, 68%)獲得。熔點 196-197°C。

MS ISP (m/e): 414.1 [(M+H)⁺]。

實例 43

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-苯甲基-2-氟-6-甲基-嘧啶

在氮氣氛下將 4-苯甲基-2,6-二氟-嘧啶(2.5 g, 10.5 mmol)溶解於四氫呋喃(40 mL)中且隨後以二甲基鋅(甲苯中 2 M, 5.76 mL)及肆(三苯基磷)鈀(0)(245 mg)處理。在環境溫度下攪拌 18 小時後，添加乙酸乙酯及水，使各相分離且將水層以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機相經硫酸

溶離劑之矽膠管柱層析法產生呈無色油狀物之標題化合物 (1.89 g, 83%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.35-7.24 (m, 5H), 6.84 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

MS ISP (m/e): 219.3 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

b) (4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

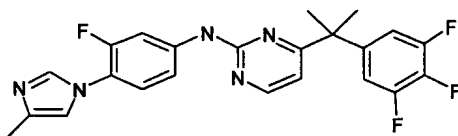
將乙酸鈣(II)(3.3 mg)及2-(二環己基膦基)-聯苯(11 mg)在二噁烷(1.5 mL)中攪拌，同時使氮氣鼓泡通過溶液。在第二燒瓶中，將4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶(80 mg)、3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(75 mg)及碳酸鉀(1.03 g)於二噁烷(2 mL)中之混合物以氮氣脫氣，且隨後添加上文所述之催化劑溶液。將反應混合物在微波爐中在200°C下加熱30分鐘。將懸浮液過濾，將不溶解材料以乙酸乙酯洗滌，且將經合併之溶液在減壓下濃縮。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈無色蠟狀物之標題化合物(93 mg, 66%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.84 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.33-7.26 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)；

MS ISP (m/e): 386.4 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

實例 44

[3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-甲基-1-(3,4,5-三氯-苯基)-乙基]-嘧啶-2-基}-胺



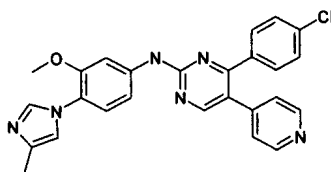
標題化合物係以類似於實例 5b) 中所述之方式自二硝酸 N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (81 mg, 0.30 mmol) 及 1-二甲基氨基-4-甲基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-戊-1-烯-3-酮 (98 mg, 0.36 mmol) 以淡黃色固體形式 (74 mg) 以 56% 產率製備。

MS ISP (m/e): 442.2 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.0 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (dd, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)。

實例 45

[4-(4-氯-苯基)-5-吡啶-4-基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基氨基-2-吡啶-4-基-丙烯酮

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式使 1-(4-氯-苯基)-2-吡啶-4-基-乙酮 (116 mg, 0.5 mmol) 與第三丁氧基-雙-(二甲基氨基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物

(165 mg)，其直接用於隨後步驟中。MS ISP (m/e):287.0 [(M+H)⁺]。

b) [4-(4-氯-苯基)-5-吡啶-4-基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

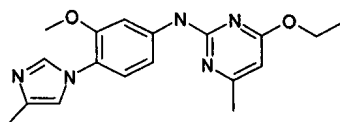
標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自粗 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-2-吡啶-4-基-丙烯酮(165 mg，約 0.5 mmol)及二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(138 mg，0.37 mmol)製備。以黃色固體形式(9 mg，5%)獲得。

MS ISP (m/e):469.4 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.58 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41及7.30 (2 d, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (d, 2 H), 6.89 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 46

(4-乙氧基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



將(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(165 mg，0.5 mmol)及乙醇鈉(54 mg，0.75 mmol)於乙醇(3 ml)中之混合物在微波爐中加熱至160℃歷時30分鐘。將反應混合物在減壓下濃縮且使殘餘物在乙酸

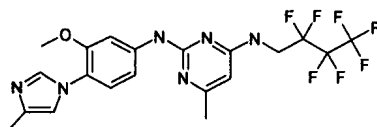
乙酯與水之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物以乙醚攪拌30分鐘產生呈褐色固體狀之標題化合物(139 mg, 82%)。

MS ISP (m/e):340.1 [(M+H)⁺];

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, 2 H), 6.87 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。

實例 47

N-4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基)-N-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘓啶-2,4-二胺



將(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(66 mg, 0.20 mmol)及1H,1H-七氟丁胺(119 mg, 0.60 mmol)於1-甲基-2-吡咯啶酮(2 mL)中之混合物在微波爐中加熱至200℃歷時1小時。將反應混合物倒至1 N氫氧化鈉水溶液上且將混合物以乙醚萃取。將有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(9:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈褐色固體狀之標題化合物(15 mg, 13%)。

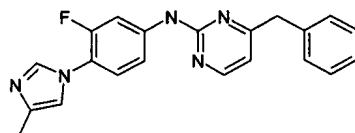
MS ISP (m/e):493.1 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.62 (s, 1H), 7.54 (s,

1H), 7.14 (s, 2H), 6.96 (s, 1 H), 6.87 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.79 (br t, 1H), 4.32-4.16 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 6H)。

實例 48

(4-苯甲基-嘓啶-2-基)-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



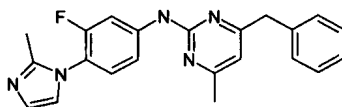
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述程序之方式自 3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (94 mg, 0.49 mmol) 及 4-苯甲基-2-氯-嘓啶 (100 mg, 0.49 mmol) 製備。以淺黃色固體之形式 (50 mg, 29%) 獲得。

MS ISP (m/e): 360.3 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.33 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.025 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

實例 49

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-氟-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述程序之方式自 3-氟-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (87 mg, 0.46 mmol) 及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶 (100 mg, 0.46 mmol) 製備。以淡黃

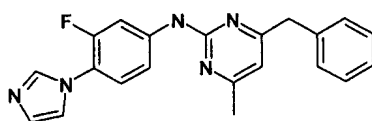
色油狀物 (140 mg, 82%) 形式獲得。

MS ISP (m/e): 374.4 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.00 (dd, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.18 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 50

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(3-氟-4-咪唑-1-基-苯基)-胺



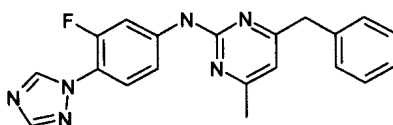
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述程序之方式自 3-氟-4-咪唑-1-基-苯胺 (81 mg, 0.46 mmol) 及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶 (100 mg, 0.46 mmol) 製備。以淡黃色蠟狀物 (40 mg, 24%) 形式獲得。

MS ISP (m/e): 360.4 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.01 (dd, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.27 (m, 10H), 6.54 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

實例 51

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(3-氟-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯基)-胺



標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述程序之方式自 3-

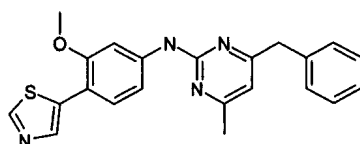
氟-4-[1,2,4]三唑-1-基-苯胺(81.4 mg, 0.46 mmol)及4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶(100 mg, 0.46 mmol)製備。以淡黃色蠟狀物(98 mg, 60%)形式獲得。

MS ISP (m/e):361.0 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.57 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.31 (m, 5H), 7.20 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

實例 52

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(3-甲氧基-4-噻唑-5-基-苯基)-胺



a) 5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-噻唑

在微波瓶中，將2-溴-5-硝基苯甲醚(300 mg, 1.27 mmol)、乙酸鉀(188 mg, 1.90 mmol)及肆(三苯基膦)鉀(0)(74 mg, 0.634 mmol)於4 ml二甲基乙醯胺中之混合物以氫氣吹拂。添加噻唑(459 μL, 6.34 mmol)，將試管密封，且將混合物在微波爐中加熱至160°C歷時1小時。將混合物以乙酸乙酯及水稀釋，將各層分離且將水層以乙酸乙酯萃取。將有機相經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘材料經受使用庚烷/乙酸乙酯(7:3)作為溶離劑之矽膠管柱層析法產生呈黃色固體狀之標題化合物(177 mg, 59%)。熔點125-128°C。

MS ISP (m/e):237.1 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz):δ (ppm)=8.91 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 4.08 (s, 3H),%)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz):δ (ppm)=155.5, 154.7, 148.0, 143.1, 132.0, 128.7, 126.9, 116.42, 106.7, 56.3。

b) 3-甲氧基-4-噻唑-5-基-苯胺

將5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-噻唑(160 mg, 0.68 mmol)及二氯化亞錫(655 mg, 3.39 mmol)於乙醇(10 mL)中之懸浮液在回流溫度下攪拌75分鐘。將黃色溶液在減壓下蒸發且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將此溶液以2 N氫氧化鈉水溶液及鹽水連續洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料以二氯甲烷濕磨，將不溶解材料濾出且將濾液在減壓下蒸發產生呈橙色油狀物之標題化合物(128 mg, 92%)。

MS ISP (m/e):206.9 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.31-6.36 (m, 2H), 3.89 (s, b, 5H)。

c) (4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(3-甲氧基-4-噻唑-5-基-苯基)-胺

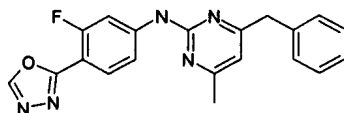
標題化合物係以類似於實例1e)中所述程序之方式自3-甲氧基-4-噻唑-5-基-苯胺(118 mg, 0.57 mmol)及4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶(125 mg, 0.57 mmol)製備。以無色蠟狀物(70 mg, 32%)形式獲得。

MS ISP (m/e): 389.4 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

實例 53

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-(3-氟-4-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-胺



a) 4-(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基胺基)-2-氟-苯甲酸甲酯

標題化合物係以與針對實例 1e) 中所述相同之方式自 4-胺基-2-氟-苯甲酸甲酯 (480 mg, 2.84 mmol) 及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶 (620 mg, 2.84 mmol) 製備。以白色固體形式 (840 mg, 84%) 獲得。熔點 148-151°C。

MS ISP (m/e): 352.4 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.90 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.31 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

b) 4-(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基胺基)-2-氟-苯甲酸醯肼

將 4-(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基胺基)-2-氟-苯甲酸甲酯 (420 mg, 1.20 mmol) 及單水合肼 (1.4 mL, 28.8 mmol) 於乙醇 (9 mL) 中之混合物在 90°C 下攪拌 6 小時。冷卻至 20°C

後，形成白色沈澱物，將其藉由過濾分離產生呈白色固體狀之標題化合物(345 mg, 82%)。熔點 191-193°C。

MS ISP (m/e):352.4 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=10.0 (s, 1H), 9.25 (s 寬峰, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.48 (d, 2H) 7.33 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

c) (4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(3-氟-4-[1,3,4]噁二唑-2-基-苯基)-胺

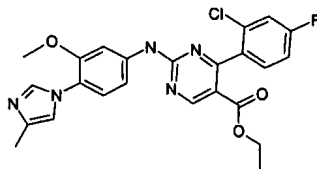
將 4-(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基胺基)-2-氟-苯甲酸鹽肼 (98 mg, 0.28 mmol) 於原甲酸三甲酯 (2.0 ml, 17.9 mmol) 中之懸浮液在微波爐中加熱至 200°C 歷時 2 小時，隨後在 230°C 下加熱 5.5 小時。將混合物在減壓下蒸發且將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇 (95:5 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (60 mg, 60%)。熔點 153-156°C。

MS ISP (m/e):362.3 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.48 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.29 (m, 6H), 6.58 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

實例 54

4-(2-氟-4-氟-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯



a) 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-(2-氯-4-氟-苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯(42 mg, 0.17 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈白色固體狀之粗製標題化合物(51 mg), 其直接用於隨後步驟中。熔點100-101°C。

b) 4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

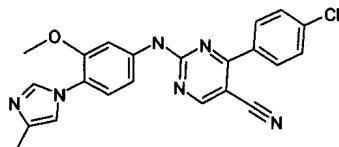
標題化合物係使用類似於實例28b)中所述程序之方式自粗2-(2-氯-4-氟-苯甲醯基)-3-二甲基胺基-丙烯酸乙酯(50 mg, 0.17 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(51 mg, 0.14 mmol)製備。作為黃色固體(14 mg, 21%)獲得。

MS ISP (m/e): 482.2/484.2/483.1 (100/39/27) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.73 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

實例55

4-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲腈

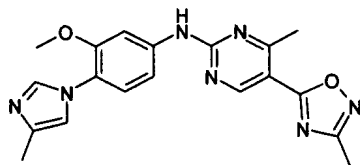


標題化合物係使用類似於實例 28b) 中所述程序之方式自粗 2-(4-氯-苯甲醯基)-3-二甲基胺基-丙烯腈 (50 mg, 0.21 mmol) 及二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (66 mg, 0.18 mmol) 製備。以淺黃色固體之形式 (10 mg, 14%) 獲得。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.75 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H);

實例 56

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-5-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 4-二甲基胺基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-3-烯-2-酮

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式使 1-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丙-2-酮 (224 mg, 1.6 mmol) 與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物 (313 mg), 其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 196.1 $[(M+H)^+]$ 。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-5-(3-甲

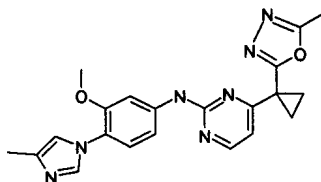
基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-嘧啶-2-基]-胺

標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自粗4-二甲基胺基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-3-烯-2-酮(313 mg, 1.6 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(297 mg, 0.8 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(142 mg, 47%)獲得。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=9.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); MS ISP (m/e): 378.5 $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。

實例57

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-嘧啶-2-基}-胺



a) 1-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-乙酮

將1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-丙-2-酮(312 mg, 2.2 mmol)、1,2-二溴-乙烷(0.25 mL, 2.85 mmol)及碳酸鉀(770 mg, 5.6 mmol)於丙酮(5 mL)中之混合物在60°C下攪拌16小時。將不溶解材料濾出且將濾液以乙酸乙酯(30 mL)稀釋。將溶液以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-100%乙酸乙酯作為溶離

劑之矽膠層析法純化產生呈淺黃色油狀物之標題化合物(75 mg, 20%)。

MS ISP (m/e): 167.3 [(M+H)⁺]。

b) 3-二甲基胺基-1-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-丙烯酮

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式使 1-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-乙酮(75 mg, 0.45 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物(118 mg)，其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 222.3 [(M+H)⁺]。

c) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-嘧啶-2-基}-胺

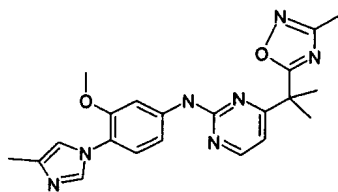
標題化合物係使用類似於實例 39b) 中所述程序之方式自粗 3-二甲基胺基-1-[1-(5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-環丙基]-丙烯酮(118 mg, 約 0.45 mmol)及二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(149 mg, 0.4 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(31 mg, 17%)獲得。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.34 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.76 (m, 2H); MS ISP (m/e): 404.5 [(M+H)⁺]。

實例 58

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-甲基-1-(3-甲

基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-嘧啶-2-基}-胺



a) 3-甲基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮

將碘化甲烷(0.375 ml, 6 mmol)添加至1-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丙-2-酮(0.84 g, 6 mmol)及碳酸鉀(4.15 g, 30 mmol)於乙腈(8 mL)中之混合物中, 且將混合物在20°C下攪拌12小時。將不溶解材料濾出且將濾液以二氯甲烷稀釋。將溶液以1 N鹽酸及鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘油狀物經受矽膠管柱層析法。庚烷/0-20%乙酸乙酯連續溶離, 獲得呈無色油狀物之標題化合物3-甲基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮(181 mg, 18%), R_f 0.4(SiO_2 , 乙酸乙酯/庚烷1:1), MS ISP (m/e): 169.1 $[(M+H)^+]$; 獲得呈無色油狀物之3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮(296 mg, 32%), R_f 0.2(SiO_2 , 乙酸乙酯/庚烷1:1), MS ISP (m/e): 155.1 $[(M+H)^+]$; 及獲得呈無色油狀物之3-羥基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮(204 mg, 20%), R_f 0.1(SiO_2 , 乙酸乙酯/庚烷1:1), MS ISP (m/e): 171.1 $[(M+H)^+]$ 。

b) 1-二甲基胺基-4-甲基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-戊-1-烯-3-酮

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-甲基-3-(3-甲

基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮(101 mg, 0.6 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物(140 mg), 其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 224.4 [(M+H)⁺].

c) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-{4-[1-甲基-1-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙基]-嘓啶-2-基}-胺

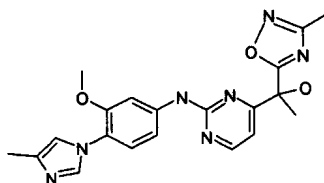
標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自粗1-二甲基胺基-4-甲基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-戊-1-烯-3-酮(140 mg, 0.6 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(186 mg, 0.5 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(31 mg, 13%)獲得。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.42 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.85 (s, 6H); MS ISP (m/e): 406.1 [(M+H)⁺].

獲得作為副產物之2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-異丁醯胺(20 mg, 9%)(參見實例60)。

實例59

1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-1-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙醇



a) 1-二甲基胺基-4-羥基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-戊-

1-烯-3-酮

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使3-羥基-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-丁-2-酮(參見實例58a)(102 mg, 0.6 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色油狀物之粗製標題化合物(138 mg), 其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e): 226.3 [(M+H)⁺].

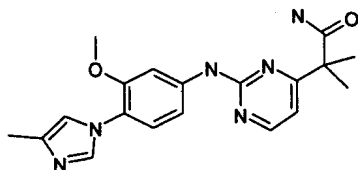
b) 1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-1-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-乙醇

標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自粗1-二甲基胺基-4-甲基-4-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-戊-1-烯-3-酮(138 mg, 0.6 mmol)及二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(185 mg, 0.5 mmol)製備。以淺黃色固體之(32 mg, 16%)形式獲得。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.51 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); MS ISP (m/e): 408.1 [(M+H)⁺].

實例60

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-異丁醯胺



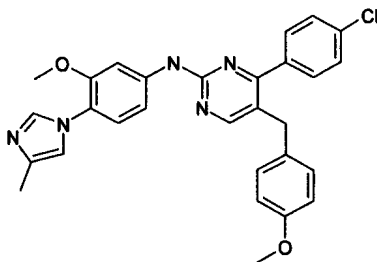
標題化合物係作為實例58之製備的副產物分離(參見實例58c))。以淺黃色固體之形式獲得。

MS ISP (m/e):367.1 [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.45 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.16及5.44 (2 br s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)。

實例61

[4-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯甲基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-丙烯酮

使用類似於實例28a)中所述程序之方式使1-(4-氯-苯基)-3-(4-甲氧基-苯基)-丙-1-酮(137 mg, 0.5 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應產生呈黃色固體狀之粗製標題化合物(172 mg)，其直接用於隨後步驟中。

MS ISP (m/e):330.4 [(M+H)⁺]。

b) 4-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯甲基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例39b)中所述程序之方式自

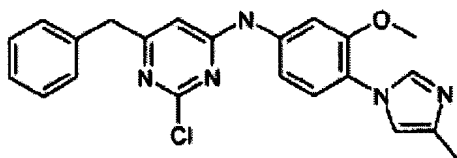
粗 1-(4-氯-苯基)-3-二甲基胺基-2-(4-甲氧基-苯甲基)-丙烯酮 (172 mg, 0.5 mmol) 及 二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (137 mg, 0.37 mmol) 製備。以灰白色固體形式 (38 mg, 20%) 獲得。

MS ISP (m/e): 512.3 [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.32 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 及 7.41 (2 d, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 62

(6-苯甲基-2-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



在氮氣氛下在攪拌下將乙酸鈹 (2.7 mg, 0.012 mmol) 及 2-(二環己基磷基)-聯苯 (8.5 mg, 0.024 mmol) 溶解於二噁烷 (1 mL) 中。攪拌 10 分鐘後，將此溶液添加至 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol)、4-苯甲基-2,6-二氯嘓啶 (71.7 mg, 0.3 mmol) 及碳酸鉀 (829 mg, 6 mmol) 於二噁烷 (1.7 mL) 中之懸浮液中。將反應物加熱至回流歷時 16 小時。冷卻至 20°C 後，將反應物倒至水上且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉

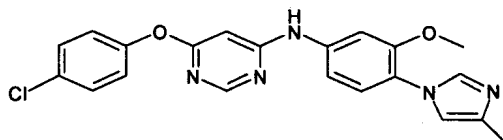
乾燥且將溶劑在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(9.0 mg, 24%)。

MS ISP (m/e): 406.3/408.3 (100/50) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.63 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 63

[6-(4-氯-苯氧基)-嘓啶-4-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-氯-6-(4-氯-苯氧基)-嘓啶

在 20°C 下在氮氣氛下將 4,6-二氯嘓啶(149 mg, 1 mmol)、4-氯苯酚(135 mg, 1.05 mmol)、碳酸鉀(166 mg, 1.2 mmol)及碘化鈉(7.5 mg, 0.05 mmol)在乙腈(3 mL)中攪拌 16 小時。將反應物倒至 1 N 氫氧化鈉水溶液上且將混合物以乙醚萃取。將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且將溶劑在減壓下蒸發。獲得呈淺黃色固體狀之標題化合物(224 mg, 93%)。

MS EI (m/e): 240.1/242.0 (100/55) [M⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, 2H)。

b) [6-(4-氯-苯氧基)-嘧啶-4-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

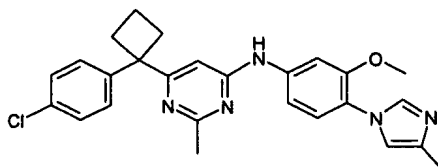
標題化合物係以類似於實例62中所述之方式藉由將反應混合物在微波爐中在200℃下加熱2.5小時自4-氯-6-(4-氯-苯氧基)-嘧啶及3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺製備。獲得18%產率之黃色固體。

MS ISP (m/e): 408.3/410.2 (100/34) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.79 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例64

{6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-甲基-嘧啶-4-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-3-側氧基丙酸甲酯

將氫化鈉(1.86 g於礦物油中之60%分散液, 46.5 mmol)添加至1-[1-(4-氯苯基)環丁基]乙酮(4.18 g, 20.0 mmol)及碳酸二甲酯(8.4 mL, 99.6 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中。在反應混合物回流4小時後, 將其在冰-水浴中激冷且以1 M硫酸氫鈉水溶液(50 mL)逐滴處理。接著, 將目前含有黏稠沈澱物之混合物在乙醚與水之間分溶。將有機相

以飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-10%乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淺黃色油狀物之標題化合物 (4.45 g, 79%)。

b) 6-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2-甲基嘧啶-4-醇

向乙脘鹽酸鹽 (0.617 g, 6.53 mmol) 於甲醇 (10 mL) 中之溶液中添加第三丁醇鉀 (0.80 g, 6.54 mmol)，隨後添加 3-[1-(4-氯苯基)環丁基]-3-側氧基丙酸甲酯 (1.34 g, 5.02 mmol)。將混合物在 20°C 下攪拌 16 小時，接著回流 2 小時。將反應混合物冷卻，以水稀釋，藉由添加 10 mL 10% 氫氧化鈉水溶液使其呈鹼性，且接著以乙醚洗滌。將水相以濃鹽酸酸化，且接著以乙醚萃取。將此醚萃取物以鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下濃縮產生呈固體泡沫體之標題化合物 (1.04 g, 75%)。熔點 130-140°C。

MS ISP (m/e): 275 [(M+H)⁺]。

c) 4-氯-6-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2-甲基嘧啶

向 6-[1-(4-氯苯基)環丁基]-2-甲基嘧啶-4-醇 (1.00 g, 3.65 mmol) 中添加氧氯化磷 (10 mL) 且將混合物回流 1.5 小時。在冷卻至 20°C 後，將反應混合物倒至冰/水 (55 mL) 中。添加二氯甲烷後，將混合物以 32% 氫氧化鈉水溶液中中和。使各層分離且將有機層以 0.1 N 氫氧化鈉溶液及水洗滌，經硫酸鎂乾燥，且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/甲醇 (95:5 v/v) 作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈灰白色固體狀之標題化合物 (0.91 g, 85%)。熔點

96-98°C。

MS ISP (m/e): 293 [(M+H)⁺]。

d) {6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-甲基-嘓啶-4-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

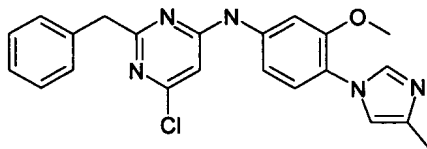
標題化合物係以類似於實例 62 中所述之方式自 4-氯-6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-甲基-嘓啶及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺製備。在矽膠上使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑使粗產物管柱層析之後以 81% 產率以淺黃色固體之形式獲得。

MS ISP (m/e): 460.3/462.2 (100/44) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.57 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.78-2.99 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.79-1.99 (m, 2H)。

實例 65

(2-苯甲基-6-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係以類似於實例 62 中所述之方式自 2-苯甲基-4,6-二氯-嘓啶及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺製備。在矽膠上使用二氯甲烷/甲醇(98:2且接著 95:5 v/v)作為溶離劑使粗產物管柱層析之後以 48% 產率以黃色固體形

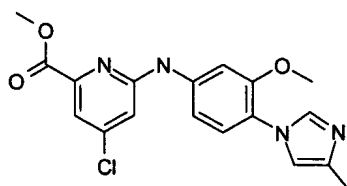
式獲得。

MS ISP (m/e): 406.3/408.4 (100/26) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 10.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.32 (d, 4H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 66

2-氯-6-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-異菸鹼酸甲酯



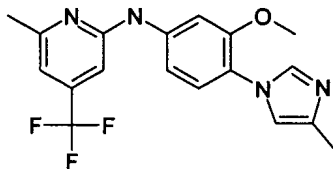
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 2,6-二氯異菸鹼酸甲酯 (64 mg, 0.3 mmol) 及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol) 製備。將反應混合物加熱至回流歷時 16 小時。在矽膠上使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑使粗產物管柱層析之後以黃色固體形式 (40 mg, 36%) 獲得。

MS ISP (m/e): 373.2/375.2 (100/42) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 67

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(6-甲基-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺



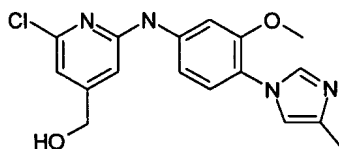
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (59 mg, 0.3 mmol) 及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol) 製備。將反應物加熱至回流歷時 16 小時。在矽膠上使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑使粗反應產物管柱層析之後以淺黃色固體之形式 (75 mg, 69%) 獲得。

MS ISP (m/e): 363.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.63 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 68

{2-氯-6-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-吡啶-4-基}-甲醇



標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 2,6-二氯吡啶-4-甲醇 (53 mg, 0.3 mmol) 及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪

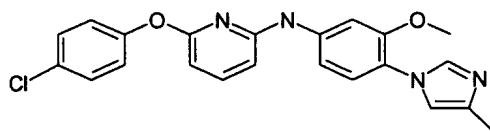
唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.3 mmol)製備。將反應物加熱至回流歷時16小時。在使用二氯甲烷/甲醇(9:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法之後以淺黃色固體之形式(25 mg, 24%)獲得。

MS ISP (m/e):345.2/347.1 (100/39) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=9.57 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 69

[6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2-氯-6-(4-氯-苯氧基)-嘧啶

標題化合物係以類似於實例10a)中所述之方式自4,6-二氯嘧啶(149 mg, 1.0 mmol)及4-氯苯酚(129 mg, 1.05 mmol)製備。以淺黃色固體之形式(224 mg, 93%)獲得。

MS EI (m/e):240.1/242.0 (100/55) [M⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=8.66 (s, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, 2H)。

b) [6-(4-氯-苯氧基)-吡啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

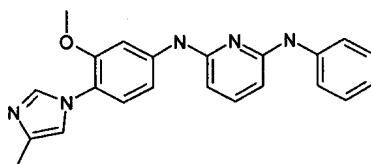
標題化合物係以類似於實例 1e) 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol) 及 4-氯-6-(4-氯-苯氧基)-嘓啶 (90 mg, 0.3 mmol) 製備。將反應物在微波爐中加熱至 200°C 歷時 1 小時。在矽膠上使用二氯甲烷/甲醇 (9:1 v/v) 作為溶離劑使粗反應產物層析之後以黃色固體形式 (48 mg, 39%) 獲得。

MS ISP (m/e): 407.2/409.3 (100/31) [(M+H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.37 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 70

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-苯基-嘓啶-2,6-二胺



a) (6-氯-嘓啶-2-基)-苯基-胺

將乙酸鈣(II) (303 mg; 1.35 mmol) 及外消旋-2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘 (842 mg; 1.35 mmol) 於甲苯 (10 mL) 中之混合物在氫氣下在 20°C 下攪拌 10 分鐘，且接著添加至 2,6-二氯苯胺 (2.0 g; 13.5 mmol)、苯胺 (1.51 g; 16.2 mmol) 及碳酸鉀 (37.4 g; 270 mmol) 於 140 mL 甲苯中之混合物中。將反應混合物加熱至回流歷時 16 小時。將所得懸浮液冷卻，

過濾且將濾液在減壓下濃縮。在矽膠上使用庚烷/乙酸乙酯(4:1 v/v)作為溶離劑使殘餘物管柱層析產生呈橙色油狀物之標題化合物(1.5 g, 54%)。

MS ISP (m/e): 205.1 (100)/ 207.1 (30) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.50-7.25 (m, 5H), 7.13 (t, 1H), 6.74 (dd, 2H), 6.58 (s 寬峰, 1H)。

b) N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-苯基-吡啶-2,6-二胺

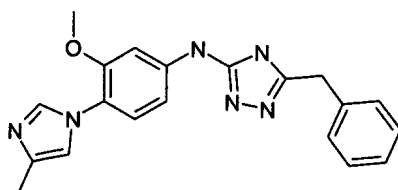
將乙酸鈹(II)(4 mg; 0.02 mmol)及(2-聯苯)二環己基膦(14 mg; 0.04 mmol)於二噁烷(5 mL)中之混合物在氫氣下在20°C下攪拌10分鐘。添加(6-氯-吡啶-2-基)-苯基-胺(100 mg; 0.5 mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(99 mg; 0.5 mmol)及碳酸鉀(1.35 g; 10 mmol)且將混合物在氫氣下回流3小時。藉由添加水使反應中止之後，將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥，在減壓下濃縮。將粗產物藉由使用二氯甲烷/0-20%甲醇作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(42 mg, 23%)。

MS ISP (m/e): 372.2 (100) [(M+H)⁺]。

NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.06 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.23 (t, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.27 (dd, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 71

(5-苯甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(4-異硫氰氧基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑

將 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (203 mg, 1 mmol) 及 1,1'-硫羰基二-2(1H)-吡啶酮 (263 mg, 1.1 mmol) 於二氯甲烷 (10 mL) 中之溶液在 20°C 下攪拌 16 小時產生橙色溶液。將溶液在減壓下濃縮至其 1/4 體積且經受使用二氯甲烷/甲醇 (95:5 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法產生呈黃色油狀物之標題化合物 (230 mg, 94%)，其在靜置時固化。

MS ISP (m/e): 246.3 (100) [(M+H)⁺].

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.91-6.86 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-硫脲

將 1-(4-異硫氰氧基-2-甲氧基-苯基)-4-甲基-1H-咪唑 (227 mg, 0.93 mmol) 溶解於四氫呋喃 (2.3 mL) 中。在 0°C 下在攪拌下，使氨氣鼓泡通過溶液歷時 5 分鐘。沈澱出固體。將懸浮液在 20°C 下攪拌 16 小時。使溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物以乙醚攪拌 30 分鐘。將固體濾出且乾燥產生呈淺黃色固體狀之標題化合物 (170 mg, 70%)。

MS ISP (m/e):263.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=9.84 (s, 1H), 7.90-7.20 (br s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

c) (5-苯甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

將[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-硫脲(400 mg, 1.52 mmol)於丙酮(25 ml)中之溶液以碘化甲烷(0.14 ml, 2.29 mmol)處理且在20℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮且將粗S-甲基-異硫脲再溶解於乙醇(25 ml)中。添加苯基乙酸醯肼(252 mg, 1.52 mmol)且將混合物在氫氣下回流16小時。冷卻至20℃之後，添加2 N氫氧化鈉溶液(5 ml)且將混合物回流2小時。冷卻至20℃後，藉由小心添加1 N鹽酸水溶液使混合物達到pH 7且接著以乙酸乙酯萃取。將有機相經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生黏稠半固體，將其在乙醚(3 mL)中濕磨。過濾產生呈淺灰色固體狀之標題化合物(146 mg, 27%)。

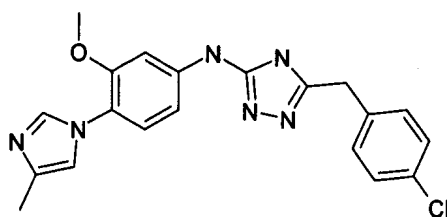
MS ISP (m/e):361.5 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=13.5 (br s, 1H), 9.31 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.12 (qa, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 72

[5-(4-氯-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲

基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



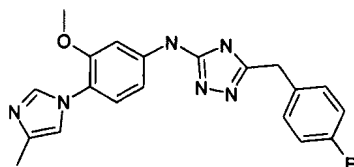
標題化合物係類似於實例 71c) 以 [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-硫脲 (150 mg, 0.57 mmol) 及 (4-氯-苯基)-乙酸鹽肼 (116 mg, 0.57 mmol) 開始製備。在胺基改質型矽膠 (Merck HPTLC Silica Gel 60 NH₂F254S) 上使用乙酸乙酯作為溶離劑使粗反應產物層析之後以微褐色固體形式 (36 mg, 16%) 獲得。

MS ISN (m/e): 393.3 (100) [(M-H)⁺].

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13.2 (極寬 s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.30 (qa, 4H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 73

[5-(4-氯-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係類似於實例 71c) 以 [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-硫脲 (200 mg, 0.76 mmol) 及 (4-氯-苯基)-乙

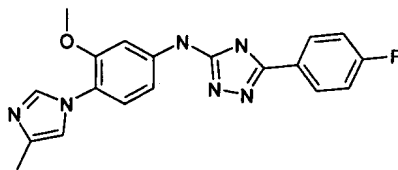
酸醯肼(141 mg, 0.76 mmol)開始製備。以淺灰色固體形式(21 mg, 7%)獲得。

MS ISP (m/e): 379.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13.1 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 74

[5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



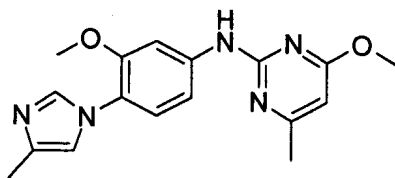
標題化合物係類似於實例 71c) 以 [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-硫脲(250 mg, 0.95 mmol) 及 4-氟-苯醯肼(162 mg, 0.95 mmol) 開始製備。以微褐色固體形式(41 mg, 12%)獲得。

MS ISP (m/e): 365.1 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 13.85 (br s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.01 (t, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.50-7.25 (m, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 75

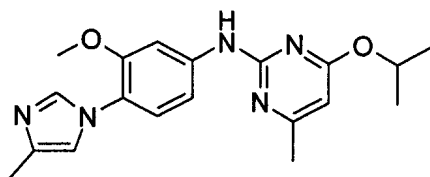
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲氧基-6-甲基-嘓啶-2-基)-胺



將(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(99 mg, 0.3 mmol)及甲醇鈉(25 mg, 0.45 mmol)於甲醇(3 mL)中之混合物在微波爐中加熱至160°C歷時30分鐘。將反應混合物在減壓下濃縮且使殘餘物在乙酸乙酯與水之間分溶。將水層以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用乙腈/水(0.1%甲酸)之逆相製備型HPLC純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(30 mg, 31%)。MS ISP (m/e):326.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.80 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 76

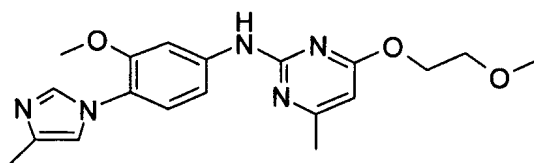
(4-異丙氧基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



在加熱及攪拌下在氮氣氛下將鈉(10 mg, 0.45 mmol)溶解於異丙醇(1 mL)中。添加(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(99 mg, 0.3 mmol)且將懸浮液加熱至回流隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化。將含有產物之溶離份藉由使用乙腈/水(0.1%甲酸)之逆相製備型HPLC純化產生呈灰白色固體狀之標題化合物(25 mg, 24%)。MS ISP (m/e):354.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.73 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.36 (七重峰, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

實例 77

[4-(2-甲氧基-乙氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

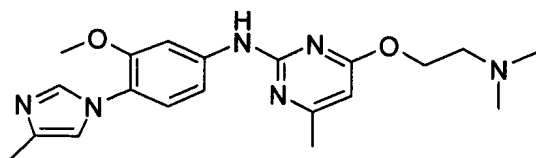


在氮氣氛下將鈉(10 mg, 0.45 mmol)溶解於2-甲氧基乙醇(0.95 mL)中。添加(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(99 mg, 0.3 mmol)且將懸

浮液加熱至100℃歷時2小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(41 mg, 37%)。MS ISP (m/e):370.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.74 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.51 (dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (dd, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 78

[4-(2-二甲基胺基-乙氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

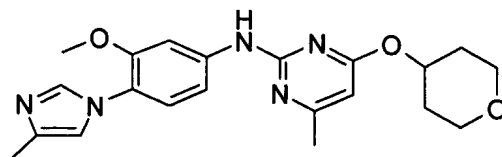


在氮氣氛下將鈉(10 mg, 0.45 mmol)溶解於2-二甲基胺基乙醇(0.92 mL)中。添加(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(99 mg, 0.3 mmol)且將懸浮液加熱至100℃歷時2小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇/飽和氨水溶液(19:1:0.2 v/v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈褐色黏稠

油狀物之標題化合物(37 mg, 33%)。MS ISP (m/e):383.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.45 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。

實例 79

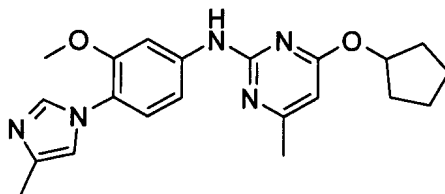
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(四氫-哌喃-4-基氧基)-嘧啶-2-基]-胺



在攪拌及加熱下(100°C 歷時3小時)在氮氣氛下將鈉(10 mg, 0.45 mmol)溶解於四氫-4H-哌喃-4-醇(0.99 mL)中。添加(4-氯-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(99 mg, 0.3 mmol)且將懸浮液加熱至100°C 歷時2小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用乙腈/水(0.1%甲酸)之逆相製備型HPLC純化產生呈白色固體狀之標題化合物(13 mg, 11%)。MS ISP (m/e):396.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.84 (m, 2H)。

實例 80

(4-環戊氧基-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2-氯-4-環戊氧基-6-甲基-嘓啉及4-氯-2-環戊氧基-6-甲基-嘓啉

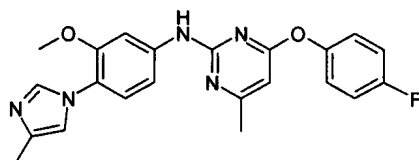
在氮氣氛下向環戊醇(86 mg, 1.0 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(126 mg, 1.1 mmol)。向此溶液中添加2,4-二氯-6-甲基嘓啉(166 mg, 1.0 mmol)且將反應物攪拌3小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯(9:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈無色油狀物之作為區位異構物之1:1混合物的標題化合物(116 mg, 55%)。MS ISP (m/e): 213.1/215.5 (14/3) [(M+H)⁺], 145.0/147.0 (100/41) [(M-環戊烯+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.45 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.58-2.04 (m, 16H)。

b) (4-環戊氧基-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

將乙酸鈹(7.1 mg, 0.03 mmol)及2-(二環己基膦基)-聯苯(23.1 mg, 0.64 mmol)溶解於二噁烷(3.6 mL)中且攪拌10分鐘。添加第三丁醇鈉(59 mg, 0.6 mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(81 mg, 0.4 mmol)及2-氯-4-環戊氧基-6-甲基-嘧啶與4-氯-2-環戊氧基-6-甲基-嘧啶之1:1混合物(94 mg, 0.44 mmol)且將反應物在微波爐中加熱至200℃歷時30分鐘。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈白色固體狀之標題化合物(56 mg, 37%)。MS ISP (m/e):380.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.75-2.00 (m, 6H), 1.60-1.68 (m, 2H)。

實例 81

[4-(4-氯-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2-氯-4-(4-氯-苯氧基)-6-甲基-嘧啶

將4-氯苯酚(103 mg, 0.92 mmol)及第三丁醇鉀(113

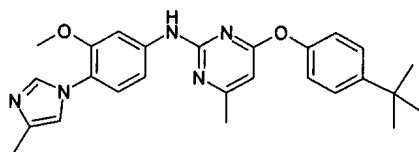
mg, 1.0 mmol)溶解於7 mL四氫呋喃中。添加2,4-二氯-6-甲基嘧啶(150 mg, 0.92 mmol)且將混合物在20℃下攪拌隔夜。添加水且將混合物以乙醚萃取。在矽膠上使用庚烷/乙酸乙酯作為溶離劑使粗反應產物層析產生呈略黃色固體狀之標題化合物(150 mg, 68%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.50-7.40 (m, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)。

b) [4-(4-氯-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

將乙酸鈣(7 mg, 0.03 mmol)及2-(二環己基膦基)聯苯(22 mg, 0.06 mmol)溶解於2.5 mL二噁烷中且在20℃下在氬氣下攪拌10分鐘。添加第三丁醇鈉(57 mg, 0.59 mmol)，隨後添加3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(80 mg, 0.39 mmol)及2-氯-4-(4-氯-苯氧基)-6-甲基-嘧啶(115 mg, 0.48 mmol)。將所得混合物在微波爐中在200℃下加熱20分鐘。添加二氯甲烷，濾出不溶解材料且將所得溶液藉由使用乙酸乙酯作為溶劑之矽膠層析法純化。標題化合物係作為黃色固體分離(50 mg, 31%)。MS ISP (m/e):406.3 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.91 (dxd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例82

[4-(4-第三丁基-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-(4-第三丁基-苯氧基)-2-氯-6-甲基-嘧啶

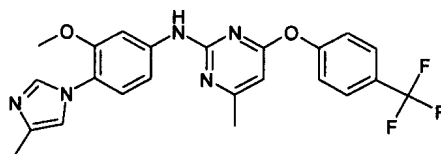
類似於實例 81a) 自 4-第三丁基苯酚及 2,4-二氯-6-甲基嘧啶以 51% 之產率製備。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.54 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

b) [4-(4-第三丁基-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例 81b) 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 4-(4-第三丁基-苯氧基)-2-氯-6-甲基-嘧啶以 39% 之產率製備。MS ISP (m/e): 444.3 (100) [(M+H)⁺]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.91 (dxd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。

實例 83

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶

類似於實例 81a) 自 4-三氟甲基苯酚及 2,4-二氯-6-甲基嘧啶

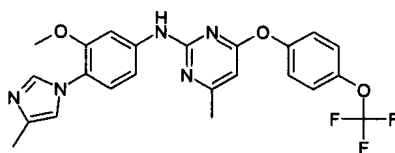
啖以56%之產率製備。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.70 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

類似於實例81b)自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及2-氯-4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶以29%之產率製備。MS ISP (m/e):456.2 (100) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.70 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (s寬峰, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (s寬峰, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.37 (dxd, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例84

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶

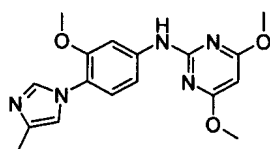
類似於實例81a)自4-三氟甲氧基苯酚及2,4-二氯-6-甲基嘧啶以60%之產率製備。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.28 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.50 (s, 3H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

類似於實例 81b) 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-氯-4-甲基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-嘓啶以 13% 之產率製備。MS ISP (m/e): 472.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.44 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 5H), 7.01 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

實例 85

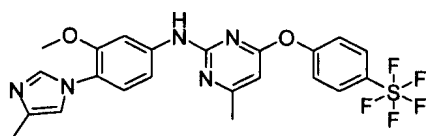
(4,6-二甲氧基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



類似於實例 81b) 使用碳酸鉀作為鹼自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-氯-4,6-二甲氧基嘓啶製備。標題化合物係以 52% 之產率分離。MS ISP (m/e): 342.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.70-7.55 (m 寬峰, 2H), 7.35-7.20 (m 寬峰, 3H), 7.04 (s 寬峰, 1H), 3.92 (s 寬峰, 6H), 3.81 (s 寬峰, 3H), 2.14 (s 寬峰, 3H)。

實例 86

[4-(4-五氟硫基-苯氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-(4-五氟硫基-苯氧基)-嘓啶

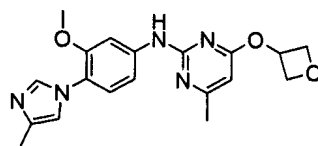
類似於實例 81a) 自 4-五氟硫基苯酚及 2,4-二氯-6-甲基嘓啶以 55% 之產率製備。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.83 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.73 (s, 1H), 2.53 (s, 3H)。

b) [4-(4-五氟硫基-苯氧基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例 81b) 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-氯-4-甲基-6-(4-五氟硫基-苯氧基)-嘓啶以 23% 之產率製備。MS ISP (m/e): 514.2 (100) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.82 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (dxd, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 87

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-嘓啶-2-基]-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-嘓啶

將氧雜環丁烷-3-醇 (173 mg, 2.34 mmol) 於 5 mL 四氫呋喃中之溶液以第三丁醇鉀 (288 mg, 2.57 mmol) 處理且在 20°C 下攪拌 10 分鐘。添加 2,4-二氯-6-甲基嘓啶 (381 mg,

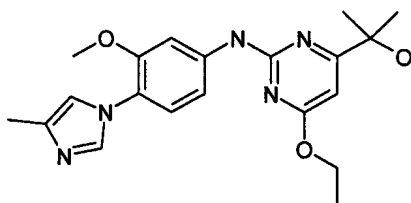
2.34 mmol)且將所得混合物在20℃下攪拌2小時。添加水且以乙酸乙酯萃取，隨後使用庚烷/乙酸乙酯7:3 v/v作為溶劑進行矽膠層析產生呈微黃色泡沫體之標題化合物(206 mg, 44%)。MS ISP (m/e):201.2 (33) [(M+H)⁺]。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-嘧啶-2-基]-胺

類似於實例81b)使用碳酸鉀作為鹼自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及2-氯-4-甲基-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)-嘧啶製備。標題化合物係以27%之產率分離。MS ISP (m/e):368.1 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=9.62 (s寬峰, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.41 (dxd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.65 (m, 1H), 4.90 (t, 2H), 4.58 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例88

2-{6-乙氧基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-甲酸乙酯

將2,4-二氯嘧啶-6-甲酸甲酯(2.07 g, 10.0 mmol)及第三丁醇鉀(1.12 g, 10.0 mmol)於乙醇(50 mL)中之混合物在60℃下攪拌4小時。將混合物冷卻，將不溶解材料藉由過

濾移除，且將濾液在減壓下蒸發。使油性殘餘物在乙酸乙酯與鹽水之間分溶，且將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈無色油狀物之粗製標題化合物(0.98 g, 43%)。

MS ISP (m/e):231.1 [(M+H)⁺]。

b) 2-(2-氯-6-乙氧基-嘓啶-4-基)-丙-2-醇

在0℃下經2分鐘向2-氯-6-乙氧基-嘓啶-4-甲酸乙酯(460 mg, 2.0 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加甲基氯化鎂於四氫呋喃中之3 M溶液(1.67 mL, 5.0 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘且隨後在20℃下攪拌1.5小時。將混合物倒至飽和碳酸鈉溶液(10 mL)上且將產物以乙酸乙酯(40 mL)萃取。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-15%乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈無色油狀物之標題化合物(223 mg, 53%)。MS ISP (m/e):217.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=6.72 (s, 1H), 4.52 (q, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.57 (s, 6H), 1.43 (t, 3H)。

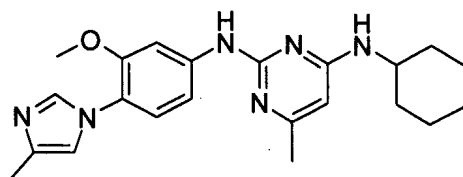
c) 2-{6-乙氧基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇

將3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(102 mg, 0.5 mmol)、2-(2-氯-6-乙氧基-嘓啶-4-基)-丙-2-醇(108 mg, 0.5 mmol)及1 N鹽酸水溶液(0.025 mL)於乙醇(0.8 mL)中之溶液在密封試管中在微波爐中加熱至170℃歷時45分鐘。將混合物冷卻，以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且接著以水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓

下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10%乙醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈黃色泡沫體之標題化合物 (20 mg, 10%)。MS ISP (m/e):384.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.20, 7.78, 7.75及 7.63 (4 d, 4 x 2H), 7.31 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例 89

N4-環己基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘓啶-2,4-二胺

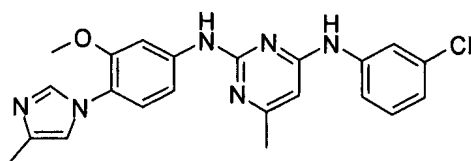


將(4-氯-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(66 mg, 0.2 mmol)及環己胺(60 mg, 0.6 mmol)於N-甲基吡咯啶酮(2 mL)中之溶液在微波爐中加熱至200℃歷時30分鐘。添加額外環己胺(60 mg, 0.6 mmol)且將反應物在微波爐中加熱至200℃歷時30分鐘。將反應混合物倒至水上且將沈澱物濾出，以水洗滌，溶解於1 N 氫氧化鈉水溶液中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以水洗滌，以鹽水洗滌一次，經硫酸鈉乾燥，過濾且將溶劑在減壓下蒸發產生呈淡褐色固體狀之標題化合物(64 mg, 82%)。MS ISP (m/e):393.4 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.60 (br s, 2H), 7.13 (s, 2H),

6.92 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (br d, 2H), 1.60-1.82 (m, 4H), 1.18-1.45 (m, 4H)。

實例 90

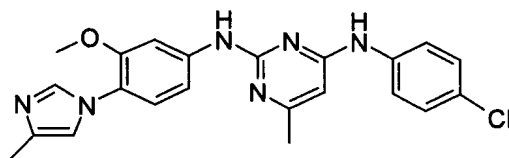
N4-(3-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺



將乙酸鈣 (5.4 mg, 0.024 mmol) 及 2-(二環己基膦基)-聯苯 (17.0 mg, 0.048 mmol) 溶解於二噁烷 (2.7 mL) 中且在 20°C 下攪拌 10 分鐘。添加第三丁醇鈉 (44 mg, 0.45 mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (99 mg, 0.3 mmol) 及 3-氯苯胺 (43 mg, 0.33 mmol) 且將反應物在微波爐中加熱至 200°C 歷時 30 分鐘。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物 (34 mg, 27%)。MS ISP (m/e): 421.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.47 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18-7.68 (m, 10 H), 7.02 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 91

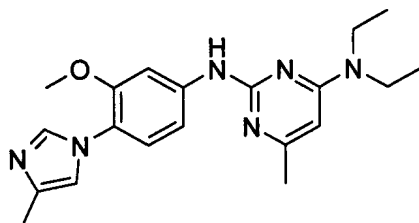
N4-(4-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺



標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (99 mg, 0.3 mmol) 及 4-氯苯胺 (43 mg, 0.33 mmol) 製備。其係以淡黃色固體形式以 30% 產率獲得。MS ISP (m/e): 421.1/423.2 (100/30) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.43 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 92

N4,N4-二乙基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺



a) (2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-二乙基-胺

在 20°C 下在攪拌下向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (166 mg, 1.0 mmol) 於四氫呋喃 (5 mL) 中之溶液中添加二乙胺 (88 mg, 1.2 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌 3 小時。添加額外二乙

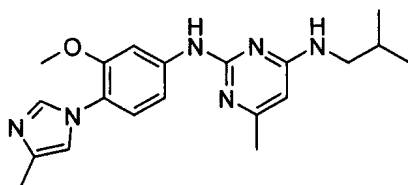
胺(44 mg, 0.6 mmol)且將反應物在20℃下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯(9:1至7:3 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色黏稠物之標題化合物(90 mg, 45%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=6.11 (s, 1H), 3.49 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (t, 6H)。

b) N4,N4-二乙基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘓啶-2,4-二胺

標題化合物係以類似於實例90中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(67 mg, 0.33 mmol)及(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-二乙基-胺(67 mg, 0.33 mmol)製備。其係作為淡黃色黏稠油狀物以65%產率獲得。MS ISP (m/e):367.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.15 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (br q, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.13 (t, 6H)。

實例93

N4-異丁基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘓啶-2,4-二胺



a) (2-氯-6-甲基-嘓啉-4-基)-異丁基-胺

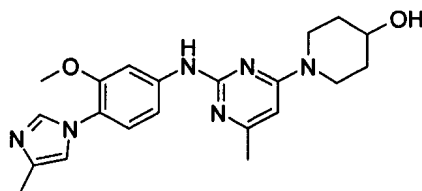
在0℃下在攪拌下向2,4-二氯-6-甲基嘓啉(998 mg, 6.0 mmol)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加異丁胺(895 mg, 12.0 mmol)且將反應物在0℃下攪拌6小時且在20℃下攪拌2小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於1 N氫氧化鈉水溶液中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯(9:1至7:3 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈白色晶體之標題化合物(655 mg, 55%)。MS ISP (m/e):200.2/202.2 (100/32) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz, 旋轉異構體):δ (ppm)=7.75 (br s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 2.90-3.12 (br m, 2H), 2.12-2.22 (br s, 3H), 1.79 (七重峰, 1H), 0.88 (d, 6H)。

b) N4-異丁基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘓啉-2,4-二胺

標題化合物係以類似於實例90中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.30 mmol)及(2-氯-6-甲基-嘓啉-4-基)-異丁基-胺(66 mg, 0.33 mmol)製備。其係以89%之產率以黃色固體形式獲得。MS ISP (m/e):367.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=9.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.74 (七重峰, 1H), 0.91 (d, 6H)。

實例 94

1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-哌啶-4-醇



a) 1-(2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-哌啶-4-醇

在攪拌下向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (998 mg, 6.0 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (853 mg, 6.6 mmol) 及 4-羥基哌啶 (681 mg, 6.6 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙醚萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (1:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈白色晶體之標題化合物 (779 mg, 57%)。MS ISP (m/e): 228.2/230.2 (100/35) [(M+H)⁺]。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.73 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 3.95 (br m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.33 (m, 2H)。

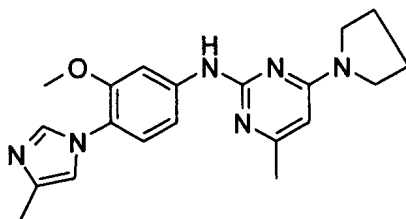
b) 1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-哌啶-4-醇

標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (41 mg, 0.20 mmol) 及 1-(2-

氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-哌啶-4-醇 (50 mg, 0.22 mmol) 製備。其係以淡褐色固體形式以 82% 產率獲得。MS ISP (m/e): 395.2 (100) [(M+H)⁺]; ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.03 (br m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.32 (m, 2H)。

實例 95

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘓啶-2-基)-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘓啶

在攪拌下向 2,4-二氯-6-甲基嘓啶 (998 mg, 6.0 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (853 mg, 6.6 mmol) 及 吡咯啶 (469 mg, 6.6 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (9:1 至 7:3 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈白色晶體之標題化合物 (694 mg, 58%)。MS ISP (m/e): 198.1/200.1 (100/40) [(M+H)⁺]. ¹H

NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=6.35 (s, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.94 (m, 4H)。

此外獲得呈無色油狀物之4-氯-2-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘧啶(89 mg, 8%)。MS ISP (m/e):198.1/200.1 (100/39) [(M+H)⁺]。

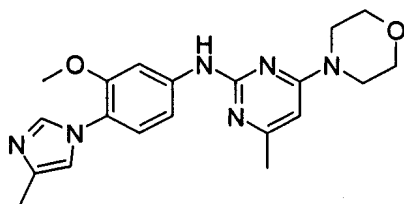
¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=6.58 (s, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 4H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

標題化合物係以類似於實例90中所述之方式自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.30 mmol)及2-氯-4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘧啶(65 mg, 0.33 mmol)製備。其係以淡褐色固體形式以91%產率獲得。MS ISP (m/e):365.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (br m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (br m, 4H)。

實例96

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-嘧啶-2-基)-胺



a) 4-(2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-嗎啉

在 0°C 下在攪拌下向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (998 mg, 6.0 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (853 mg, 6.6 mmol) 及嗎啉 (627 mg, 6.6 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (7:3 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈白色晶體之標題化合物 (893 mg, 70%)。MS ISP (m/e): 214.1/216.2 (100/34) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.73 (s, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

此外獲得呈白色晶體之 4-(2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-嗎啉 (304 mg, 24%)。MS ISP (m/e): 214.2/216.2 (100/39) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.68 (s, 1H), 3.65 (m, 8H), 2.28 (s, 3H)。

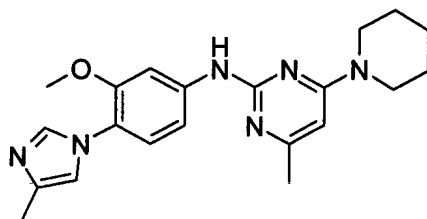
b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-嗎啉-4-基-嘧啶-2-基)-胺

標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.30 mmol) 及 4-(2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-嗎啉 (71 mg, 0.33 mmol) 製備。將粗產物藉由以乙醚攪拌來純化。其係以淡褐色固體形式以 87% 產率獲得。MS ISP (m/e): 381.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.27 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.21

(s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.57 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 97

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺



a) 2-氯-4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶

在攪拌下向 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (998 mg, 6.0 mmol) 於四氫呋喃 (30 mL) 中之溶液中添加 N,N-二異丙基乙胺 (853 mg, 6.6 mmol) 及哌啶 (613 mg, 6.6 mmol) 且將反應物在 20°C 下攪拌隔夜。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物溶於水中且以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 (9:1 至 7:3 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淡黃色晶體之標題化合物 (678 mg, 53%)。MS ISP (m/e): 212.1/214.3 (100/40) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.70 (s, 1H), 3.58 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, 4H)。

此外獲得呈無色油狀物之 4-氯-2-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶 (220 mg, 17%)。MS ISP (m/e): 212.1/214.1 (100/73) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.57 (s,

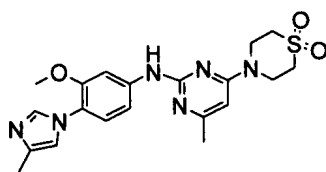
1H), 3.70 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.50 (m, 4H)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.30 mmol) 及 2-氯-4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶 (70 mg, 0.33 mmol) 製備。將粗產物藉由以乙醚攪拌來純化。其係以淡褐色固體形式以 78% 產率獲得。MS ISP (m/e): 379.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)。

實例 98

[4-(1,1-二側氧基-6-硫代嗎啉-4-基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-(2-氯-6-甲基-嘧啶-4-基)-硫代嗎啉 1,1-二氧化物

將 2,4-二氯-6-甲基嘧啶 (579 mg, 3.55 mmol)、硫代嗎啉-1,1-二氧化物 (480 mg, 3.55 mmol) 及三乙胺 (0.99 mL, 7.10 mmol) 於 7 mL 異丙醇中之混合物回流隔夜。添加水且將區位異構體之混合物以乙酸乙酯萃取。在 Si-NH₂ 凝膠

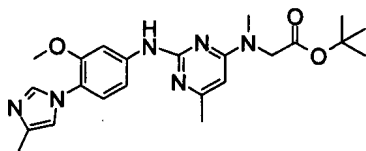
(Isolute)上使用環己烷/乙酸乙酯(梯度30至60%乙酸乙酯)進行層析產生呈無色固體狀之標題化合物(364 mg, 39%)。MS ISP (m/e):201.2 (33) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=6.39 (s, 1H), 4.20 (t寬峰, 4H), 3.08 (t寬峰, 4H), 2.41 (s, 3H)。

b) [4-(1,1-二側氧基-6-硫代嗎啉-4-基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例81b)使用碳酸鉀作為鹼自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及4-(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-硫代嗎啉1,1-二氧化物製備。標題化合物係以略黃色固體形式以82%之產率分離。MS ISP (m/e):429.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.62 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (dxd, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.18 (t寬峰, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (t寬峰, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

實例99

({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-基}-甲基-胺基)-乙酸第三丁酯



a) [(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-甲基-胺基]-乙酸第三丁酯

類似於實例98a)使用2,4-二氯-6-甲基嘓啶及肌胺酸第三丁酯鹽酸鹽製備。標題化合物係以略黃色固體形式以52%

之產率分離。MS ISP (m/e):272.2及274.0 (25及10) [(M+H)⁺]。

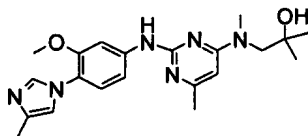
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=6.23 (s寬峰, 1H), 4.21 (s寬峰, 2H), 3.10 (s寬峰, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

b) ({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-基}-甲基-胺基)-乙酸第三丁酯

類似於實例81b)使用碳酸鉀作為鹼自3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及[(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-甲基-胺基]-乙酸第三丁酯製備。標題化合物係以略黃色泡沫體形式以79%之產率分離。MS ISP (m/e):439.3 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.65 (s寬峰, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05-6.95 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.12 (s寬峰, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

實例100

1-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-基}-甲基-胺基)-2-甲基-丙-2-醇



a) [(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-甲基-胺基]-乙酸苯甲酯

類似於實例98a)使用2,4-二氯-6-甲基嘓啶及肌胺酸苯甲酯鹽酸鹽製備。標題化合物係以略黃色油狀物形式以62%之產率分離。MS ISP (m/e):306.1及308.2 (100及38) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=7.40-7.35 (m, 5H),

6.23 (s 寬峰, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.39 (s 寬峰, 2H), 3.11 (s 寬峰, 3H), 2.36 (s, 3H)。

b) ({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啉-4-基}-甲基-胺基)-乙酸苯甲酯

類似於實例 81b) 使用碳酸鉀作為鹼自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 [(2-氯-6-甲基-嘓啉-4-基)-甲基-胺基]-乙酸苯甲酯製備。標題化合物係以無色固體形式以 56% 之產率分離。MS ISP (m/e): 473.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.58 (s, 1H), 7.54 (s 寬峰, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.89 (s 寬峰, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.39 (s 寬峰, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

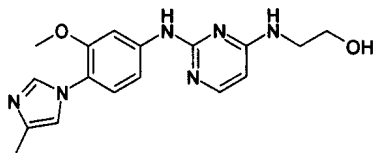
c) 1-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啉-4-基}-甲基-胺基)-2-甲基-丙-2-醇

將 ({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啉-4-基}-甲基-胺基)-乙酸苯甲酯 (32 mg, 0.07 mmol) 於 2 mL 四氫呋喃中之溶液在冰浴中冷卻且以甲基氯化鎂於四氫呋喃中之 3 M 溶液 (0.15 mL, 1.5 mmol) 處理。將混合物在冰浴中攪拌 10 分鐘且在 20°C 下再攪拌 2 小時。水解且以乙酸乙酯萃取產生呈微黃色黏稠膠狀物之標題化合物 (27 mg, 100%)。MS ISP (m/e): 397.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30-7.10 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 3.834 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.29

(s, 3H), 1.25 (s, 6H)。

實例 101

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}-乙醇



a) 2-(2-氯-嘧啶-4-基胺基)-乙醇

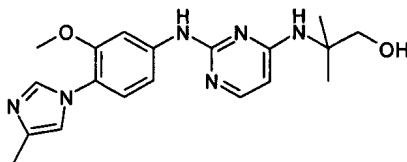
類似於實例 98a)，使用 2,4-二氯-嘧啶及乙醇胺製備。標題化合物係以無色固體形式以 16% 之產率分離。MS ISP (m/e): 174.3 及 172.1 (100 及 40) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 7.90 (s 寬峰, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 3.52 (qa, 2H), 3.26 (qa 寬峰, 2H)。

b) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}-乙醇

類似於實例 81b) 使用碳酸鉀作為鹼自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-(2-氯-嘧啶-4-基胺基)-乙醇製備。標題化合物係作為略橙色固體以 23% 之產率分離。MS ISP (m/e): 341.2 (100) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (DMSO- D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 9.14 (s, 1H), 7.91 (s 寬峰, 1H), 7.82 (d 寬峰, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (d 寬峰, 1H), 7.25 (s 寬峰, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.74 (t, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (qa, 2H), 3.50-3.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。

實例 102

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基
胺基}-2-甲基-丙-1-醇



a) 2-(2-氯-嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-丙-1-醇

類似於實例 98a)，使用 2,4-二氯-嘧啶及 2-胺基-2-甲基丙-1-醇製備。標題化合物係以微黃色固體形式以 19% 之產率分離。MS ISP (m/e): 200.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7.84 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.53 (d, 2H), 1.29 (s, 6H)。

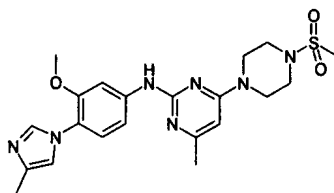
b) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基胺基}-2-甲基-丙-1-醇

類似於實例 81b) 使用碳酸鉀作為鹼自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-(2-氯-嘧啶-4-基胺基)-2-甲基-丙-1-醇製備。標題化合物係以略橙色固體形式以 62% 之產率分離。MS ISP (m/e): 369.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 7.91 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.88 (d, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。

實例 103

[4-(4-甲氧基-嘧啶-1-基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基

基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) 4-氯-2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-6-甲基-嘓啶

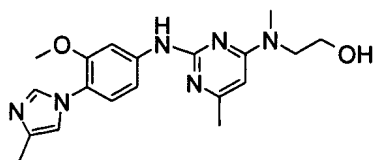
類似於實例 98a) 使用 2,4-二氯-6-甲基嘓啶及 1-甲烷磺醯基-哌嗪製備。標題化合物係以黃色固體形式以 41% 之產率分離。MS ISP (m/e): 291.1 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 6.81 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.20-3.15 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

b) [4-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例 81b) 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 4-氯-2-(4-甲烷磺醯基-哌嗪-1-基)-6-甲基-嘓啶製備。標題化合物係以微黃色固體形式以 4% 之產率分離。MS ISP (m/e): 458.3 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.19 (t, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 104

2-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-基}-甲基-胺基)-乙醇



a) 2-[(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-甲基-胺基]-乙醇

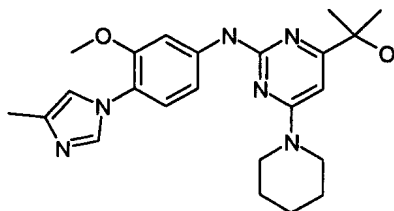
類似於實例 98a) 使用 2,4-二氯-6-甲基嘓啶及 2-(甲基胺基)乙醇製備。標題化合物係以微黃色油狀物形式以 61% 之產率分離。MS ISP (m/e): 202.2 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.22 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (s 極寬峰, 1H), 2.34 (s, 3H)。

b) 2-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-基}-甲基-胺基)-乙醇

類似於實例 81b) 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2-[(2-氯-6-甲基-嘓啶-4-基)-甲基-胺基]-乙醇製備。標題化合物係以無色固體形式以 57% 之產率分離。MS ISP (m/e): 369.2 (100) [(M+H)⁺]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.70 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.95-3.80 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 105

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-嘓啶-1-基-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-(2-氯-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇

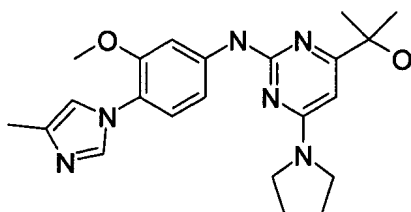
使用類似於實例 88b) 中所述程序之方式，但以 2-氯-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-甲酸甲酯 (511 mg, 2.0 mmol) 置換 2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-甲酸乙酯，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (144 mg, 26%)。MS ISP (m/e): 256.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 6.47 (s, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.44 (s, 1H), 1.63 (m, 6H), 1.50 (s, 6H)。

b) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例 88c) 中所述程序之方式，但以 2-(2-氯-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇 (26 mg, 0.1 mmol) 置換 2-(2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇，獲得呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (5 mg, 12%)。MS ISP (m/e): 423.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.67 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 4.10 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H), 1.42 (t, 3H)。

實例 106

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-氯-6-吡咯啉-1-基-嘧啶-4-甲酸甲酯

將2,4-二氯嘧啶-6-甲酸甲酯(1.66 g, 8.0 mmol)、吡咯啉(0.66 mL, 8 mmol)及碳酸鈉(1.54 g, 14.0 mmol)於甲醇(8 mL)中之混合物在20℃下攪拌1小時。使混合物在乙酸乙酯與水之間分溶，且隨後將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈淡黃色固體狀之粗製標題化合物(0.78 g, 40%)。MS ISP (m/e):242.2 [(M+H)⁺]。

b) 2-(2-氯-6-吡咯啉-1-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇

使用類似於實例88b)中所述程序之方式，但以2-氯-6-吡咯啉-1-基-嘧啶-4-甲酸甲酯(773 mg, 3.2 mmol)置換2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-甲酸乙酯，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(584 mg, 76%)。MS ISP (m/e):242.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=6.24 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.50 (s, 6H)。

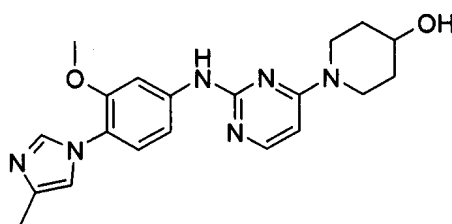
c) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡咯啉-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例88c)中所述程序之方式，但以2-(2-氯-6-吡咯啉-1-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇(120 mg, 0.5 mmol)置換2-(2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇，獲得呈淡黃色泡沫體之標題化合物(16 mg, 8%)。MS ISP (m/e):409.3

$[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.82 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.3-3.8 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 4H), 1.57 (s, 6H)。

實例 107

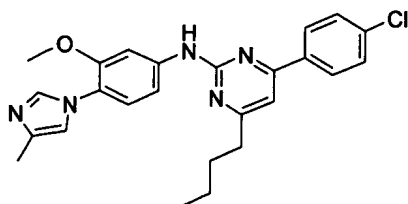
1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-哌啶-4-醇



使用類似於實例 43b) 中所述程序之方式自 1-(2-氯嘧啶-4-基)-4-哌啶醇 (120 mg, 0.534 mmol) 及 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (109 mg, 0.534 mmol) 製備標題化合物。在二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 中濕磨後以白色固體形式 (117 mg, 57%) 獲得。MS ISP (m/e): 381.1 $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ (ppm)=9.24 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.07 (m 寬峰, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.25 (m 寬峰, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.78 (m 寬峰, 2H), 1.36 (m 寬峰, 2H)。熔點 197-200°C。

實例 108

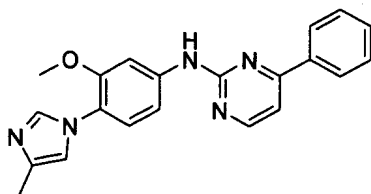
[4-丁基-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (153 mg, 0.41 mmol)、1-(4-氯-苯基)-庚-2-炔-1-酮 (100 mg, 0.45 mmol, CAS 105363-17-5) 及甲醇鈉 (120 mg, 1.24 mmol) 於乙腈 (2.0 mL) 中之懸浮液在微波爐中兩次加熱至 120°C 歷時 30 分鐘。添加水且將反應物以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇 (9:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物 (30 mg, 16%)。MS ISP (m/e): 448.3/450.1 (100/37) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.04 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (t, 2H), 2.31 (, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

實例 109

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-嘓啶-2-基)-胺

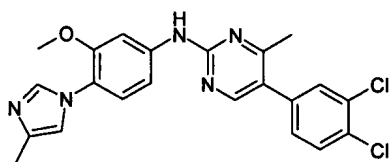


將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍

(249 mg, 0.67 mmol)、3-(二甲基胺基)-1-苯基-2-丙烯-1-酮 (141 mg, 0.80 mmol, CAS 1131-80-2) 及三乙胺 (187 μ L, 1.34 mmol) 於乙醇 (4 mL) 中之溶液在微波爐中加熱至 160°C 歷時 1 小時。將溶劑在減壓下蒸發且將殘餘物藉由使用二氯甲烷及二氯甲烷/甲醇 (19:1 v/v) 作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物 (67 mg, 28%)。MS ISP (m/e): 358.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm) = 9.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 110

[5-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



a) (E/Z)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-二甲基胺基-丁-3-烯-2-酮

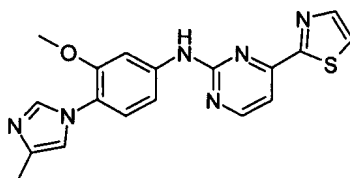
在 130°C 下將 1-(3,4-二氯苯基)丙-2-酮 (1.0 g, 4.93 mmol) 與 N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛 (1.64 mL, 12.3 mmol) 之混合物加熱隔夜。將所得溶液濃縮，以乙醚處理且過濾產生呈微褐色固體狀之粗製標題產物。MS ISP (m/e): 258.0 及 260.1 (100 及 68) [(M+H)⁺]。

b) [5-(3,4-二氯-苯基)-4-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (100 mg, 0.27 mmol; 參見實例 4b)、(E/Z)-3-(3,4-二氯-苯基)-4-二甲基氨基-丁-3-烯-2-酮 (156 mg, 0.60 mmol) 及三乙胺 (0.19 mL, 1.34 mmol) 於 5 mL 乙醇中之溶液回流 28 小時。將混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取且將產物藉由使用乙酸乙酯作為溶劑之矽膠層析法純化。產物係以黃色固體形式分離 (3 mg, 3%)。MS ISP (m/e): 440.1 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 9.65 (s 極寬峰, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50-6.90 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

實例 111

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-噻唑-2-基-嘓啉-2-基)-胺



a) (E/Z)-3-二甲基氨基-1-噻唑-2-基-丙烯酮

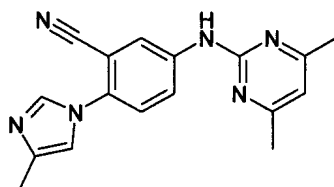
將 2-乙醯基噻唑 (145 mg, 1.14 mmol) 與第三丁氧基-雙(二甲基氨基)甲烷 (0.33 mL, 1.59 mmol) 之混合物在 130°C 下加熱 2 小時。將混合物真空濃縮產生呈微褐色膠狀物之粗製標題化合物 (160 mg; 93%)。MS ISP (m/e): 183.0 (100)。

b) [3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-噻唑-2-基-嘓啉-2-基)-胺

將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (75 mg, 0.22 mmol; 參見實例 4b)、(E/Z)-3-二甲基胺基-1-噻唑-2-基-丙烯酮 (160 mg, 0.88 mmol) 及三乙胺 (0.12 mL, 0.87 mmol) 於 5 mL 乙醇中之溶液在微波爐中在 100°C 下加熱 1.5 小時。將混合物以水稀釋，以乙酸乙酯萃取且將產物藉由使用庚烷/乙酸乙酯 2:8 v/v 之混合物作為溶劑之矽膠層析法純化。產物係以黃色固體形式分離 (10 mg, 12%)。MS ISP (m/e): 365.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.59 (d; 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dxd; 1H), 6.91 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

實例 112

5-(4,6-二甲基-嘓啶-2-基胺基)-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈



a) 5-溴-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

此化合物係如 US2006/0004013 中所述自 5-溴-2-氟苯甲腈及 4-甲基咪唑製備。

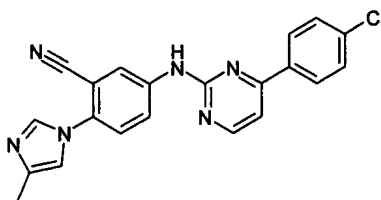
b) 5-(4,6-二甲基-嘓啶-2-基胺基)-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

將 5-溴-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈 (200 mg, 0.76 mmol)、2-胺基-4,6-二甲基-嘓啶 (141 mg, 1.14 mmol)、苯

酚鈉(266 mg, 2.29 mmol)、參(二亞苳基丙酮)二鉀氯仿錯合物(21 mg, 0.02 mmol)及4,5-雙(二苳基磷基)-9,9-二甲基二苳并哌喃(=xanthphos)(26 mg, 0.04 mmol)於5 mL二噁烷中之混合物在氬氣下加熱至80℃歷時2小時。將混合物以水稀釋,以乙酸乙酯萃取且將產物藉由使用二氯甲烷/甲醇9:1 v/v作為溶劑之矽膠層析法純化。標題化合物係以無色固體形式(144 mg, 62%)獲得。MS ISP (m/e):305.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=10.08 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.18 (s, 3H)。

實例 113

5-[4-(4-氯-苳基)-嘧啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苳甲腈



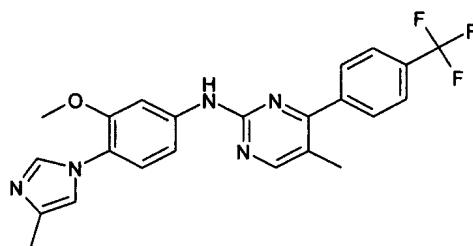
類似於實例 112b)自5-溴-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苳甲腈及4-(4-氯-苳基)-嘧啶-2-基胺製備。標題化合物係以無色固體形式(產率=35%)獲得。MS ISP (m/e):387.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz):δ (ppm)=10.31 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25-8.15 (m, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 2.20 (s, 3H)。

實例 114-138

使用類似於實例 28a) 中所述程序之方式，分別使 1-(4-三氟甲基-苯基)-丙烷、1-(4-三氟甲基-苯基)-丁-1-酮、1-(3,4,5-三氟-苯基)-乙酮、1-(2,5-二氟-苯基)-乙酮、1-(3,4-二氟-苯基)-乙酮、1-(2,4-二氟-苯基)-乙酮、1-(4-氟-3-甲氧基-苯基)-乙酮、1-(4-氟-苯基)-戊-1-酮、1-(4-氟-苯基)-2-甲氧基-乙酮、1-(3,5-二甲基-吡嗪-2-基)-乙酮、3-甲基-丁-2-酮、3,3-二甲基-丁-2-酮、1-甲氧基-丙-2-酮、乙酸 2-側氧基-丙酯、3-羥基-丁-2-酮、3-羥基-3-甲基-丁-2-酮、1-環戊基-丙-2-酮、1-環丙基-乙酮、1-環戊基-乙酮、1-環己基-丙-1-酮、3-側氧基-4-苯基-丁酸乙酯、7-甲基-3-側氧基-辛-6-烯酸乙酯、6-甲基-1-苯基-庚-5-烯-2-酮、2-側氧基-丙酸乙酯及 6-乙醯基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應，且隨後以類似於實例 39b) 中所述之方式使所得產物與二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍反應產生以下化合物：

實例 114

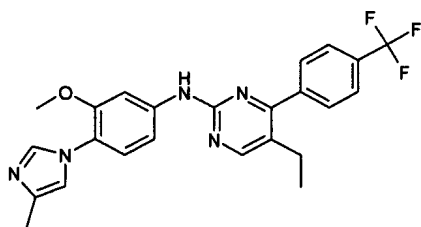
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-甲基-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺



以淡黃色固體形式以 42% 產率獲得。MS ISP (m/e): 440.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.40 (s, 1H), 7.74-7.80 (m, 5H), 7.62 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

實例 115

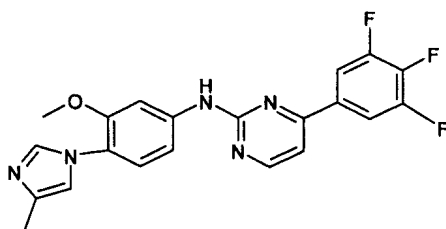
[5-乙基-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 53% 產率獲得。MS ISP (m/e): 454.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.45 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.75 及 7.70 (2 d, 2 x 2H), 7.62 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.65 (t, 3H)。

實例 116

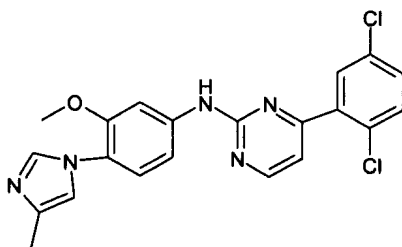
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘓啶-2-基]-胺



以黃色固體形式以7%產率獲得。MS ISP (m/e): 412.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.55 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 117

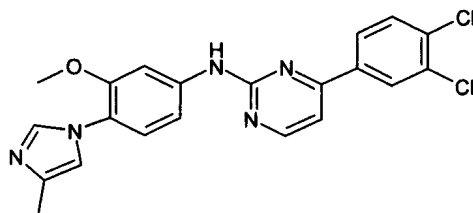
[4-(2,5-二氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以36%產率獲得。MS ISP (m/e): 426.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.55 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 118

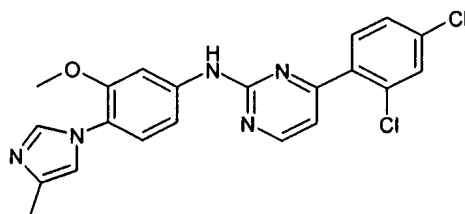
[4-(3,4-二氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 18% 產率獲得。MS ISP (m/e): 426.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.53 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 119

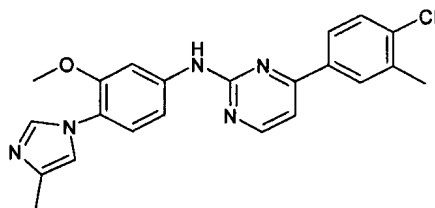
[4-(2,4-二氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 24% 產率獲得。MS ISP (m/e): 426.0 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.53 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 120

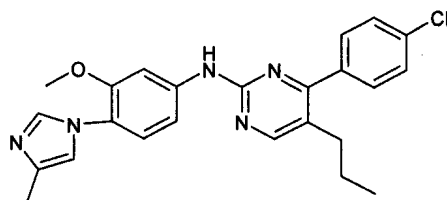
[4-(4-氯-3-甲基-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 15% 產率獲得。MS ISP (m/e): 406.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.50 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 121

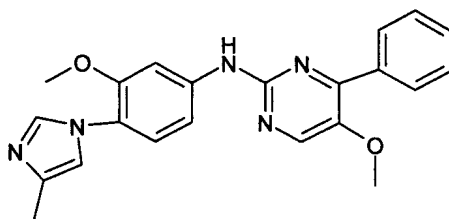
[4-(4-氯-苯基)-5-丙基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以灰白色固體形式以 25% 產率獲得。MS ISP (m/e): 434.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.38 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 及 7.46 (2 d, 2 x 2H), 7.21 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)。

實例 122

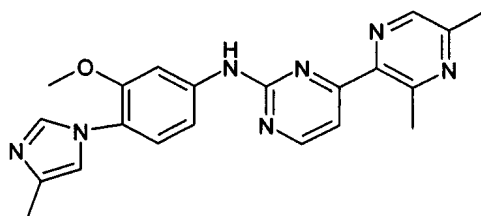
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(5-甲氧基-4-苯基-嘓啶-2-基)-胺



以淡黃色固體形式以 23% 產率獲得。MS ISP (m/e): 388.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.27 (s, 1H), 8.12 (m, 3H), 7.86 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 123

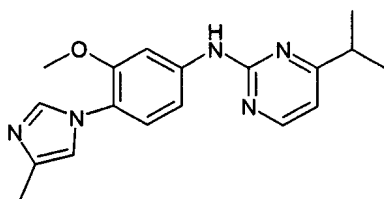
[4-(3,5-二甲基-吡嗪-2-基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 22% 產率獲得。MS ISP (m/e): 388.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.61 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.15-7.20 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 124

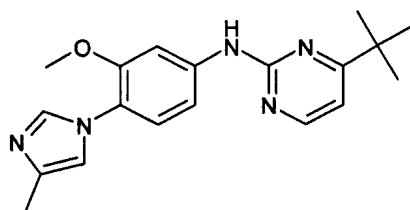
(4-異丙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以黃色油狀物形式以42%產率獲得。MS ISP (m/e): 324.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)。

實例125

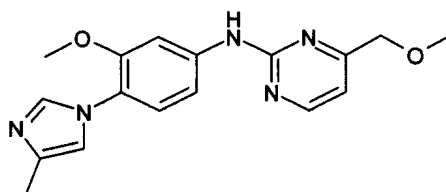
(4-第三丁基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以30%產率獲得。MS ISP (m/e): 338.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.38 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

實例126

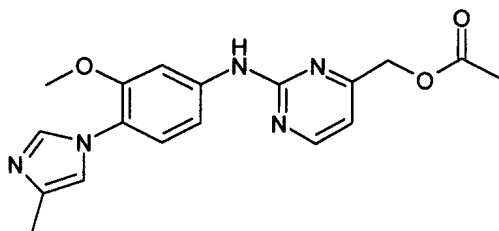
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲氧基甲基-嘓啶-2-基)-胺



以淡黃色固體形式以 29% 產率獲得。MS ISP (m/e): 326.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.45 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 127

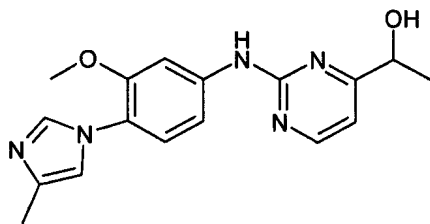
乙酸 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基甲酯



以灰白色固體形式以 11% 產率獲得。MS ISP (m/e): 354.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.45 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

實例 128

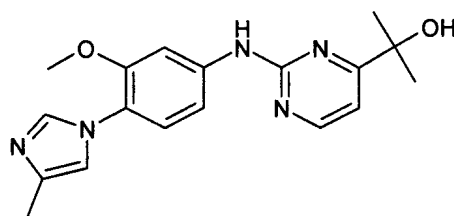
1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-乙醇



以淡黃色固體形式以 22% 產率獲得。MS ISP (m/e): 326.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.43 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.78 (q, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52 (d, 3H)。

實例 129

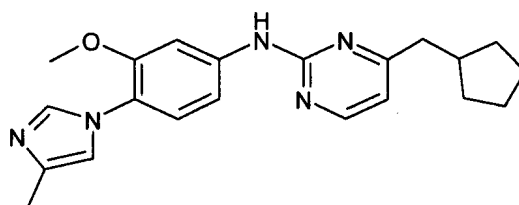
2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



以灰白色固體形式以 23% 產率獲得。MS ISP (m/e): 340.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.44 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.55 (s, 6H)。

實例 130

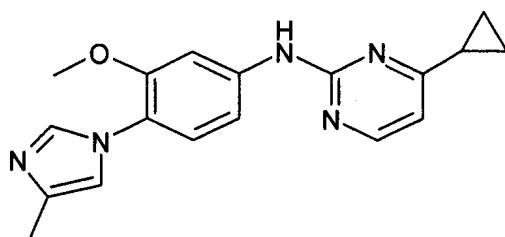
(4-環戊基甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以黃色油狀物形式以 15% 產率獲得。MS ISP (m/e): 364.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.32 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.67 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 8H)。

實例 131

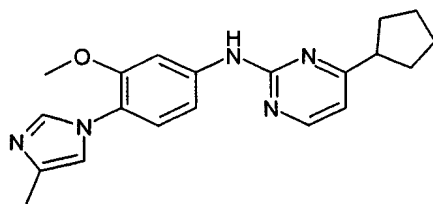
(4-環丙基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 44% 產率獲得。MS ISP (m/e): 322.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.22 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.27-2.33 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)。

實例 132

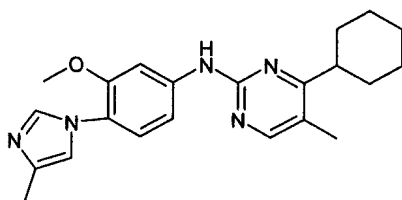
(4-環戊基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 13% 產率獲得。MS ISP (m/e): 350.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.30 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00-2.28 (m, 2H), 1.65-1.92 (m, 6H)。

實例 133

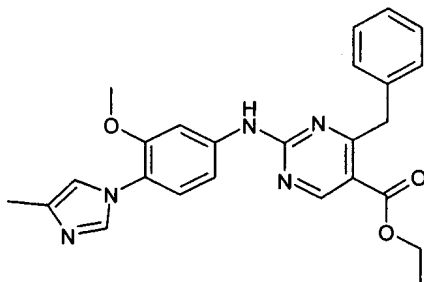
(4-環己基-5-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 38% 產率獲得。MS ISP (m/e): 378.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.13 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.60-1.95 (m, 8H), 1.3-1.5 (m, 2H)。

實例 134

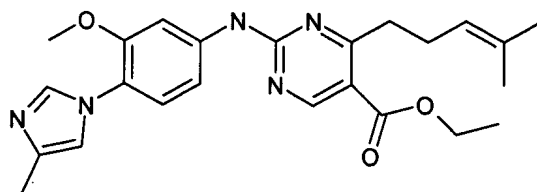
4-苯甲基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-5-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 10% 產率獲得。MS ISP (m/e): 444.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.99 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (t, 3H)。

實例 135

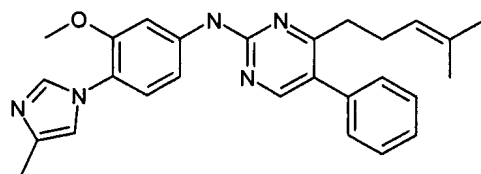
2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-甲基-戊-3-烯基)-嘓啶-5-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 8% 產率獲得。MS ISP (m/e): 436.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.95 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.36 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.68 及 1.59 (2 s, 2 x 3H)。

實例 136

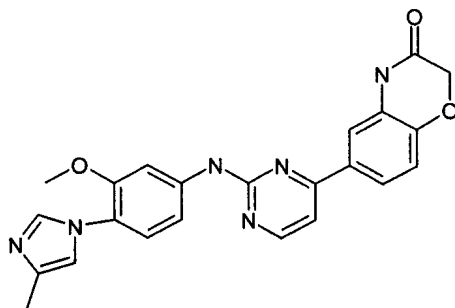
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-甲基-戊-3-烯基)-5-苯基-嘓啶-2-基]-胺



以淡黃色固體形式以17%產率獲得。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.27 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 6H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.06 (t, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.63及1.49 (2 s, 2 x 3H)。

實例137

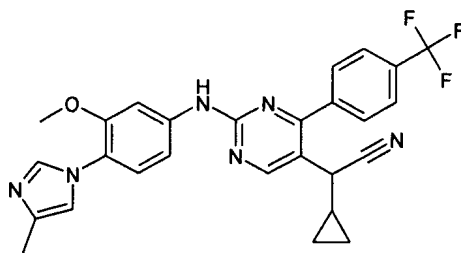
6-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮



以白色固體形式以20%產率獲得。MS ISP (m/e): 429.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=10.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。

實例138

環丙基-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-5-基]-乙腈



a) 2-環丙基-4-側氧基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁腈

將氰化鉀(313 mg, 4.8 mmol)於水(1 mL)中之溶液添加至(E)-3-環丙基-1-(4-三氟甲基-苯基)-丙烯酮(961 mg, 4.0 mmol)於乙醇(8 mL)及乙酸(0.26 mL)中之溶液中。將反應混合物在20℃下攪拌6天且接著使其在乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉溶液之間分溶。將有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘油狀物經受使用庚烷/0-15%乙酸乙酯之矽膠管柱層析法產生呈白色固體狀之標題化合物(620 mg, 58%)。熔點91-93℃。

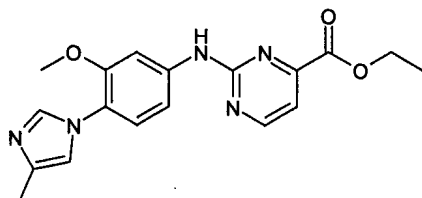
b) 環丙基-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-基]-乙腈

使用類似於實例28a)中所述程序之方式，使2-環丙基-4-側氧基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁腈(170 mg, 0.5 mmol)與第三丁氧基-雙-(二甲基胺基)-甲烷反應，且隨後以類似於實例39b)中所述之方式操作使所得產物與二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍反應產生標題化合物(46 mg, 24%)。MS ISP (m/e):505.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):δ (ppm)=8.81 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (d, 1H), 2.30 (s, 3H),

1.20 (m, 1H), 0.55-0.90 (m, 4H)。

實例 139

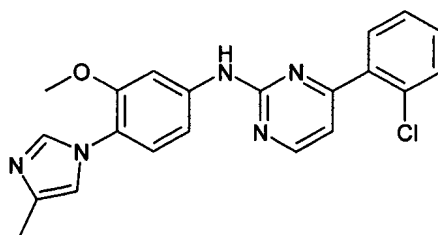
2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-甲酸乙酯



將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (298 mg, 0.80 mmol)、4-二甲基胺基-2-側氧基-丁-3-烯酸乙酯 (171 mg, 1.0 mmol) 及碳酸鉀 (69 mg, 0.5 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之混合物在密封試管中在微波爐中加熱至 170°C 歷時 0.5 小時。將混合物冷卻，以乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，且接著以飽和碳酸鈉溶液 (10 mL) 及鹽水 (10 mL) 洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-20% 甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淺黃色固體狀之標題化合物 (96 mg, 34%)。MS ISP (m/e): 354.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.67 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.47 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)。

實例 140

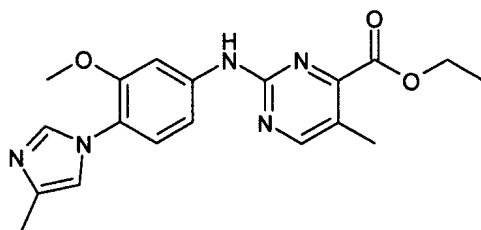
[4-(2-氯-苯基)-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係使用類似於實例139中所述程序之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (149 mg, 0.4 mmol) 及 1-(2-氯-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮 (105 mg, 0.5 mmol) 製備。以白色固體形式 (49 mg, 31%) 獲得。MS ISP (m/e): 392.1 $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 8.53 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 141

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-5-甲基-嘓啶-4-甲酸乙酯

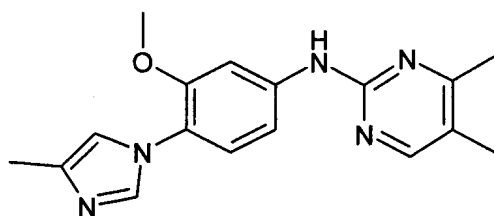


標題化合物係使用類似於實例139中所述程序之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (298 mg, 0.8 mmol) 及 4-二甲基胺基-3-甲基-2-側氧基-丁-3-烯酸乙酯 (185 mg, 1.0 mmol) 製備。以白色固體形式 (30

mg, 8%) 獲得。MS ISP (m/e): 368.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.45 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.46 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H)。

實例 142

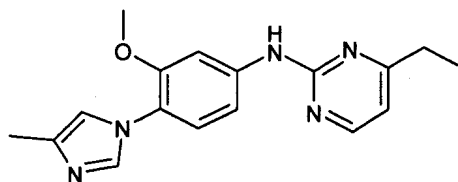
(4,5-二甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係使用類似於實例 139 中所述程序之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (149 mg, 0.4 mmol) 及 1-(2-氯-苯基)-3-二甲基胺基-丙烯酮 (64 mg, 0.5 mmol) 製備。以白色固體形式獲得 (12 mg, 10%)。MS ISP (m/e): 310.2 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

實例 143

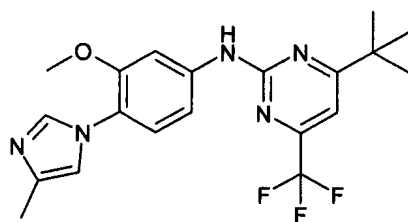
(4-乙基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係使用類似於實例 139 中所述程序之方式自二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (149 mg, 0.4 mmol) 及 1-二甲基氨基-戊-1-烯-3-酮 (64 mg, 0.5 mmol) 製備。以白色固體形式 (18 mg, 16%) 獲得。MS ISP (m/e): 310.2 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.33 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (t, 3H)。

實例 144

(4-第三丁基-6-三氟甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (224 mg, 0.60 mmol)、粗 3-二甲基氨基-1-吡啶-3-基-丙烯酸 (118 mg, 0.60 mmol) 及三乙胺 (0.50 mL, 3.60 mmol) 於乙醇 (1.5 mL) 中之混合物在密封試管中在微波爐中加熱至 170°C 歷時 0.5 小時。將混合物冷卻，以乙酸乙酯 (30 mL) 稀釋，且接著以飽和碳酸鈉溶液 (5 mL) 及鹽水 (5 mL) 洗滌。

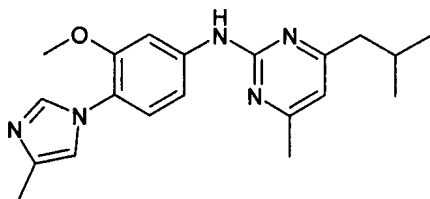
將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10%甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈白色固體狀之標題化合物(116 mg, 47%)。MS ISP (m/e):406.3 $[(M+H)^+]$ 。NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm)=8.00 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

實例 145-150

使用類似於實例 144 中所述程序之方式，分別使庚-3,5-二酮、6-甲基-庚-2,4-二酮、1-苯基-丁-1,3-二酮、4,4,4-三氟-1-吡嗪-2-基-丁-1,3-二酮、4,4,4-三氟-1-呋喃-2-基-丁-1,3-二酮及 2-苯甲醯基-環己酮與二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍反應產生以下化合物：

實例 145

(4-異丁基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

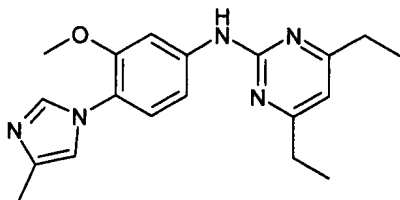


以淡黃色固體形式以 12% 產率獲得。MS ISP (m/e):352.3 $[(M+H)^+]$ 。NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm)=7.96 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (d, 2H), 2.40 (s,

3H), 2.30 (s, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.97 (d, 6H)。

實例 146

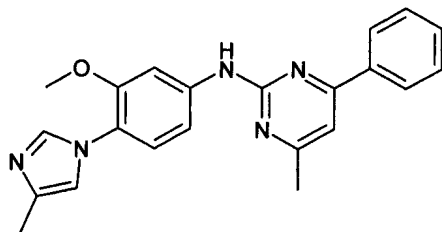
(4,6-二乙基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-
苯基]-胺



以淡黃色固體形式以18%產率獲得。MS ISP (m/e):338.2 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.00 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.68 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)。

實例 147

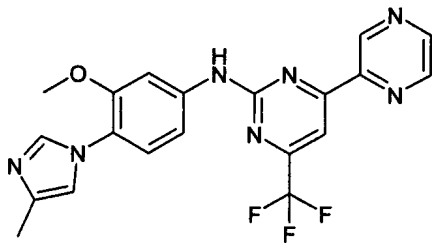
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-苯基-嘓啶-2-基)-胺



以灰白色固體形式以11%產率獲得。MS ISP (m/e):372.2 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.09 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 148

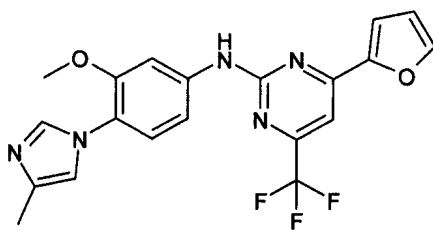
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-吡嗪-2-基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺



以淡黃色固體形式以4%產率獲得。MS ISP (m/e):428.2 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=9.68 (s, 1H), 8.77及8.73 (2 d, 2 x1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 149

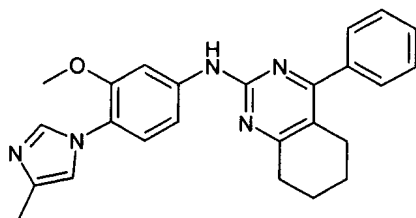
(4-呋喃-2-基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以3%產率獲得。MS ISP (m/e): 416.3 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.64 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 150

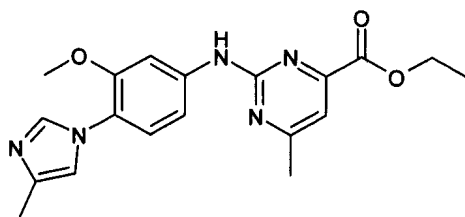
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-2-基)-胺



以淡黃色固體形式以 61% 產率獲得。MS ISP (m/e): 412.3 [(M+H)⁺]。NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.04 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (m, 3H), (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.88 及 2.70 (2 t, 2 x 2H), 2.30 (s, 3H), 1.91 及 1.76 (2 m, 2 x 2H)。

實例 151

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘓啶-4-甲酸乙酯



將二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (371 mg, 1.0 mmol)、2,4-二側氧基-戊酸乙酯 (158 mg, 1.0 mmol) 及碳酸鉀 (69 mg, 0.5 mmol) 於乙醇 (2 mL) 中之混合物在密封試管中在微波爐中加熱至 170°C 歷時 0.5 小時。

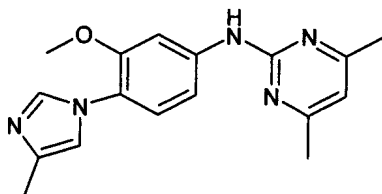
將混合物冷卻，以乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且接著以水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10%甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(229 mg, 62%)。MS ISP (m/e): 368.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.04 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.46 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)。

實例 152-164

使用類似於實例 151 中所述程序之方式，分別使戊-2,4-二酮、1,1,1,5,5,5-六氟-戊-2,4-二酮、2,6-二甲基-庚-3,5-二酮、1-(2-氯-苯基)-丁-1,3-二酮、2,4-二側氧基-4-噻吩-2-基-丁酸乙酯、2,4-二側氧基-己酸乙酯、5-甲基-2,4-二側氧基-己酸乙酯、5,5-二甲基-2,4-二側氧基-己酸乙酯、4-環丙基-2,4-二側氧基-丁酸乙酯、2,4-二側氧基-4-吡啶-2-基-丁酸乙酯、2,4-二側氧基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸乙酯及 5-(4-氯-苯基)-2,4-二側氧基-戊酸乙酯與二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍反應產生以下化合物：

實例 152

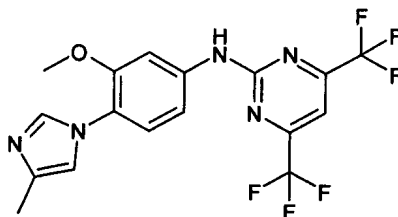
(4,6-二甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以灰白色固體形式以20%產率獲得。MS ISP (m/e): 310.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7.89 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.40 (s, 6H), 2.30 (s, 3H)。

實例 153

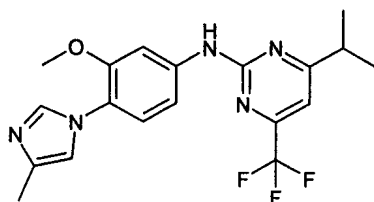
(4,6-雙-三氟甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以黃色固體形式以46%產率獲得。MS ISP (m/e): 418.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.93 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 154

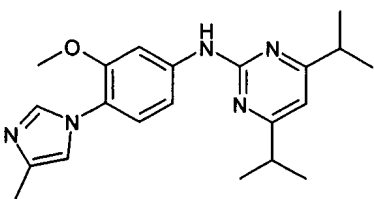
(4-異丙基-6-三氟甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以 52% 產率獲得。MS ISP (m/e): 392.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.00 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.34 (d, 6H)。

實例 155

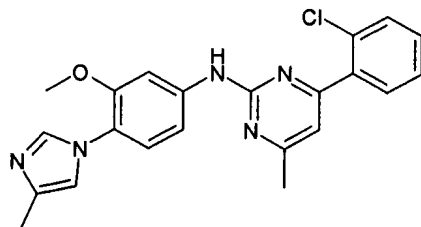
(4,6-二異丙基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以灰白色固體形式以 12% 產率獲得。MS ISP (m/e): 366.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.10 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.88 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.30 (d, 12H)。

實例 156

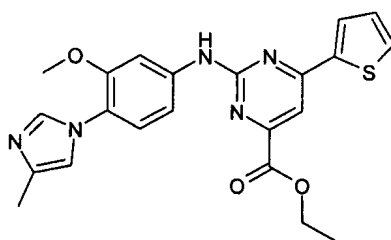
[4-(2-氯-苯基)-6-甲基-嘓啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



以淡黃色固體形式以8%產率獲得。MS ISP (m/e): 406.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.99 (d, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 157

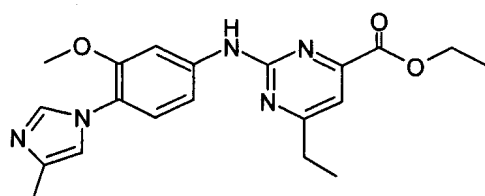
2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-噻吩-2-基-嘓啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以15%產率獲得。MS ISP (m/e): 436.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (t, 3H)。

實例 158

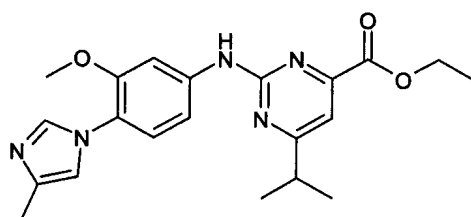
6-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 38% 產率獲得。MS ISP (m/e): 382.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.06 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.47 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.82 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.37 (t, 3H)。

實例 159

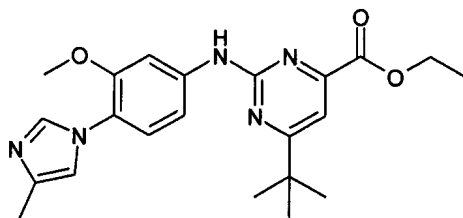
6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 49% 產率獲得。MS ISP (m/e): 396.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.10 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.47 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.35 (d, 6H)。

實例 160

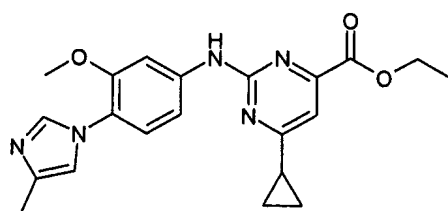
6-第三丁基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 24% 產率獲得。MS ISP (m/e): 410.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.05 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.44 (t, 3H), 1.40 (s, 9H)。

實例 161

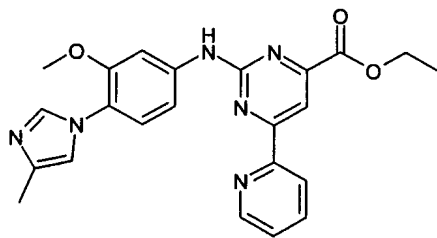
6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 23% 產率獲得。MS ISP (m/e): 394.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.98 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.87 (m, 2H), 4.48 (q, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.44 (t, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

實例 162

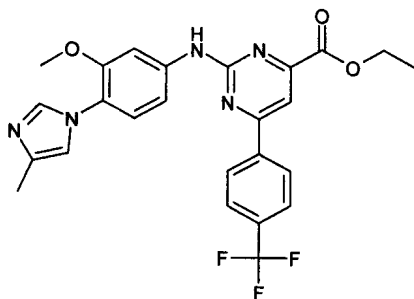
2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡啶-2-基-嘓啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 14% 產率獲得。MS ISP (m/e): 431.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.78 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.88 (td, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.51 (q, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (t, 3H)。

實例 163

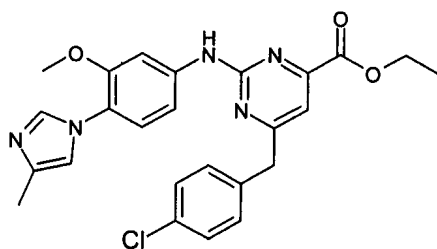
2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 26% 產率獲得。MS ISP (m/e): 498.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.26 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.52 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (t, 3H)。

實例 164

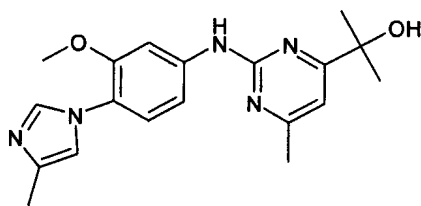
6-(4-氯-苯甲基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯



以淡黃色固體形式以 33% 產率獲得。MS ISP (m/e): 478.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.90 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.45 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.42 (t, 3H)。

實例 165

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



在 0°C 下經 2 分鐘向 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-甲酸乙酯 (184 mg, 0.5 mmol) 於四氫呋喃 (10 mL) 中之溶液中添加甲基氯化鎂於四氫呋喃中之 3 M 溶液 (0.55 mL, 1.65 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，隨後在 20°C 下攪拌 1 小時。將混合物倒至飽和碳酸鈉溶液 (20 mL) 上且將產物以乙酸乙酯 (40 mL) 萃

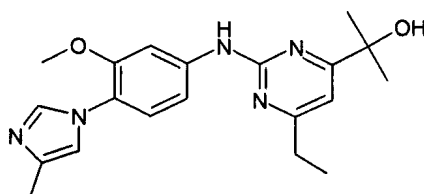
取。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料自二氯甲烷/庚烷結晶產生呈灰白色固體狀之標題化合物(105 mg, 59%)。MS ISP (m/e): 354.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.76 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.53 (s, 6H)。

實例 166-173

使用類似於實例 165 中所述程序之方式，分別將實例 158、159、161、160、157、141、162 及 164 之產物與甲基氯化鎂反應，在將粗產物藉由自二氯甲烷再結晶純化或藉由使用二氯甲烷/0-10% 甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化後產生以下化合物：

實例 166

2-{6-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-丙-2-醇

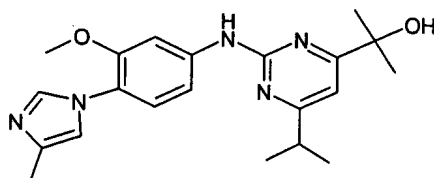


以淡黃色固體形式以 35% 產率獲得。MS ISP (m/e): 368.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.88 (s, 3H),

2.43 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.34 (t, 3H)。

實例 167

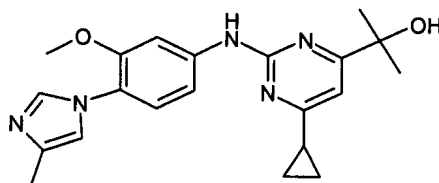
2-{6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-丙-2-醇



以淡黃色固體形式以 49% 產率獲得。MS ISP (m/e): 382.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.91 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.33 (d, 6H)。

實例 168

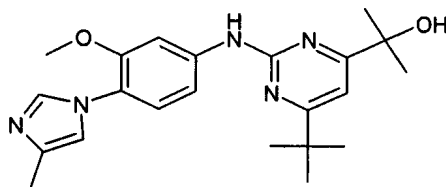
2-{6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-丙-2-醇



以淡白色固體形式以 31% 產率獲得。MS ISP (m/e): 380.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.84 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.53 (s, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

實例 169

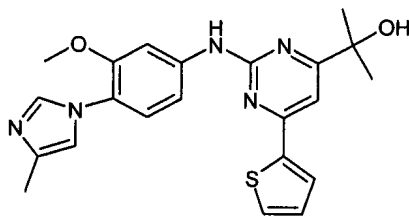
2-{6-第三丁基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



以淡黃色固體形式以 17% 產率獲得。MS ISP (m/e): 396.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.94 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

實例 170

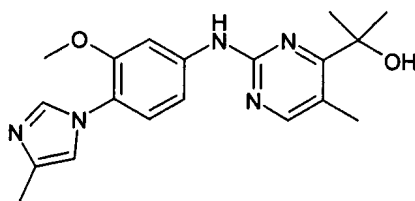
2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-噻吩-2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



以淡黃色固體形式以 62% 產率獲得。MS ISP (m/e): 422.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

實例 171

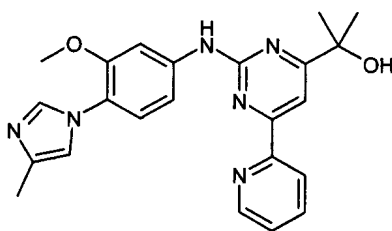
2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-5-甲基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



以淡黃色固體形式以 54% 產率獲得。MS ISP (m/e): 354.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.22 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

實例 172

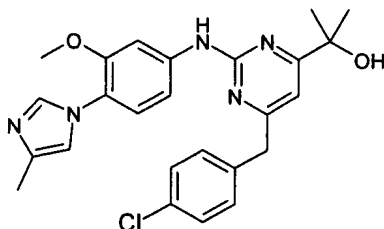
2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡啶-2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



以淡黃色固體形式以 82% 產率獲得。MS ISP (m/e): 417.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.75 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.87 (td, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

實例 173

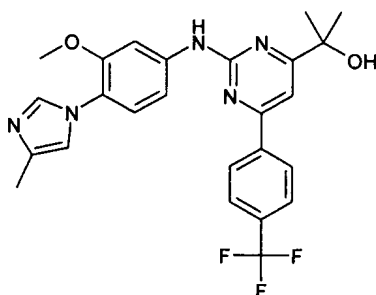
2-{6-(4-氯-苯甲基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



以灰白色固體形式以 47% 產率獲得。MS ISP (m/e): 464.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.67 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

實例 174

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

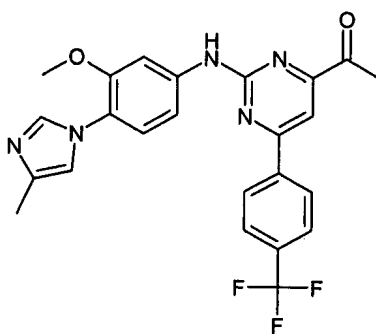


在 0°C 下經 2 分鐘向 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯 (597 mg, 1.2 mmol) 於四氫呋喃 (25 mL) 中之溶液中添加甲基氯化鎂於四氫呋喃中之 3 M 溶液 (1.68 mL, 5.04 mmol)。將反應混

合物在0℃下攪拌15分鐘，隨後在20℃下攪拌1.5小時。將混合物倒至飽和碳酸鈉溶液(20 mL)上且將產物以乙酸乙酯(80 mL)萃取。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10%甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化。在親脂性較高之副產物(54 mg，實例175)之後，將標題化合物溶離且自二氯甲烷/乙醚結晶產生白色固體(314 mg，54%)。MS ISP (m/e): 484.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.21 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (s, 6H)。

實例175

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-乙酮

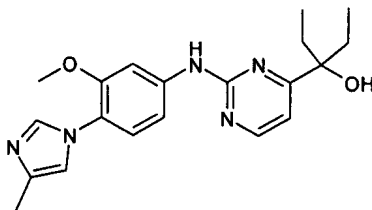


以10%產率以淡黃色固體形式狀之實例174之製備中的副產物獲得。MS ISP (m/e): 468.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.26 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (m,

2H), 7.17 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

實例 176

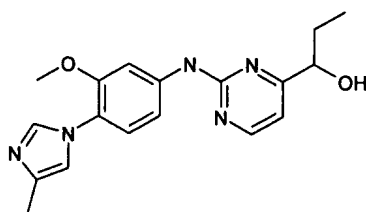
3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-戊-3-醇



在 0°C 下經 1 分鐘向 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-甲酸乙酯 (46 mg, 0.13 mmol) 於四氫呋喃 (2.5 mL) 中之溶液中添加乙基溴化鎂於四氫呋喃中之 1 M 溶液 (0.43 mL, 0.43 mmol)。將反應混合物在 0°C 下攪拌 15 分鐘，隨後在 20°C 下攪拌 1 小時。將混合物倒至飽和碳酸鈉溶液 (5 mL) 上且將混合物以乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。將有機層以鹽水 (20 mL) 洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10% 甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈黃色油狀物之標題化合物 (4 mg, 9%)。MS ISP (m/e): 368.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.42 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 0.76 (t, 6H)。

實例 177

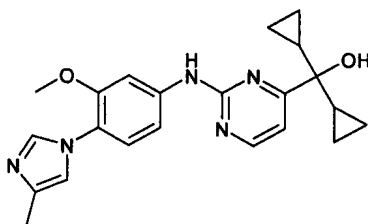
1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基



以3%產率以呈白色固體形式狀之實例177之製備中的副產物獲得。MS ISP (m/e): 340.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.41 (d, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.60 (br t, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.6-1.8 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

實例178

二環丙基-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-甲醇

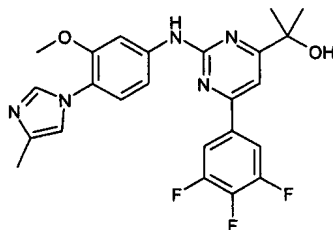


在0℃下經1分鐘向2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-甲酸乙酯(46 mg, 0.13 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)中之溶液中添加環丙基溴化鎂於四氫呋喃中之0.5 M溶液(1.02 mL, 0.51 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌15分鐘，隨後在20℃下攪拌1.5小時。將混合物倒至飽和碳酸鈉溶液(5 mL)上且將混合物以乙酸乙酯(40 mL)萃取。將

有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10%甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物(44 mg, 88%)。MS ISP (m/e): 392.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.45 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.70, 0.50, 0.35, 0.25 (4 m, 4 x 2H)。

實例 179

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇



a) 2,4-二側氧基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-丁酸乙酯

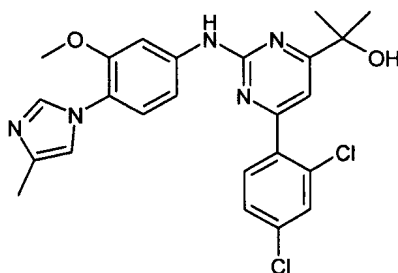
將第三丁醇鉀(1.12 g, 10.0 mmol)添加至1-(3,4,5-三氟-苯基)-乙酮(1.74 g, 10.0 mmol)及草酸二乙酯(1.49 mL, 11.0 mmol)於乙醚(20 mL)中之冷卻至0°C之溶液中。將非均質混合物在0°C下攪拌15分鐘，隨後在20°C下攪拌15小時。使混合物在3 N鹽酸(20 mL)與乙醚(50 mL)之間分溶。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發且使殘餘油狀物自乙醚/庚烷結晶產生呈白色固體狀之標題化合物。

a) 2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

以類似於實例 139 中所述之方式使 2,4-二側氧基-4-(3,4,5-三氟-苯基)-丁酸乙酯 (274 mg, 1.0 mmol) 與二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-脲 (298 mg, 0.80 mmol) 反應，且使所得產物經受類似於實例 165 中所述程序之方式產生淡黃色固體狀之標題化合物 (35 mg, 9%)。MS ISP (m/e): 470.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.81 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.76 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例 180

2-{6-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

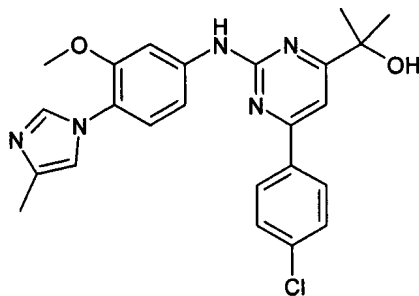


使 3-(2,4-二氯-苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯 (145 mg, 0.5 mmol) 經受類似於實例 179b) 中所述程序之方式產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (42 mg, 22%)。MS ISP (m/e): 484.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.82 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.33

(s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)。

實例 181

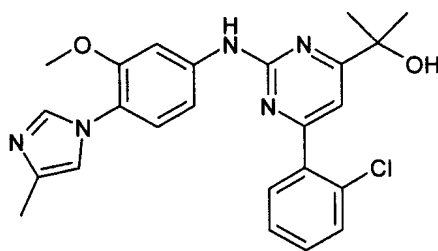
2-{6-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基
氨基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



使 3-(4-氯-苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯 (127 mg, 0.5 mmol) 經受類似於實例 179b) 中所述程序之方式產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (42 mg, 13%)。MS ISP (m/e): 450.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.05 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例 182

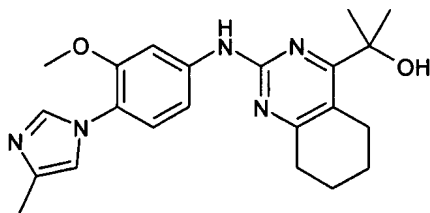
2-{6-(2-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基
氨基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



使 3-(2-氯-苯基)-3-側氧基-丙酸乙酯 (127 mg, 0.5 mmol) 經受類似於實例 179b) 中所述程序之方式產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (33 mg, 18%)。MS ISP (m/e): 450.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.88 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

實例 183

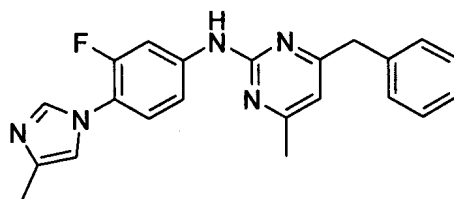
2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-4-基}-丙-2-醇



使側氧基-(2-側氧基-環己基)-乙酸乙酯 (198 mg, 1.0 mmol) 經受類似於實例 179b) 中所述程序之方式產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (15 mg, 5%)。MS ISP (m/e): 394.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.67 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.75-2.95 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.75-1.95 (m, 4H), 1.58 (s, 6H)。

實例 184

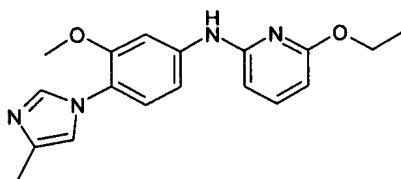
(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺



標題化合物係以類似於實例43b)中所述程序之方式自4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(100 mg, 0.46 mmol)及3-氯-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(88 mg, 0.57 mmol)製備。管柱層析法(15 g 二氧化矽, 二氯甲烷+3.7%甲醇 v/v)產生呈白色固體狀之標題化合物(148 mg, 86%)。MS ISP (m/e): 374.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.98 (dd, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.26 (m, 8H), 6.92 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。熔點 155-158°C。

實例185

(6-乙氧基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

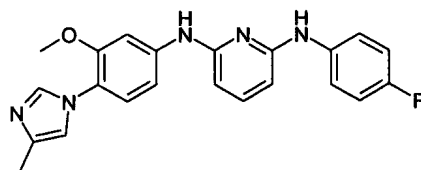


將(6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺(63 mg, 0.2 mmol)及21%乙醇鈉溶液於乙醇(112 μL, 0.3 mmol)中之溶液在微波爐中加熱至200°C歷時30分鐘。添加相同量之乙醇鈉溶液且將反應物在微波爐中再加熱至200°C歷時30分鐘。添加水且將反應物以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥,

過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈淡褐色固體狀之標題化合物(25 mg, 39%)。MS ISP (m/e): 325.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.64 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (t, 3H)。

實例 186

N-(4-氟-苯基)-N'-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺



a) (6-氟-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

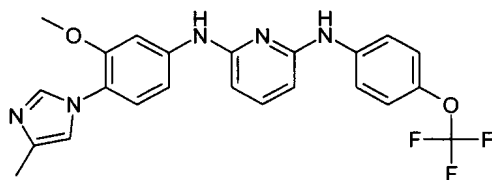
類似於實例 62 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2,6-二氟吡啶製備。標題化合物係以黃色固體形式(產率=60%)獲得。MS ISP (m/e): 315.1 及 317.1 (100 及 37) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.63 (s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95-6.80 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

b) N-(4-氯-苯基)-N'-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺

類似於實例 62 自 4-氯苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以無色泡沫體形式(產率=17%)獲得。MS ISP (m/e): 390.4 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.24 (dxd, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.24 (qa, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 187

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

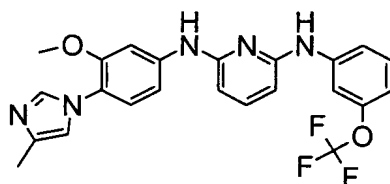


類似於實例 62 自 4-(三氟甲氧基)苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式(產率=10%)獲得。MS ISP (m/e): 456.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.63 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.94 (dxd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.34 (dxd, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 188

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

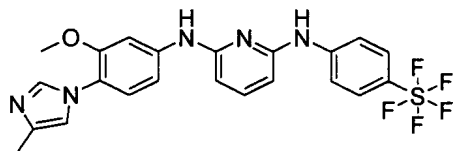


類似於實例 62 自 3-(三氟甲氧基)苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式(產率=3%)獲得。MS ISP (m/e): 456.3 (100) [(M+H)⁺]。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.63 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.96 (dxd, 1H), 6.90-6.80 (m 2H), 6.43 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (dxd, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 189

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-五氟硫基-苯基)-吡啶-2,6-二胺



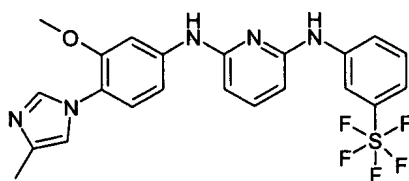
類似於實例 62 自 4-胺基五氟化硫及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以無色固體形式(產率=44%)獲得。MS ISP (m/e):

498.3 (100) $[(M+H)^+]$ 。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.70-7.60 (m, 3H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 190

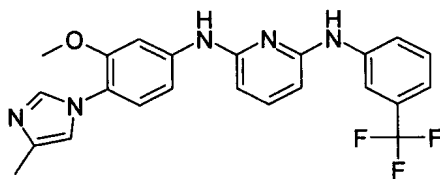
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-五氟化硫-苯基)-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 3-胺基五氟化硫及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以略橙色固體形式 (產率=30%) 獲得。MS ISP (m/e): 498.1 (100) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=7.84 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.95 (dxd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.30 (s, 3H)。

實例 191

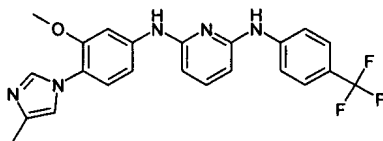
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 3-三氟甲基苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式 (產率=48%) 獲得。MS ISP (m/e): 440.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.32 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

實例 192

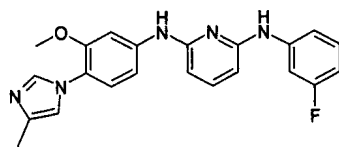
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 4-三氟甲基苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式 (產率=18%) 獲得。MS ISN (m/e): 438.4 (100) [(M-H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.64 (s, 1H), 7.60-7.45 (m, 4H), 7.44 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.95 (dxd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.39 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 193

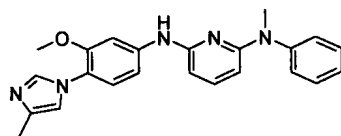
N-(3-氟-苯基)-N'-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 3-氟苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式(產率=24%)獲得。MS ISP (m/e): 390.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.10 (s 極寬峰, 2H), 7.70-7.50 (m, 2H), 7.45 (t, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.63 (t 寬峰, 1H), 6.30 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.14 (s 寬峰, 3H)。

實例 194

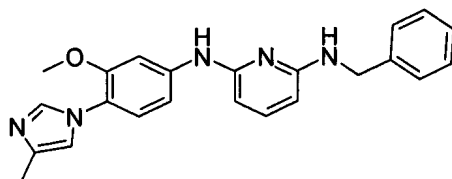
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-甲基-N'-苯基-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 N-甲基苯胺及 (6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色固體形式(產率=16%)獲得。MS ISP (m/e): 386.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.06 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 3H), 7.35-7.15 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

實例 195

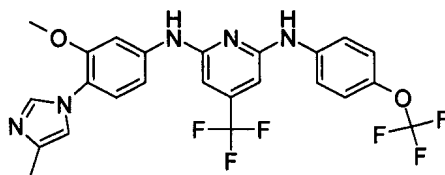
N-苯甲基-N'-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自苯甲基胺及(6-氯-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以褐色固體形式(產率=11%)獲得。MS ISP (m/e): 386.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=8.88 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.35-7.10 (m, 4H), 7.06 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

實例 196

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺



a) (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例 62 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 2,6-二氯-4-三氟甲基-吡啶製備。標題化合物係以微黃色

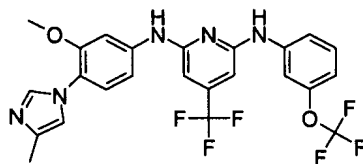
固體形式(產率=30%)獲得。MS ISP (m/e): 383.1 (39) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.67 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.965-6.85 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

b) N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

類似於實例 62 自 4-(三氟甲氧基)苯胺及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=33%)獲得。MS ISP (m/e): 524.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.65 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.97 (dxd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 197

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

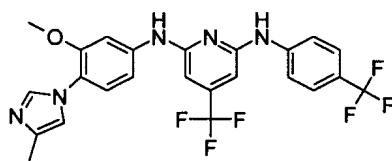


類似於實例 62 自 3-(三氟甲氧基)苯胺及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=63%)獲得。MS ISP (m/e): 524.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300

MHz): δ (ppm)=7.65 (d, 1H), 7.42 (s 寬峰, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.00 (dxd, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

實例 198

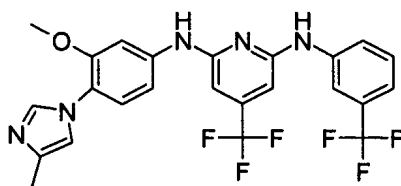
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 4-三氟甲基苯胺及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=61%)獲得。MS ISP (m/e): 508.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.65 (d, 1H), 7.65-7.45 (AA'BB'-系統, 4H), 7.21 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (dxd, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 199

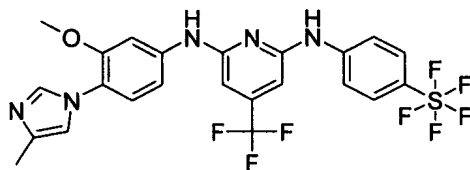
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-N'-(3-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 3-三氟甲基苯胺及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=60%)獲得。MS ISP (m/e): 508.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (dxd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

實例 200

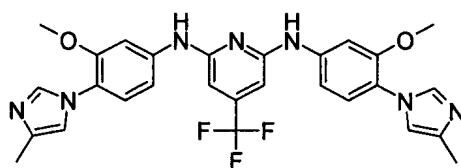
N-(4-五氟化硫-苯基)-N'-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 4-胺基五氟化硫及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=43%)獲得。MS ISP (m/e): 566.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.69 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (dxd, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例 201

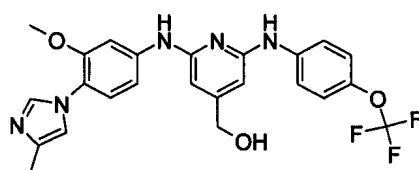
N,N'-雙-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺



類似於實例 62 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 (6-氯-4-三氟甲基-吡啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=18%)獲得。MS ISP (m/e): 550.4 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.63 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.30 (s, 6H)。

實例 202

[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-吡啶-4-基]-甲醇



a) 4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2,6-二氯-吡啶

將 2,6-二氯吡啶-4-甲醇 (150 mg, 0.84 mmol)、第三丁基-氯-二甲基-矽烷 (152 mg, 1.01 mmol) 及 咪唑 (143 mg, 2.01 mmol) 於 1 mL N,N-二甲基甲醯胺中之溶液在 20°C 下攪拌隔夜。將反應混合物在旋轉蒸發器中濃縮，添加水且將

漿料以乙酸乙酯萃取。使用庚烷/乙酸乙酯(梯度0至50%乙酸乙酯)之胺基改質型矽膠層析(Merck HPTLC Silica Gel 60 NH₂F254S)產生呈無色固體狀之純標題化合物(160 mg, 65%)。MS ISP (m/e): 292.1 及 294.0 (100 及 97) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.21 (s, 2H), 4.70 (s, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (6H)。

b) [4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-6-氯-吡啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

類似於實例 62 自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺及 4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-2,6-二氯-吡啶製備。標題化合物係以微黃色固體形式(產率=31%)獲得。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.64 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.68 (s 寬峰, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

c) 4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

類似於實例 62 自 4-(三氟甲氧基)苯胺及 [4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-6-氯-吡啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺製備。標題化合物係以微褐色膠狀物形式(產率=56%)獲得。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.63 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.20-7.10 (m, 4H), 6.96 (dxd, 1H), 6.87 (s, 1H),

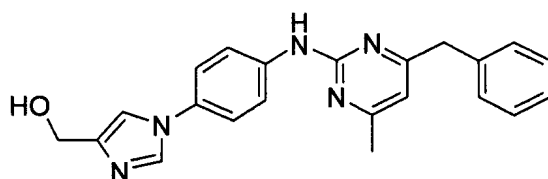
6.42 (s, 1H), 6.35-6.25 (m, 3H), 4.62 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

d) [2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲氧基-苯基胺基)-吡啶-4-基]-甲醇

將4-(第三丁基-二甲基-矽烷氧基甲基)-N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺(50 mg, 0.083 mmol)溶解於1 mL四氫呋喃中且添加四丁基氟化銨(44 mg, 0.17 mmol)。將混合物在20℃下攪拌2小時，在旋轉蒸發器中濃縮且以水稀釋。以乙酸乙酯萃取且藉由使用乙酸乙酯/甲醇(梯度0至2%甲醇)之胺基改質型矽膠(Merck HPTLC Silica Gel 60 NH₂F254S)層析法純化產生呈微黃色固體狀之純標題化合物(5 mg, 10%)。MS ISP (m/e): 486.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.97 (dxd, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.78 (s寬峰, 1H), 6.67 (s寬峰, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

實例 203

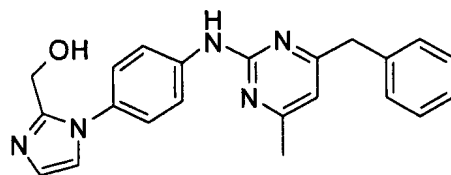
{1-[4-(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基胺基)-苯基]-1H-咪唑-4-基}-甲醇



將4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶(86 mg, 0.39 mmol)、1-(4-胺基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇(75 mg, 0.39 mmol, *Europ. J. Med. Chem.* 19 (3), 285-7 (1984), CAS 94128-93-5)及碳酸鉀(1.10 g, 7.86 mmol)於二噁烷(4 mL)及N,N-二甲基乙醯胺(1 mL)中之混合物以氮氣脫氣。添加乙酸鈹(II)(3.6 mg, 0.016 mmol)及2-(二環己基膦基)聯苯(12 mg, 0.031 mmol)且將反應混合物在微波爐中在200°C下照射25分鐘。添加[1-(4-胺基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇(43 mg, 0.19 mmol)且將反應混合物在微波爐中在200°C下再照射25分鐘。將反應混合物過濾，將濾液以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由以二氯甲烷/甲醇(14:1 v/v)溶離之矽膠管柱層析法純化產生呈淡黃色黏稠油狀物之標題化合物(19 mg, 13%)。MS ISP (m/e): 372.2 [(M+H)⁺]。

實例 204

{1-[4-(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基胺基)-苯基]-1H-咪唑-2-基}-甲醇

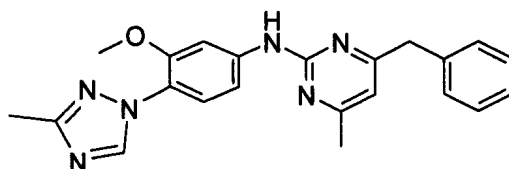


將4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶(104 mg, 0.48 mmol)、1-(4-胺基-苯基)-1H-咪唑-2-基]-甲醇(90 mg, 0.48 mmol)及碳酸鉀(1.33 g, 9.5 mmol)於二噁烷(4 mL)及N,N-二甲基乙

醯胺 (1 mL) 中之混合物以氮氣脫氣。添加乙酸鈹(II) (4.3 mg, 0.019 mmol) 及 2-(二環己基膦基)聯苯 (13.6 mg, 0.038 mmol) 且將反應混合物在微波爐中在 200°C 下照射 30 分鐘。添加 [1-(4-胺基-苯基)-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (43 mg, 0.19 mmol) 且將反應混合物在微波爐中在 200°C 下再照射 25 分鐘。將反應混合物過濾，將濾液以乙酸乙酯稀釋，以水及鹽水洗滌，以硫酸鎂乾燥且真空濃縮。藉由以二氯甲烷/甲醇 (14:1 v/v) 溶離之矽膠管柱層析法純化產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (93 mg, 52%)。MS ISP (m/e): 372.2 [(M+H)⁺]。熔點 95-98°C。

實例 205

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑

將 2-氯-5-硝基苯甲醚 (1.0 g, 5.2 mmol)、3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.74 g, 20.9 mmol) 及 氫氧化鉀 (0.44 g, 7.8 mmol) 於二甲亞砜 (5 mL) 中之溶液在氮氣氛下加熱至 80°C 歷時 2 天。添加水及 1 M 鹽酸水溶液且將反應物攪拌 45 分鐘。將沈澱物濾出，以水洗滌，以二氯甲烷溶解。將水層以二氯甲烷萃取兩次。將經合併之有機層以水洗滌，經硫

酸鈉乾燥，過濾且蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用乙腈/水 (0.1% 甲酸) 之逆相製備型 HPLC 純化產生呈黃色固體狀之標題化合物 (77 mg, 6%)。MS ISP (m/e): 235.2 (100) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=8.88 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.96-8.02 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 2.51 (s, 3H)。

b) 3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺

將 1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑 (77 mg, 0.33 mmol) 溶解於甲醇 (5 mL) 中。將燒瓶抽空且以氮氣吹拂。將此程序重複兩次。添加 10% 鈦/木炭 (8 mg)。將反應物在室溫下在氮氣氛下攪拌隔夜，過濾且將濾液在減壓下蒸發產生呈褐色固體狀之標題化合物 (67 mg, 約 100%)。MS ISP (m/e): 205.2 (100) $[(M+H)^+]$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm)=8.35 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.32-6.35 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

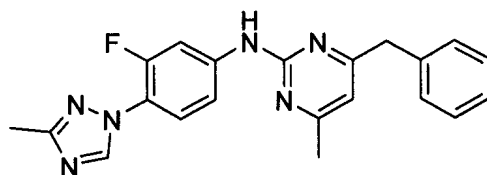
c) (4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺

在氮氣氛下將乙酸鈣(II) (5.9 mg, 0.026 mmol) 及 2-(二環己基膦基)-聯苯 (19 mg, 0.052 mmol) 溶解於二噁烷 (2 mL) 中。將反應物在 20°C 下攪拌 25 分鐘。添加第三丁醇鈉 (48 mg, 0.49 mmol)、溶解於二噁烷 (1.5 mL) 中之 3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺 (67 mg, 0.33 mmol) 及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶 (79 mg, 0.36 mmol)。將反應物在微波爐中 3 次加熱至 200°C 歷時 30 分鐘。添加水且將反應物

以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色膠狀物之標題化合物(38 mg, 30%)。MS ISP (m/e): 387.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.49 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26-7.33 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

實例 206

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-氟-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑

將二甲亞砜(5 mL)中之3,4-二氟硝基苯(514 mg, 3.23 mmol)、3-甲基-1H-1,2,4-三唑(325 mg, 3.72 mmol)及三水合磷酸氫二鉀(1.49 g, 6.46 mmol)在70℃下攪拌6小時。將混合物在真空中濃縮；將殘餘物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取3次。將經合併之有機層以水洗滌4次，以鹽水洗滌2次，經硫酸鎂乾燥且蒸發。管柱層析法(30 g二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯1:1 v/v)產生呈白色晶體之標題化合物(261 mg, 36%)。MS ISP (m/e): 223.3[(M+H)⁺]。 ¹H NMR

(CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.72 (d, 1H), 8.20 (m, 3H), 2.52 (s, 3H)。熔點 105-107°C。

b) 3-氟-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺

將 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-3-甲基-1H-[1,2,4]三唑 (250 mg, 1.13 mmol) 溶解於四氫呋喃 (6 mL) 及三乙胺 (5 mL) 中且在 1.5 巴氬氣下在 10% 鈀/木炭 (55 mg) 存在下攪拌 2 小時。將反應混合物過濾且在減壓下移除溶劑產生呈黃色固體狀之標題化合物 (159 mg, 73%)。MS ISP (m/e): 193.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.31 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.94 (s 寬峰, 2H), 2.48 (s, 3H)。熔點 122-125°C。

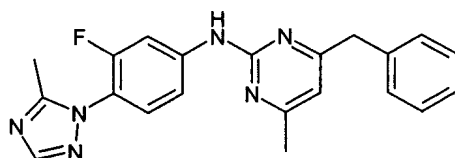
c) (4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-氟-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺

將乙酸鈣(II) (5 mg, 0.022 mmol) 及 2-(二環己基膦基)聯苯 (16 mg, 0.08 mmol) 在二噁烷 (1.5 mL) 中攪拌，同時使氬氣鼓泡經過溶液。將 4-苯甲基-2-氟-6-甲基-嘧啶 (120 mg, 0.55 mmol)、3-氟-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺 (105 mg, 0.55 mmol) 及碳酸鉀 (1.53 g, 10.9 mmol) 於二噁烷 (5 mL) 及 N,N-二甲基乙醯胺 (1.5 mL) 中之混合物以氬氣脫氣，添加上文製備之催化劑溶液且將反應混合物在微波爐中在 200°C 下照射 20 分鐘。使反應混合物在乙酸乙酯與水之間分溶；將水層以乙酸乙酯萃取兩次且將經合併之有機相以水洗滌 3 次，以鹽水洗滌 1 次，經硫酸鎂乾燥且真空移除溶劑。藉由在庚烷/乙酸乙酯 (9:1 v/v, 6 mL) 中濕磨將

淡褐色固體純化產生呈米色固體狀之標題化合物 (140 mg, 68%)。MS ISP (m/e): 375.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.43 (d, 1H), 8.98 (dd, 1H), 8.66 (dd, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.18 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。熔點 183-185°C。

實例 207

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-氟-4-(5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺



a) 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-5-甲基-1H-[1,2,4]三唑

將二甲亞砜 (1.5 mL) 中之 3,4-二氟硝基苯 (514 mg, 3.23 mmol)、3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (325 mg, 3.72 mmol) 及三水合磷酸氫二鉀 (1.49 g, 6.46 mmol) 在 70°C 下攪拌 6 小時。將混合物在真空中濃縮；將殘餘物以水稀釋且以乙酸乙酯萃取 3 次。將經合併之有機層以水洗滌 4 次，以鹽水洗滌 2 次，經硫酸鎂乾燥且蒸發。管柱層析法 (30 g 二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯 1:1 v/v) 產生呈白色晶體之標題化合物 (160 mg, 22%)。MS ISP (m/e): 223.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.22 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 2.48 (d, 3H)。熔點 56-58°C。

b) 3-氟-4-(5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺

將 1-(2-氟-4-硝基-苯基)-5-甲基-1H-[1,2,4]三唑 (120

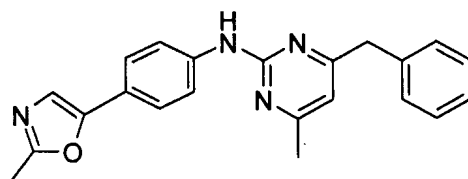
mg, 0.54 mmol) 溶解於四氫呋喃(6 mL)及三乙胺(10 mL)中且在3巴氬氣下在10%鈹/木炭(50 mg)存在下攪拌4小時。將反應混合物過濾且在真空中移除溶劑產生呈黃色固體狀之標題化合物(78 mg, 75%)。MS ISP (m/e): 193.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.93 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.03 (s寬峰, 2H), 2.38 (s, 3H)。熔點 106-108°C。

c) (4-苯甲基-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-氟-4-(5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例 206c) 中所述程序之方式自4-苯甲基-2-氟-6-甲基-嘓啉(86 mg, 0.54 mmol)及3-氟-4-(5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯胺(75 mg, 0.39 mmol)製備。管柱層析法(15 g 二氧化矽, 二氯甲烷+3.5% 甲醇 v/v)產生呈淡黃色蠟狀固體之標題化合物(100 mg, 68%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.07 (dd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.42 (d, 3H), 2.39 (s, 3H)。MS ISP (m/e): 375.2 [(M+H)⁺]。

實例 208

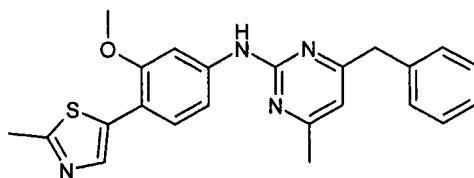
(4-苯甲基-6-甲基-嘓啉-2-基)-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺



在室溫下在氮氣氛下將乙酸鈹(II)(9.3 mg, 0.041 mmol)及2-(二環己基膦基)聯苯(30 mg, 0.083 mmol)在二噁烷(1.5 mL)中攪拌15分鐘。添加第三丁醇鈉(76 mg, 0.78 mmol)、溶解於二噁烷(0.7 mL)中之4-(2-甲基-噁唑-5-基)苯胺(90 mg, 0.52 mmol, CAS 89260-50-4)及4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(124 mg, 0.57 mmol)。將反應物在微波爐中加熱至200°C歷時30分鐘。添加水且將反應物以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷且接著二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(112 mg, 61%)。MS ISP (m/e): 357.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.69 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.26-7.35 (m, 4H), 7.11-7.12 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.36 (s, 3H)。

實例209

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺



a) 5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-2-甲基-噁唑

在微波瓶中, 將2-溴-5-硝基苯甲醚(800 mg, 3.38

mmol)、乙酸鉀(503 mg, 5.07 mmol)及肆(三苯基膦)-鈾(0)(197 mg, 0.17 mmol)於N,N-二甲基乙醯胺(12 mL)中之混合物以氫氣吹拂, 同時添加2-甲基噻唑(1.71 g, 16.9 mmol)。將試管密封且將混合物在160°C下照射2次, 歷時30分鐘。使紅色-褐色混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將水層以乙酸乙酯再萃取。將經合併之有機相以水洗滌3次, 以鹽水洗滌1次, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥。管柱層析法(70 g二氧化矽, 庚烷/乙酸乙酯7:3 v/v)產生呈黃色固體狀之標題化合物(360 mg, 42%)。MS ISP (m/e): 251.1 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.15 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。熔點114-117°C。

b) 3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯胺

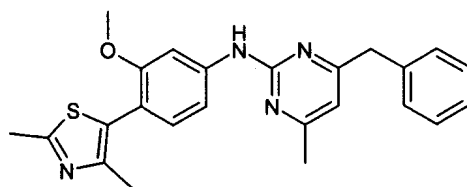
將5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-2-甲基-噻唑(330 mg, 1.32 mmol)及無水氯化亞錫(1.28 g, 6.6 mmol)於乙醇(21 mL)中之懸浮液在回流下攪拌1小時。將黃色溶液蒸發且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將此溶液以2 N氫氧化鈉水溶液洗滌2次, 以鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且蒸發至乾燥產生呈橙色固體狀之標題化合物(266 mg, 91%)。MS ISP (m/e): 221.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.81 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.31 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (m, 2H), 2.69 (s, 3H)。熔點125-129°C。

c) (4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例 206c) 中所述程序之方式自 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(130 mg, 0.59 mmol)及 3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯胺(131 mg, 0.59 mmol)製備。管柱層析法(20 g 二氧化矽, 庚烷/乙酸乙酯 1:1 v/v)產生呈灰白色固體狀之標題化合物(165 mg, 69%)。MS ISP (m/e): 403.2 [(M+H)+]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。熔點 138-141°C。

實例 210

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-甲氧基-苯基]-胺



a) 5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-2,4-二甲基-噻唑

在微波瓶中, 將 2-溴-5-硝基苯甲醚(600 mg, 2.53 mmol)、乙酸鉀(377 mg, 3.80 mmol)及 肆(三苯基膦)-鈹(0)(148 mg, 0.13 mmol)於 N,N-二甲基乙醯胺(8 mL)中之混合物以氮氣吹拂, 同時添加 2,4-二甲基噻唑(1.47 g, 12.6 mmol)。將試管密封且將混合物在 170°C 下照射 30 分鐘。使紅色-褐色混合物在乙酸乙酯與水之間分溶。將水層以乙酸乙酯再萃取。將經合併之有機相以水、鹽水洗滌, 經硫

酸鎂乾燥且將溶劑蒸發至乾燥。管柱層析法(40 g 二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯 7/3)產生呈黃色固體狀之標題化合物(415 mg, 62%)。MS ISP (m/e): 265.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.90 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。熔點 123-125°C。

b) 4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-甲氧基-苯胺

將 5-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-2,4-二甲基-噻唑(415 mg, 1.57 mmol)及無水氯化亞錫(1.52 g, 7.85 mmol)於乙醇(25 mL)中之懸浮液在回流下攪拌3小時。將黃色溶液蒸發且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。將此溶液以 1 N 氫氧化鈉水溶液洗滌，以水洗滌兩次，以鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且將溶劑蒸發至乾燥。管柱層析法(50 g 二氧化矽，庚烷/乙酸乙酯 30-60% v/v)產生呈淺黃色固體狀之標題化合物(276 mg, 75%)。MS ISP (m/e): 235.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.04 (d, 1H), 6.31 (m, 2H), 3.80 (s 寬峰, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。熔點 112-115°C。

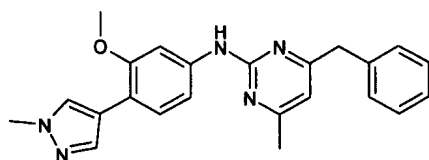
c) (4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-甲氧基-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例 206c)中所述程序之方式自 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(130 mg, 0.59 mmol)及 4-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-3-甲氧基-苯胺(139 mg, 0.49 mmol)製備。管柱層析法(20 g 二氧化矽，二氯甲烷/乙酸乙

酯 1:1 v/v)產生呈淡黃色蠟狀固體之標題化合物(193 mg, 78%)。MS ISP (m/e): 417.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.78 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

實例 211

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啉-2-基)-[3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-胺



a) 2-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉

將 4-溴-5-硝基苯甲醚(5.0 g, 21.2 mmol)、雙(頻哪醇根基)二硼(8.21 g, 31.7 mmol)及乙酸鉀(6.28 g, 63.3 mmol, 在 100°C 下在高度真空下乾燥)在二噁烷(75 mL)中之混合物以氮氣淨化 5 分鐘。添加氯化雙(三苯基磷)鉀(II)(1.48 g, 2.11 mmol)且將混合物在氮氣氛下加熱至 100°C 歷時 18 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水及鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且將溶劑蒸發。管柱層析法(330 g 二氧化矽, 庚烷/乙酸乙酯 5-60%)產生呈淡褐色固體狀之標題化合物(3.46 g, 58%)。MS EI (m/e): 279 [(M⁺)]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.78 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.37 (s, 12H)。熔點 75-78°C。

b) 4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑

將 2-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼啉 (635 mg, 1.79 mmol) 及 1-甲基-4-碘-1H-吡唑 (745 mg, 3.58 mmol) 於乙醇 (11 mL) 及甲苯 (26 mL) 中之溶液以氬氣淨化 5 分鐘。添加氯化 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵鈀 (II) (73.0 mg, 0.89 mmol) 且將混合物加熱至 80°C, 接著添加 2 M 碳酸鈉水溶液 (14 mL) 且在 80°C 下繼續攪拌 24 小時。將混合物以乙酸乙酯稀釋, 以水及鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥且將溶劑蒸發。管柱層析法 (20 g 二氧化矽, 二氯甲烷) 產生呈黃色固體狀之標題化合物 (245 mg, 58%)。MS ISP (m/e): 234.0 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO, 300 MHz): δ (ppm)=8.35 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)。熔點 132-134°C。

c) 3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯胺

在氬氣氛下將 4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (240 mg, 1.03 mmol) 及 10% 碳載鈀 (55 mg, 0.052 mmol) 於甲醇 (15 mL) 中之混合物攪拌 2 小時。將混合物過濾且將溶劑蒸發產生呈白色固體狀之標題化合物 (210 mg, 100%)。MS ISP (m/e): 204.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.32 (d, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s 寬峰, 2H)。熔點 129-131°C。

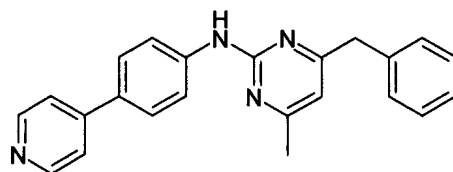
d) (4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基]-胺

標題化合物係使用類似於實例 206c) 中所述程序之方式

自 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶 (119 mg, 0.54 mmol) 及 3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯胺 (100 mg, 0.49 mmol) 製備。管柱層析法 (25 g 二氧化矽, 二氯甲烷/乙酸乙酯 0-25% v/v) 產生呈淡黃色黏稠油狀物之標題化合物 (42 mg, 22%)。MS ISP (m/e): 386.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.82 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.29 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

實例 212

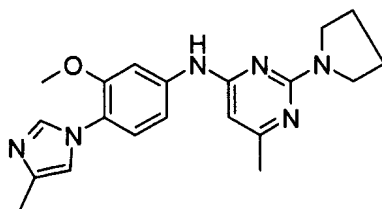
(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-(4-吡啶-4-基-苯基)-胺



類似於實例 62 自 4-(吡啶-4-基)苯胺及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘧啶 (實例 43a) 製備。標題化合物係以微褐色油狀物形式 (產率=31%) 獲得。MS ISP (m/e): 353.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.80 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.40-7.15 (m, 5H), 6.68 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)。

實例 213

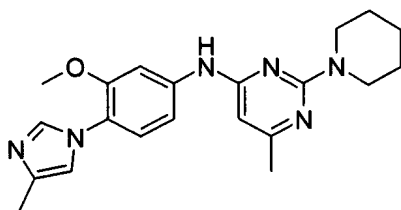
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(6-甲基-2-吡咯啶-1-基-嘧啶-4-基)-胺



標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.30 mmol) 及 4-氯-6-甲基-2-吡咯啶-1-基-嘧啶 (65 mg, 0.33 mmol, 實例 95a) 製備。將粗產物藉由以乙醚攪拌來純化。其係以淡褐色固體形式以 58% 產率獲得。MS ISP (m/e): 365.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (br m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (br m, 4H)。

實例 214

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(6-甲基-2-哌啶-1-基-嘧啶-4-基)-胺

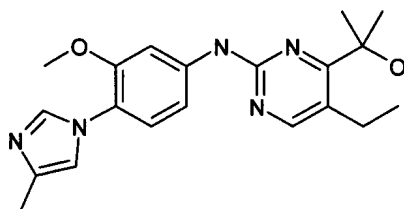


標題化合物係以類似於實例 90 中所述之方式自 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.30 mmol) 及 4-氯-6-甲基-2-哌啶-1-基-嘧啶 (70 mg, 0.33 mmol, 實例 97a) 製備。將粗產物藉由以乙醚攪拌來純化。其係以 79% 之產率

以灰色固體形式獲得。MS ISP (m/e): 379.3 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.29 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.50 (m, 4H)。

實例 215

2-{5-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-基}-丙-2-醇

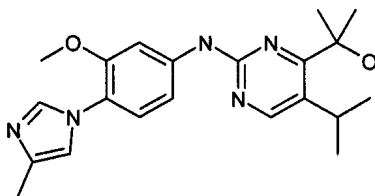


將2-側氧基-戊酸乙酯(144 mg, 1.0 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺二乙基縮醛(0.68 mL)中之溶液加熱至100℃歷時2小時。將混合物在減壓下蒸發且以類似於實例139所述之方式使剩餘粗3-[1-二甲基胺基-亞甲基]-2-側氧基-己酸乙酯與二硝酸N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍(298 mg, 0.80 mmol)反應。使所得5-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啉-4-甲酸乙酯經受類似於實例165中所述程序之方式產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(12 mg, 3%)。MS ISP (m/e): 368.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.31 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.73 (q, 2H), 2.30 (s,

3H), 1.60 (s, 6H), 1.30 (t, 3H)。

實例 216

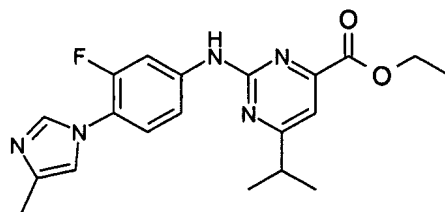
2-{5-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



以類似於實例 139 所述之方式使 3-[1-二甲基胺基-亞甲基]-4-甲基-2-側氧基-戊酸乙酯 (170 mg, 0.80 mmol) 與二硝酸 N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍反應且使所得 5-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-甲酸乙酯經受類似於實例 165 中所述程序之方式產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (10 mg, 4%)。MS ISP (m/e): 382.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.45 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.28 (d, 6H)。

實例 217

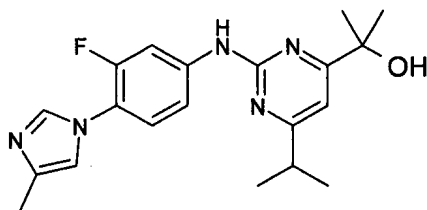
2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-異丙基-嘓啶-4-甲酸乙酯



將硝酸 N-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胍 (719 mg, 2.0 mmol)、5-甲基-2,4-二側氧基-己酸乙酯 (372 mg, 2.0 mmol) 及碳酸鉀 (138 mg, 1.0 mmol) 於乙醇 (5 mL) 中之混合物在密封試管中在微波爐中加熱至 170°C 歷時 0.5 小時。將混合物冷卻，以乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋，且接著以水 (20 mL) 及鹽水 (20 mL) 洗滌。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用二氯甲烷/0-10% 甲醇作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (153 mg, 20%)。MS ISP (m/e): 384.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.11 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25-7.30 (2H), 6.94 (s, 1H), 4.48 (q, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.46 (t, 3H), 1.36 (d, 6H)。

實例 218

2-{2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-異丙基-嘓啶-4-基}-丙-2-醇

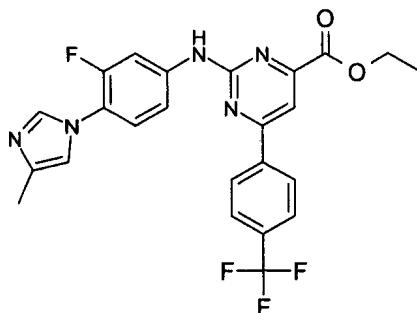


使用類似於實例 165 中所述程序之方式，使 2-[3-氟-4-(4-

甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯(115 mg, 0.3 mmol)與甲基氯化鎂反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(66 mg, 59%)。MS ISP (m/e): 370.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.99 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.25-7.35 (2H), 7.22 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.54 (s, 6H), 1.33 (d, 6H)。

實例 219

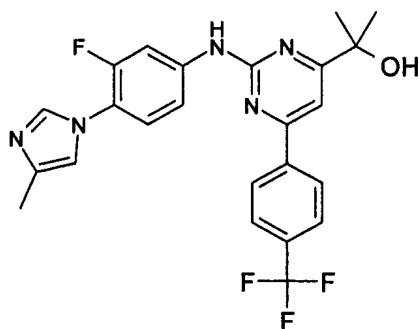
2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯



使用類似於實例 217 中所述程序之方式，但以 2,4-二側氧基-4-(4-三氟甲基-苯基)-丁酸乙酯(576 mg, 2.0 mmol)置換 5-甲基-2,4-二側氧基-己酸乙酯，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(128 mg, 13%)。MS ISP (m/e): 486.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.25 (d, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.30-7.35 (2H), 6.96 (s, 1H), 4.54 (q, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (t, 3H)。

實例 220

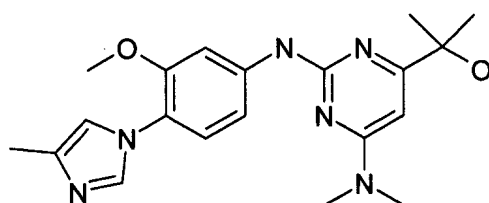
2-[2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇



使用類似於實例165中所述程序之方式，使2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯(87 mg, 0.18 mmol)與甲基氯化鎂反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(47 mg, 55%)。MS ISP (m/e): 472.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.19 (d, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.28-7.32 (2H), 6.98 (s, 1H), 3.68 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

實例221

2-{6-二甲基胺基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-(2-氯-6-二甲基胺基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇

使用類似於實例88b)中所述程序之方式，但以2-氯-6-二

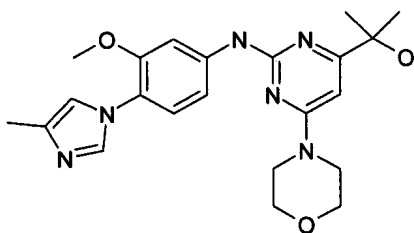
甲基胺基-嘧啶-4-甲酸甲酯(645 mg, 3.0 mmol)置換2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-甲酸乙酯, 獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(504 mg, 78%)。MS ISP (m/e): 216.2 [(M+H)⁺]。

b) 2-{6-二甲基胺基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例1e)中所述程序之方式, 使2-(2-氯-6-二甲基胺基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇(65 mg, 0.3 mmol)與3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.3 mmol)反應產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物(24 mg, 21%)。MS ISP (m/e): 383.3 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

實例222

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-(2-氯-6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇

使用類似於實例88b)中所述程序之方式, 但以2-氯-6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-甲酸甲酯(900 mg, 3.5 mmol)置換2-氯-6-乙氧基-嘧啶-4-甲酸乙酯, 獲得呈淡黃色固體狀之標題化

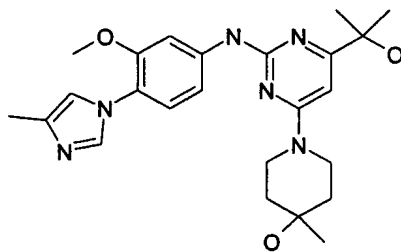
合物 (769 mg, 85%)。MS ISP (m/e): 258.1 [(M+H)⁺]。

b) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-(2-氯-6-嗎啉-4-基-嘧啶-4-基)-丙-2-醇 (77 mg, 0.3 mmol) 與 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol) 反應產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物 (62 mg, 49%)。MS ISP (m/e): 425.2 [(M+H)⁺]。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.82 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 及 3.65 (2 m, 2 x 4H), 3.16 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.51 (s, 6H)。

實例 223

1-{6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-4-甲基-哌啶-4-醇



a) 2-氯-6-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-嘧啶-4-甲酸甲酯

將 2,4-二氯嘧啶-6-甲酸甲酯 (1.66 g, 8.0 mmol)、4-甲基-哌啶-4-醇 (1.21 g, 8 mmol) 及碳酸鈉 (1.74 g, 16.0 mmol) 於甲醇 (8 mL) 中之混合物在 20°C 下攪拌 1 小時。使混合物在乙酸乙酯與水之間分溶，且隨後將有機層以鹽水洗

滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈淡黃色固體狀之粗製標題化合物(1.70 g, 72%)。MS ISP (m/e): 286.1 [(M+H)⁺]。

b) 1-[2-氯-6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-嘓啶-4-基]-4-甲基-哌啶-4-醇

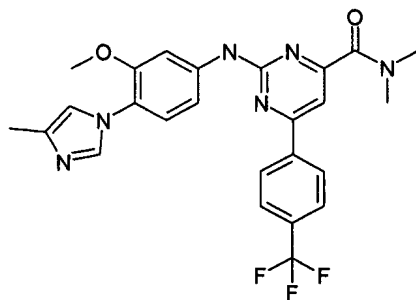
使用類似於實例 88b) 中所述程序之方式，但以 2-氯-6-(4-羥基-4-甲基-哌啶-1-基)-嘓啶-4-甲酸甲酯(1.71 g, 6.0 mmol)置換 2-氯-6-乙氧基-嘓啶-4-甲酸乙酯，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.38 g, 22%)。MS ISP (m/e): 286.1 [(M+H)⁺]。

c) 2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡咯啶-1-基-嘓啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-(2-氯-6-嗎啉-4-基-嘓啶-4-基)-丙-2-醇(77 mg, 0.3 mmol)與 3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.3 mmol)反應產生呈灰白色泡沫體之標題化合物(70 mg, 52%)。MS ISP (m/e): 453.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.97 (s, 1), 6.92 (dd, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.47 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.55-1.70 (m, 4H), 1.51 (s, 6H), 1.32 (s, 3H)。

實例 224

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-甲酸二甲基醯胺



a) 2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啉-4-甲酸

將Pd(dppf)Cl₂(0.214 g, 0.02 mmol)添加至2,4-二氯嘓啉-6-甲酸甲酯(2.07 g, 10 mmol)及4-(三氟甲基)苯基-醑酸(1.90 g, 10 mmol)於DME(100 mL)及飽和NaHCO₃水溶液(20 mL)中之混合物中, 且將混合物在氬氣氛下在80℃下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至20℃且添加至冰水(100 mL)中。將混合物以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取且將有機相以飽和碳酸鈉水溶液(50 mL)萃取。藉由添加25% HCl(100 mL)使經合併之水層酸化且隨後以乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取。將有機相以鹽水洗滌, 經硫酸鈉乾燥且將溶劑在減壓下移除。使殘餘固體自乙酸乙酯/庚烷再結晶產生呈淡紅色固體狀之標題化合物(1.82 g, 60%)。MS ISN (m/e): 301.2 [(M-H)⁻]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.51 (s, 1H), 8.33及7.84 (2 d, 2 x 2H)。

b) 2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啉-4-甲酸二甲基醑胺

將草醑氯(0.38 mL, 4.5 mmol)及N,N-二甲基甲醑胺(0.03 mL)添加至2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啉-4-甲酸(303 mg, 1.0 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液中。將混合物在20℃下攪拌3小時, 且接著在減壓下蒸發。將殘餘物

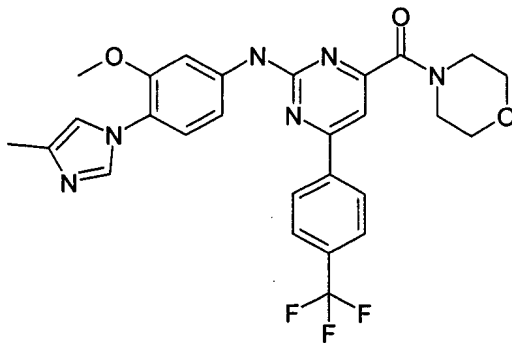
溶解於二氯甲烷(25 mL)中且將溶液與60%二甲胺水溶液(1.2 mL, 13.3 mmol)及飽和碳酸氫鈉水溶液(8 mL)一起攪拌1小時。將混合物以二氯甲烷(25 mL)稀釋，且將有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-40%乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈白色固體狀之標題化合物(215 mg, 65%)。MS ISP (m/e): 330.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.24 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 3.17 (s, 6H)。

c) 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基苯基)-嘧啶-4-甲酸二甲基醯胺

使用類似於實例1e)中所述程序之方式，使2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸二甲基醯胺(99 mg, 0.3 mmol)與3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.3 mmol)反應產生呈黃色固體狀之標題化合物(76 mg, 51%)。MS ISP (m/e): 497.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.21 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.18及3.15 (2 s, 2 x 3H), 2.31 (s, 3H)。

實例225

[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-嗎啉-4-基-甲酮



a) [2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-嗎啉-4-基-甲酮

將草醯氯(0.38 mL, 4.5 mmol)及N,N-二甲基甲醯胺(0.03 mL)添加至2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸(303 mg, 1.0 mmol)於二氯甲烷(20 mL)中之懸浮液中。將混合物在20℃下攪拌3小時，且接著在減壓下蒸發。將殘餘物溶解於二氯甲烷(25 mL)中且將溶液與嗎啉(0.174 mL, 2.0 mmol)及飽和碳酸氫鈉水溶液(8 mL)一起在20℃下攪拌1小時。將混合物以二氯甲烷(25 mL)稀釋，且將有機層以水及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-40%乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈白色固體狀之標題化合物(260 mg, 66%)。MS ISP (m/e): 372.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.25 (d, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.74 (m, 4H)。

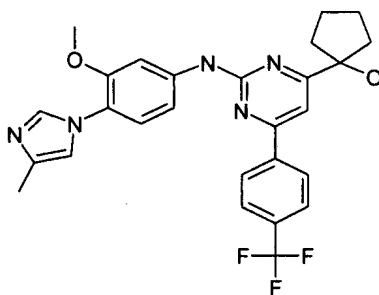
b) 2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-嗎啉-4-基-甲酮

使用類似於實例1e)中所述程序之方式，使2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸二甲基醯胺(112 mg, 0.3 mmol)與3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.3 mmol)

反應產生呈黃色固體狀之標題化合物(42 mg, 27%)。MS ISP (m/e): 539.3 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.21 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.2-7.3 (2H), 6.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83及3.69 (2 m, 2 x 4H), 2.31 (s, 3H)。

實例 226

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-環戊醇

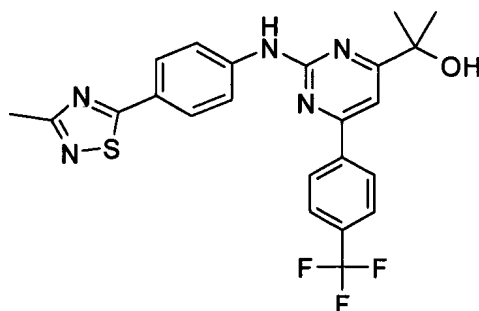


在0℃下經1分鐘向2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-甲酸乙酯(99 mg, 0.2 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加丁烷-1,4-雙(溴化鎂)於四氫呋喃中之0.3 M溶液(1.6 mL, 0.49 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌10分鐘，隨後在20℃下攪拌2小時。將混合物倒至飽和氯化銨溶液(5 mL)上且將混合物以乙酸乙酯(40 mL)萃取。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化產生呈淡黃色泡沫體之標題化合物(10 mg, 10%)。MS ISP (m/e): 510.4 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.20 (d, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d,

2H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.85-2.25 (m, 4H)。

實例 227

2-[2-[4-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇



a) 4-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-苯胺

在攪拌下向 3-甲基-5-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噻二唑 (422 mg, 1.9 mmol, CAS 800408-77-9, Wilkins, D. J.; Bradley, P. A. Science of Synthesis (2004), 13, 277-295) 於乙醇 (19 mL) 中之懸浮液中添加氯化錫(II) (1.86 g, 9.54 mmol) 且加熱至 70°C 歷時 4 小時。將混合物倒至冷飽和碳酸氫鈉水溶液上。將懸浮液攪拌 30 分鐘且將固體濾出，以水洗滌。將殘餘物與四氫呋喃一起加熱 2 至 3 次且過濾。將水層以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物以乙醚攪拌且將固體濾出且以乙醚/庚烷洗滌產生呈黃色固體狀之標題化合物 (355 mg, 97%)。MS ISP (m/e): 192.2 (100) [(M+H)⁺]。¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=7.64 (d, 2H), 6.63 (d, 3H),

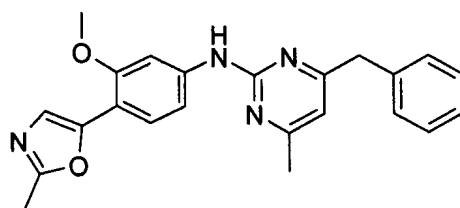
6.01 (BR s, 2H, NH₂), 2.54 (s, 3H)。

**b) 2-[2-[4-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三
氯甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇**

在室溫下在氮氣氛下將乙酸鈣(II)(3.6 mg, 0.016 mmol)及2-(二環己基磷基)聯苯(11 mg, 0.032 mmol)在二噁烷(1 mL)中攪拌10分鐘。添加溶解於二噁烷(1 mL)中之第三丁醇鈉(29 mg, 0.3 mmol)、4-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-苯胺(38 mg, 0.20 mmol)及2-[2-氯-6-(4-三氯甲基-苯基)嘓啶-4-基]-丙-2-醇(70 mg, 0.22 mmol)。將反應物在微波爐中加熱至130℃歷時30分鐘。添加水且將反應物以乙酸乙酯萃取兩次。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用庚烷/乙酸乙酯(1:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(26 mg, 28%)。MS ISP (m/e): 472.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.21 (d, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.45 (br s, 1H, NH), 7.39 (s, 1H), 3.72 (s, 1H, OH), 2.73 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

實例 228

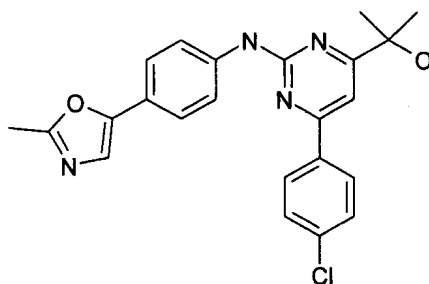
(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺



在氮氣氛下將乙酸鈣(II)(5.4 mg, 0.024 mmol)及2-(二環己基膦基)聯苯(17 mg, 0.048 mmol)在二噁烷(3 mL)中攪拌20分鐘。添加第三丁醇鈉(44 mg, 0.45 mmol)、3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯胺(61 mg, 0.30 mmol, CAS 568556-28-5; E. J. Iwanowicz等人Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13(12), 2059-2063; 2003)及4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(72 mg, 0.33 mmol)。將反應物在微波爐中加熱至130℃歷時30分鐘。添加水且將反應物以乙酸乙酯萃取3次。將經合併之有機層經硫酸鈉乾燥, 過濾且在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物藉由使用二氯甲烷且接著二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(31 mg, 27%)。MS ISP (m/e): 387.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=7.86 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.26-7.33 (m, 5H), 7.15 (br s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

實例229

2-{6-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇



a) 2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸

使用類似於實例224a)中所述程序之方式，但以4-氯苯基醯酸(1.04 g, 5 mmol)置換4-(三氟甲基)苯基醯酸，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物(0.78 g, 58%)。MS ISN (m/e): 267.2 [(M-H)⁻]。

b) 2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯

向2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸(1.35 g, 5.0 mmol)於乙醇(50 mL)中之溶液中添加先前已由鹽酸氣體飽和之乙醚(10 mL)。將反應混合物在20°C下攪拌24小時。將溶液在減壓下蒸發且將殘餘油狀物溶解於乙酸乙酯中。將溶液以飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。使殘餘材料自乙酸乙酯/庚烷結晶產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(1.17 g, 78%)。MS ISN (m/e): 297.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.31 (s, 1H), 8.13及7.53 (2 d, 2 x 2H), 4.53 (q, 2H), 1.47 (t, 3H)。

c) 2-[2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

在-70°C下經2分鐘向2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯(297 mg, 1.0 mmol)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液中添加甲基氯化鎂於四氫呋喃中之3 M溶液(0.80 mL, 2.4 mmol)。將反應混合物在-70°C下攪拌30分鐘，隨後在0°C下攪拌2小時。將混合物倒至飽和氯化銨溶液(20 mL)上且將產物以乙酸乙酯(40 mL)萃取。將有機層以鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘材料藉由使用庚烷/0-50%乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠層析法純化，在

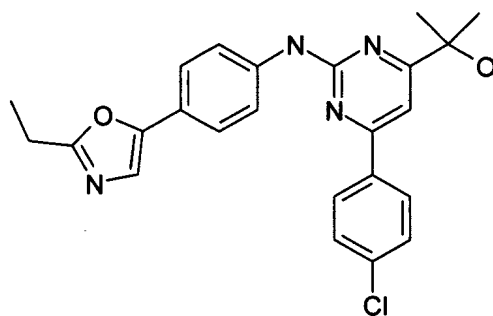
自乙酸乙酯/庚烷結晶後產生呈白色固體狀之標題化合物 (185 mg, 65%)。MS ISP (m/e): 283.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.07 (d, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 3.16(s, 1H), 1.62 (s, 6H)。

d) 2-{6-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-[2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇 (112 mg, 0.3 mmol) 與 4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯胺 (61 mg, 0.3 mmol) 反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (28 mg, 22%)。MS ISP (m/e): 421.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.04, 7.74, 7.63 及 7.50 (4 d, 4 x 2H), 7.20 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例 230

2-{6-(4-氯-苯基)-2-[4-(2-乙基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

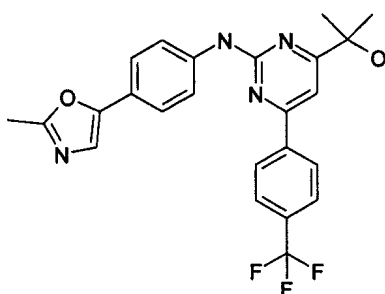


使用類似於實例 229d) 中所述程序之方式，但以 4-(2-乙基-噁唑-5-基)-苯胺 (57 mg, 0.2 mmol) 置換 4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯胺，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (12

mg, 14%)。MS ISP (m/e): 435.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.04, 7.74, 7.64及7.50 (4 d, 4 x 2H), 7.17 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.86 (q, 2H), 1.60 (s, 6H), 1.40 (t, 3H)。

實例 231

2-[2-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇



a) 2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯

使用類似於實例 229b) 中所述程序之方式，但以 2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸 (1.89 g, 6.0 mmol) 置換 2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (1.83 g, 87%)。MS ISP (m/e): 331.0 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.34 (s, 1H), 8.30 及 7.82 (2 d, 2 x 2H), 4.55 (q, 2H), 1.48 (t, 3H)。

b) 2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

使用類似於實例 229c) 中所述程序之方式，但以 2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯 (661 mg, 2.0 mmol) 置換 2-氯-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯，獲得呈淡黃色固體狀之標題化合物 (486 mg, 77%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300

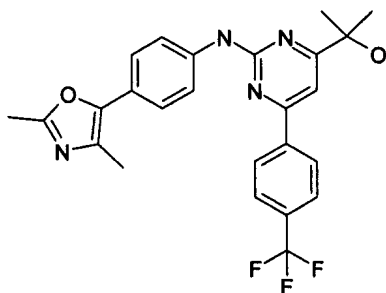
MHz): δ (ppm)=8.23 (d, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 3.12 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

c) 2-[2-[4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇 (95 mg, 0.3 mmol) 與 4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯胺 (52 mg, 0.3 mmol) 反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (29 mg, 21%)。MS ISP (m/e): 455.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.20, 7.78, 7.75 及 7.63 (4 d, 4 x 2H), 7.31 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例 232

2-[2-[4-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

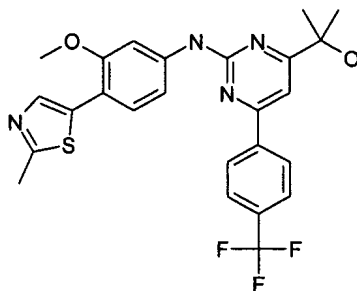


使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇 (95 mg, 0.3 mmol) 與 4-(2,4-二甲基-噁唑-5-基)-苯胺 (56 mg, 0.3 mmol) 反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (72 mg, 51%)。MS ISP (m/e): 469.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ

(ppm)=8.20, 7.78, 7.75及7.63 (4 d, 4 x 2H), 7.31 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (s, 6H)。

實例233

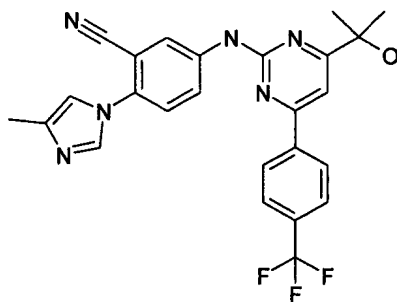
2-[2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇



使用類似於實例1e)中所述程序之方式，使2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇(95 mg, 0.3 mmol)與3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯胺(66 mg, 0.3 mmol)反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(36 mg, 24%)。MS ISP (m/e): 501.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.21 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (2 s, 2 x 1H), 7.10 (dd, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

實例234

5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈



a) 2-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-硝基-苯甲腈

將 831 mg (5 mmol) 3-氰基-4-氟硝基苯、0.82 g (10 mmol) 4-甲基咪唑及 1.38 g (10 mmol) 碳酸鉀於乙腈 (10 mL) 中之懸浮液在 20°C 下攪拌 60 小時。將溶劑蒸發且使殘餘物在乙酸乙酯與 1 N 氫氧化鈉水溶液之間分溶。將水層以乙酸乙酯萃取。將經合併之有機層以鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下蒸發溶劑。使粗產物自乙醇/水結晶產生呈灰白色固體狀之標題化合物 (0.65 g, 57%)。¹H NMR (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 8.95 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.21 (s, 3H)。

b) 5-胺基-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

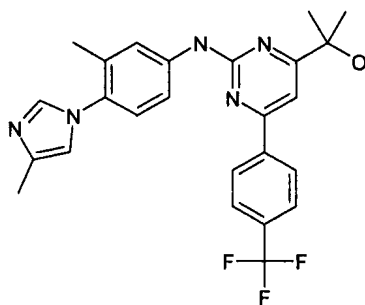
將溶解於乙酸乙酯 (10 mL) 中之 0.65 g (2.84 mmol) 2-(4-甲基-咪唑-1-基)-5-硝基-苯甲腈在 20°C 下在氫氣氛下在 150 mg 10% 鈀/木炭存在下氫化 5 小時。將催化劑濾出且以乙酸乙酯洗滌。將濾液之溶劑在減壓下蒸發且乾燥產生呈黃色固體狀之標題化合物 (0.45 g, 80%)。MS ISP (m/e): 199.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 250 MHz): δ (ppm) = 7.72 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 2.15 (s, 3H)。

c) 5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基氨基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

使用類似於實例 1e) 中所述程序之方式，使 2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇 (95 mg, 0.3 mmol) 與 3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯胺 (59 mg, 0.3 mmol) 反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物 (91 mg, 63%)。MS ISP (m/e): 479.1 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm)=10.31 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.17 (dd, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)。

實例 235

2-[2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇



a) 4-甲基-1-(2-甲基-4-硝基-苯基)-1H-咪唑

將 2-氯-5-硝基-甲苯 (2.0 g, 12 mmol)、4-甲基咪唑 (1.0 g, 12 mmol) 及碳酸鉀 (5.7 g, 17.5 mmol) 於乙腈 (20 mL) 中之混合物回流 15 小時。將反應混合物冷卻，藉由添加水中止且以乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發且將粗材料藉由使用乙酸乙酯作為溶離劑之矽膠管柱層

析法純化產生呈微褐色固體狀之標題化合物(1.27 g, 50%)。MS ISP (m/e): 218.3 (100) [(M+H)⁺]。

b) 3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺

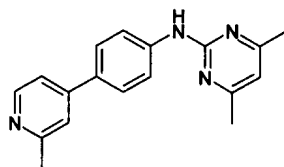
將4-甲基-1-(2-甲基-4-硝基-苯基)-1H-咪唑(1.26 g, 5.8 mmol)及二水合氯化亞錫(6.81 g, 30.2 mmol)於乙酸乙酯(40 mL)及乙醇(20 mL)中之混合物在70℃下攪拌1小時。將反應混合物藉由添加水中止，以碳酸氫鈉中和且以乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發產生呈微黃色膠狀物之粗製標題化合物(1.08 g, 99%)。MS ISP (m/e): 188.4 (100) [(M+H)⁺]。

c) 2-[2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇

使用類似於實例1e)中所述程序之方式，使2-[2-氯-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇(95 mg, 0.3 mmol)與3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基)-苯胺(56 mg, 0.3 mmol)反應產生呈淡黃色固體狀之標題化合物(38 mg, 27%)。MS ISP (m/e): 468.2 [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.88 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

實例 236

(4,6-二甲基-嘓啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺



a) 4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯胺

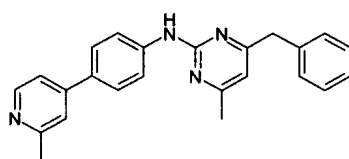
標題化合物係藉由 Organic Letters 8, 3421 (2006) 中所述之方法自 4-溴-2-甲基吡啶及 4-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼啉-2-基)苯胺製備。以微褐色固體形式(產率=18%)獲得。MS ISP (m/e): 185.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.80 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.74 8.34 (d, 1H), 7.51 (dxd, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dxd, 1H), 6.65 (dxd, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

b) (4,6-二甲基-嘓啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺

標題化合物係類似於實例 62 自 4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯胺及 2-氯-4,6-二甲基嘓啶製備。以微黃色固體形式(產率=33%)獲得。MS ISP (m/e): 291.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.73 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.55 (s, 1H); 7.47 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.50 (s, 隱藏於 DMSO 峰中之 3H), 2.34 (s, 6H)。

實例 237

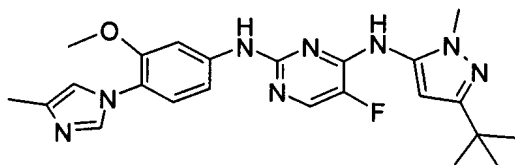
(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺



標題化合物係類似於實例 62 自 4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯胺及 4-苯甲基-2-氯-6-甲基-嘓啶(實例 43a)製備。以微黃色固體形式(產率=48%)獲得。MS ISP (m/e): 367.1 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (DMSO-D₆, 300 MHz): δ (ppm)=9.77 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.67 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

實例 238

N4-(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-5-氟-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-嘓啶-2,4-二胺



在 20°C 下在氮氣氛下將乙酸鈣(II)(5.4 mg, 0.024 mmol)及 2-(二環己基膦基)聯苯(17 mg, 0.048 mmol)在二噁烷(2.7 mL)中攪拌 10 分鐘。添加第三丁醇鈉(44 mg, 0.45 mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯胺(61 mg, 0.30 mmol)及(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-(2-氯-5-氟-嘓啶-4-基)-胺(94 mg, 0.33 mmol, WO2008099210)。將反應物在微波爐中加熱至 200°C 歷時 30 分鐘。添加乙酸鈣(II)(5.4 mg, 0.024 mmol)、2-(二環己基膦基)-聯苯(17 mg, 0.048 mmol)、碳酸鈉(48 mg, 0.45 mmol)、(5-第三丁基-2-甲基-2H-吡啶-3-基)-(2-氯-5-氟-嘓啶-4-基)-胺(85

mg, 0.3 mmol)及二噁烷(1 mL)。將反應物在微波爐中再次加熱至200°C歷時30分鐘。向經冷卻之反應混合物中添加水且將混合物以乙酸乙酯萃取。將有機層經硫酸鈉乾燥且在減壓下蒸發。將殘餘物藉由使用二氯甲烷且接著二氯甲烷/甲醇(19:1 v/v)作為溶離劑之矽膠管柱層析法純化產生呈黃色固體狀之標題化合物(41 mg, 30%)。MS ISP (m/e): 451.2 (100) [(M+H)⁺]。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm)=8.02 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.45 (br s, 1H, NH), 6.11 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98105321

※申請日：98.2.19

※IPC 分類：~~C07D, C07C, A61K~~

一、發明名稱：(中文/英文)

澱粉樣β調節劑

MODULATORS FOR AMYLOID BETA

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

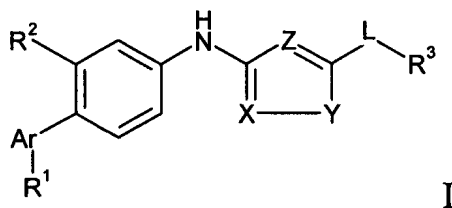
C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

二、中文發明摘要：

本發明係關於下式化合物：

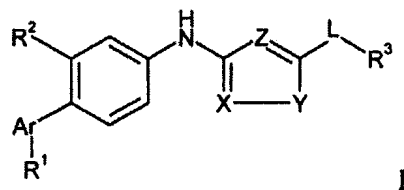


其中取代基係如請求項1中所述。

已發現本發明之式I化合物為澱粉樣β之調節劑，且因此其可適用於治療或預防與大腦中β澱粉樣蛋白沈積有關之疾病，尤其阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)，及其他疾病，諸如腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆及唐氏症候群(Down syndrome)。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula

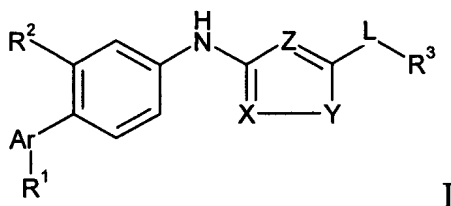


wherein the substituents are as described in claim 1.

It has been found that the present compounds of formula I are modulators for amyloid beta and thus, they may be useful for the treatment or prevention of a disease associated with the deposition of β -amyloid in the brain, in particular Alzheimer's disease, and other diseases such as cerebral amyloid angiopathy, hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, Dutch-type (HCHWA-D), multi-infarct dementia, dementia pugilistica and Down syndrome.

七、申請專利範圍：

1. 一種通式I化合物：



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R^1 取代；或對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 $-CR^6R^7-$ 而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ； R^1 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為 5 員雜芳基或為吡啶基；

Z 為 CH 或 N；

X-Y 為 $N-CR^4=CR^5$ 、 $CH-CR^4=N$ 、 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $N-NH$ ；

且其中 R^4 與 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環，且其限制條件為若 X-Y 為 $CH-CR^4=CR^5$ 或 $CH-CR^4=N$ ，則 Z 為 N；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或 5 員或 6 員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R^1 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ；

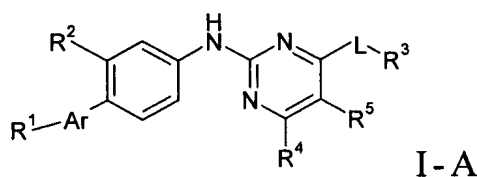
L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

2. 如請求項 1 之式 I-A 化合物，



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取

代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，

且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環；

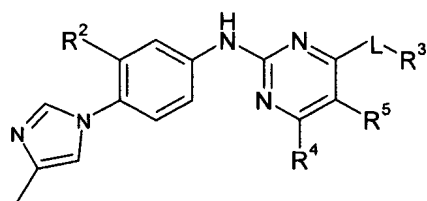
L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

3. 如請求項2之式I-A-1化合物



I-A-1

其中

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷

基、 OC(O) -低碳烷基或 C(O)NH_2 ；或

對於 L 為 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-\text{C(O)O}$ -低碳烷基、 OC(O) -低碳烷基或 C(O)NH_2 ；或

對於 L 為 NR^8 而言，為 $\text{CH}_2-\text{C(O)O}$ -低碳烷基；或

對於 L 為 C(O) 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 C(O)O -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，

且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(\text{CH}_2)_{3,4}$ 之額外環；

L 為一鍵、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 或 $-\text{C(O)}-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

4. 如請求項3之式I-A-1化合物，其中該等化合物為：

(4-苯甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯甲基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(3-氟-苯甲基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[5-甲基-4-(1-苯基-乙基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,4,5-三氟-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(3,4-二氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2,6-二氟-苯氧基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(2-三氟甲基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3-三氟甲基-苯氧基)-嘧啶-2-基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-甲基-6-(3,3,4,4,4-五氟-丁氧基)-嘧啶-2-基]-胺

{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-5-甲基-嘧啶-2-基}-
[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘧啶-2-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

{4-[1-(4-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-嘧啶-2-基}-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

4-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基
胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-三氟甲
基-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪
唑-1-基)-苯基]-胺

(4-乙氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪
唑-1-基)-苯基]-胺

N4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-
咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

[4-(4-氯-苯基)-5-(4-甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-[3-甲
氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲氧基-6-甲
基-嘧啶-2-基)-胺

(4-異丙氧基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-
咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-
甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-第三丁基-苯氧基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

2-{6-乙氧基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

N4-(3-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

N4-(4-氯-苯基)-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

N4,N4-二乙基-N2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-6-甲基-嘧啶-2,4-二胺

1-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-哌啶-4-醇

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-哌啶-1-基-嘧啶-2-基)-胺

2-({2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-甲基-胺基)-乙醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-哌啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡咯啶-1-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

[4-丁基-6-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-嘧啶-2-基)-胺

5-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基胺基)-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

5-[4-(4-氯-苯基)-嘧啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈

[5-乙基-4-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-2-基]-胺

[4-(2,5-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氯-3-甲基-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(4-氯-苯基)-5-丙基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(5-甲氧基-4-苯基-嘧啶-2-基)-胺

(4-環丙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

4-苯甲基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-5-甲酸乙酯

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-[4-(4-甲基-戊-3-烯基)-5-苯基-嘧啶-2-基]-胺

6-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

[4-(2-氯-苯基)-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4-異丁基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-二乙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-甲基-6-苯基-嘧啶-2-基)-胺

(4-呋喃-2-基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-(4-苯基-5,6,7,8-四氫-喹唑啉-2-基)-胺

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-雙-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4-異丙基-6-三氟甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

(4,6-二異丙基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

[4-(2-氯-苯基)-6-甲基-嘧啶-2-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-噻吩-2-基-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-吡啶-2-基-嘧啶-4-甲酸乙酯

2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-甲酸乙酯

6-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-甲酸乙酯

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-甲基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-乙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-異丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-環丙基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-第三丁基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-噻吩-2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-吡啶-2-基-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(4-氯-苯甲基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-乙酮

3-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-戊-3-醇

2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-6-(3,4,5-三氟-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

2-{6-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(4-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{6-(2-氯-苯基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基氨基]-5,6,7,8-四氢-喹唑啉-4-基}-丙-2-醇

2-{2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-異丙基-嘓啶-4-基}-丙-2-醇

2-[2-[3-氟-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇

2-{6-二甲基胺基-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-丙-2-醇

1-{6-(1-羥基-1-甲基-乙基)-2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-嘓啶-4-基}-4-甲基-哌啶-4-醇

1-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-環戊醇

5-[4-(1-羥基-1-甲基-乙基)-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-2-基胺基]-2-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯甲腈或

2-[2-[3-甲基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘓啶-4-基]-丙-2-醇。

5. 如請求項2之式I-A化合物，其中R¹-Ar為2-甲基-咪唑-1-基、3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、噻唑-5-基、2-甲基-噻唑-5-基、2-甲基-噁唑-5-基、2-甲基-吡啶-4-基、1-甲基-1H-吡啶-4-基、3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、[1,2,4]三唑-1-基、5-甲基-[1,2,4]三唑-1-基、1,3,4-噁二唑-2-基、4-吡啶-4-基、2-甲基-吡啶-4-基、3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基或噁唑-5-基。

6. 如請求項5之式I-A化合物，其中該等化合物為：

(4-苯甲基-6-甲基-嘓啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(3-甲基-[1,2,4]三唑-1-基)-苯基]-胺

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺

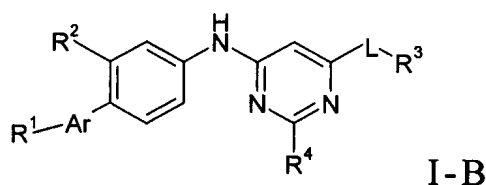
(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基]-胺

2-[2-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噁唑-5-基)-苯基胺基]-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

(4,6-二甲基-嘧啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺或

(4-苯甲基-6-甲基-嘧啶-2-基)-[4-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯基]-胺。

7. 如請求項1之式I-B化合物



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O-$ 低碳烷基、 $OC(O)-$ 低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7-$ 而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O-$ 低碳烷基、 $OC(O)-$ 低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O-$ 低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；

R^1 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O-$ 低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R^1 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基；或為羥基或 NR^8_2 ；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

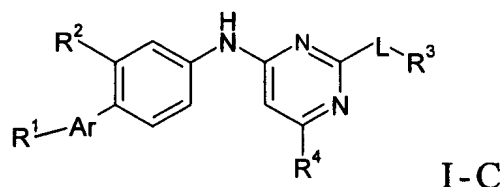
8. 如請求項7之式I-B化合物，其中該等化合物為：

(6-苯甲基-2-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-

1-基)-苯基]-胺或

{6-[1-(4-氯-苯基)-環丁基]-2-甲基-嘓啉-4-基}-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

9. 如請求項1之式I-C化合物



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ； R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代

之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

R^4 為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氟基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氟基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基取代之環烷基或雜環烷基；或為羥基或 NR^8_2 ；

L 為一鍵、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

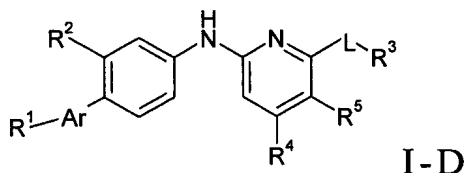
R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

10. 如請求項9之式I-C化合物，其中該化合物為(2-苯甲基-6-氯-嘓啶-4-基)-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

11. 如請求項1之式I-D化合物



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

- R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氰基或鹵素；
- R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8_2$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8_2 ；
- R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氰基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；
- Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；
- R^4 、 R^5 彼此獨立地為氫、鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、 $C(O)O$ -低碳烷基、經一或多個選自氟、羥基、氰基或環烷基之基團取代之低碳烷基；或為氰基、苯基、苯甲基或5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或為視情況經低碳烷基及羥基'取代之環烷基或雜環烷基，且其限制條件為 R^4 亦可為羥基或 NR^8_2 ，

且其中 R^4 及 R^5 可與其所連接之相應碳原子一起形成具有 $-(CH_2)_{3,4}$ 之額外環；

L 為一鍵、 $-CR^6R^7-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^8-$ 或 $-C(O)-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6 及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

12. 如請求項 11 之式 I-D 化合物，其中該等化合物為：

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-苯基-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-五氟硫基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(4-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

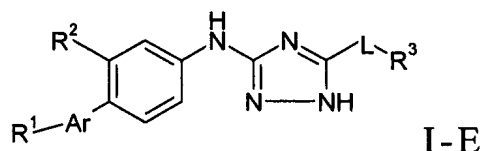
N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-N'-(3-三氟甲氧基-苯基)-4-三氟甲基-吡啶-2,6-二胺

N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-4-三氟甲基-

N'-(4-三氟甲基-苯基)-吡啶-2,6-二胺或

[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基胺基]-6-(4-三
氟甲氧基-苯基胺基)-吡啶-4-基]-甲醇。

13. 如請求項1之式I-E化合物



其中

R^1 為氫、低碳烷基或經羥基取代之低碳烷基；

R^2 為氫、低碳烷氧基、低碳烷基、氟基或鹵素；

R^3 在L之任一定義下係為低碳烷基、低碳烯基、經氟取代之低碳烷基、 $(CH_2)_2O$ -低碳烷基、 $(CH_2)_2NR^8$ ；或為4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮、視情況經羥基取代之環烷基；或為雜環烷基，該雜環烷基視情況經羥基或 $S(O)_2$ -低碳烷基取代；或為 $(CH_2)_{0,1}$ -芳基或為5員或6員雜芳基，該等環視情況經一或多個 R' 取代；或

對於L為一鍵而言，為鹵素、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 $-CR^6R^7$ -而言，為低碳烷氧基、羥基、 $-C(O)O$ -低碳烷基、 $OC(O)$ -低碳烷基或 $C(O)NH_2$ ；或

對於L為 NR^8 而言，為 $CH_2-C(O)O$ -低碳烷基；或

對於L為 $C(O)$ 而言，為低碳烷氧基、羥基或 NR^8 ；

R' 為鹵素、低碳烷基、低碳烷氧基、氟基、經氟取代之低碳烷基、經氟取代之低碳烷氧基、 SF_5 ，或為5

員雜芳基，該雜芳基可視情況經低碳烷基取代；

Ar 為5員雜芳基或為吡啶基；

L 為一鍵、 $-\text{CR}^6\text{R}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ ；

R^6 、 R^7 彼此獨立地為氫、低碳烷基、環烷基、苯基或 R^6

及 R^7 與其所連接之碳原子一起形成 C_{3-6} 環烷基，且其

限制條件為 R^6 亦可為羥基或低碳烷氧基；

R^8 為氫或低碳烷基；

或其醫藥學上之活性酸加成鹽。

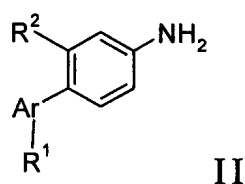
14. 如請求項13之式I-E化合物，其中該等化合物為：

[5-(4-氟-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺或

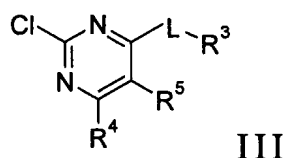
[5-(4-氟-苯甲基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-[3-甲氧基-4-(4-甲基-咪唑-1-基)-苯基]-胺。

15. 一種用於製備如請求項1至14中任一項之式I化合物之方法，該方法包含

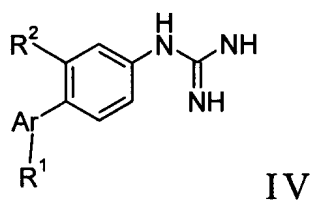
a) 使式II化合物：



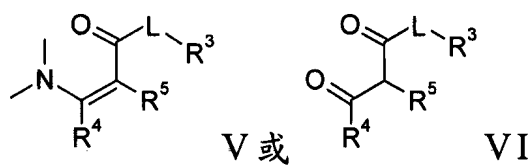
與式III化合物反應，



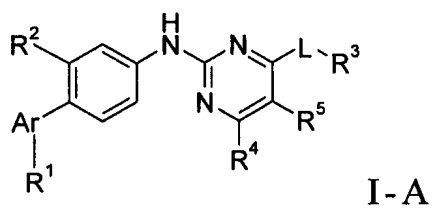
或者使式IV化合物：



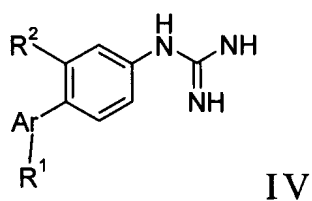
與式V或式VI化合物反應，



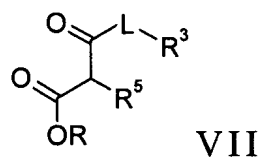
產生式I-A化合物，



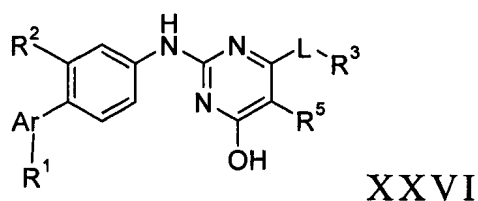
其中取代基具有如請求項1所述之含義，或者使式IV化合物：



與式VII化合物反應，

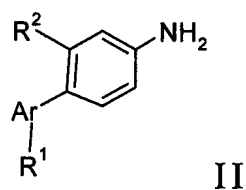


其中R為C₁₋₄烷基，產生式XXVI化合物：

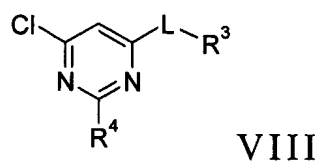


其可進一步轉化為式 I-A 化合物，或

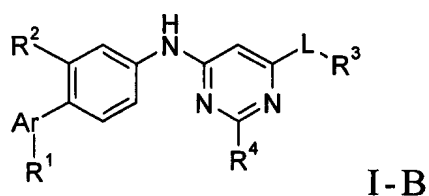
b) 使式 II 化合物：



與式 VIII 化合物反應，

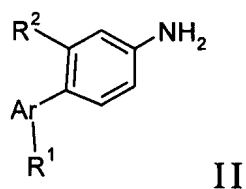


產生式 I-B 化合物，

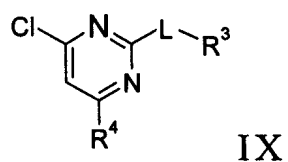


其中取代基具有如請求項 1 所述之含義，或

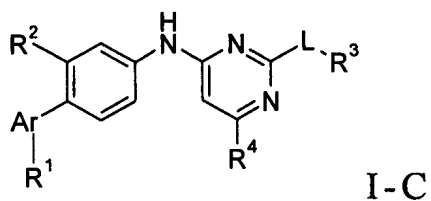
c) 使式 II 化合物：



與式 IX 化合物反應，

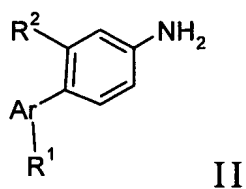


產生式 I-C 化合物，

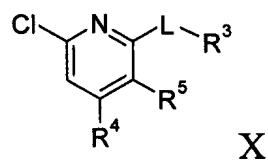


其中取代基具有如請求項 1 所述之含義，或

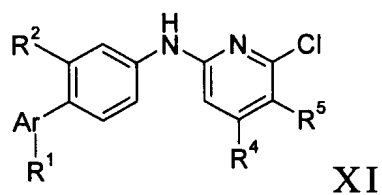
d) 使式 II 化合物：



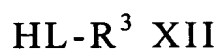
與式 X 化合物反應，



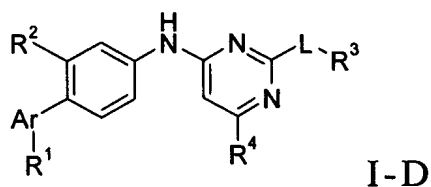
或者使式 XI 化合物



與式 XII 化合物反應，

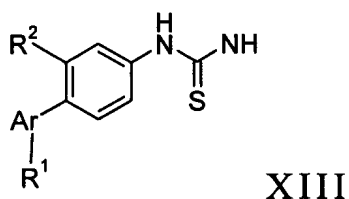


產生式 I-D 化合物，

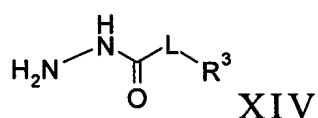


其中取代基具有如請求項1所述之含義，或

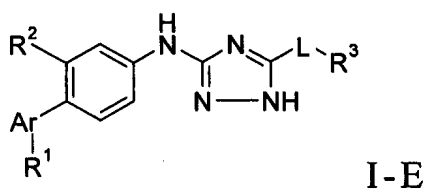
e) 使式 XIII 化合物：



與式 XIV 化合物反應，



產生式 I-E 化合物，



其中取代基具有如請求項1所述之含義，且

若需要，則將所獲得之化合物轉化為醫藥學上可接受之酸加成鹽。

16. 如請求項1至14中任一項之化合物，其係藉由如請求項15之方法或等效方法製備。

17. 一種藥物，其含有一或多種如請求項1至14中任一項之化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

18. 如請求項17之藥物，其係用於治療阿茲海默氏病 (Alzheimer's disease)、腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆或唐氏症候群(Down syndrome)。
19. 一種如請求項1至14中任一項之化合物之用途，其係用於製造供治療阿茲海默氏病、腦澱粉樣血管病變、荷蘭型遺傳性澱粉樣變腦出血(HCHWA-D)、多發性梗塞性癡呆、拳擊員癡呆或唐氏症候群之藥物。

四、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：