



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102471287 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080034636. 8

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

(22) 申请日 2010. 08. 13

11105

代理人 邹宗亮

(30) 优先权数据

09167934. 0 2009. 08. 14 EP

(51) Int. Cl.

C07D 239/34 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 239/47 (2006. 01)

2012. 02. 06

C07D 401/12 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/061840 2010. 08. 13

(87) PCT申请的公布数据

W02011/018518 EN 2011. 02. 17

(71) 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司

地址 德国英格海姆

(72) 发明人 G. 林茨 G. 克雷默 S. 库斯罗

J. 施诺贝尔特

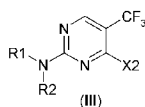
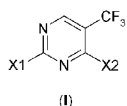
权利要求书 2 页 说明书 17 页

(54) 发明名称

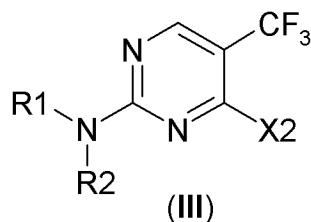
2-氨基-5-三氟甲基嘧啶衍生物的区域选择性制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备式 (III) 的嘧啶的方法, 其中 X₂ 为选自以下的离去基团: 任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基, 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N-氧基, 和任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N-氧基; R₁ 和 R₂ 为独立地选自氢、芳香基团和脂肪基团的取代基, 或 -N(R₁)R₂ 一起形成 4-11 元芳香或脂肪环; 该方法包括将式 I 化合物与式 (II) 的胺 [HN(R₁)R₂] 反应, 形成式 III 化合物, 其中 X₁ 为离去基



1. 一种制备式 III 化合物的方法



其中

X2 为选自以下的离去基团：

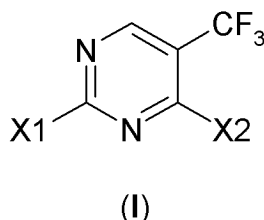
任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基，

任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N-氧基，和

任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N-氧基；

R1 和 R2 为独立地选自氢、芳香基团和脂肪基团的取代基，或 -N(R1)R2 一起形成 4-11 元芳香或脂肪环；

该方法包括将式 I 化合物与式 II 的胺 [HN(R1)R2] 反应，形成式 III 化合物，



其中

X1 为离去基团。

2. 权利要求 1 的方法，其中 X1 和 X2 为不同的离去基团。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中 X1 为氯。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的方法，其中 R1 和 R2 中之一为氢且另一个为芳香基团。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的方法，其中 X1 为氯且 X2 为 4-硝基苯基氧基。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项的方法，其中所述反应在无机辅助酸或有机辅助酸的存在下进行，所述无机辅助酸或有机辅助酸例如甲磺酸或 HCl。

7. 权利要求 1 至 5 中任一项的方法，其中所述反应在无机辅助碱或有机辅助碱的存在下进行，所述无机辅助碱或有机辅助碱例如碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐（例如碳酸钠或碳酸钾）或二异丙基乙胺。

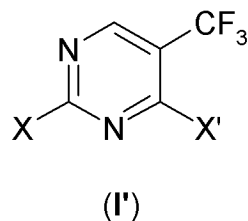
8. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述反应在非质子性溶剂或在非亲核性醇或二者的混合物中进行。

9. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述反应在包含一或多种选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)、1-乙基-2-吡咯烷酮 (NEP) 和异丙醇的反应溶剂中进行。

10. 前述权利要求中任一项的方法，其中所述反应在从约室温至约所用溶剂的沸点温度之间的反应温度进行。

11. 前述权利要求中任一项的方法，其特征在于，在不使用任一路易斯酸性金属阳离子的条件下进行所述反应。

12. 权利要求 1 至 11 中任一项的方法,其还包括制备所述式 I 化合物的步骤,该步骤包括将式 I' 化合物与式 X2-H 的羟基化合物或其去质子化形式反应,优选在合适的无机辅助碱或有机辅助碱的存在下,形成所述式 I 化合物



其中

X 和 X' 相同或不同,且

X 为 X1,且

X' 为离去基团。

13. 权利要求 12 的方法,其中 X 和 X' 相同且为氯,和 / 或其中存在二异丙基乙胺、叔丁醇钾或氢氧化钠作为辅助碱。

14. 权利要求 12 或 13 的方法,其中所述式 I 化合物的制备反应在极性反应溶剂中进行,所述溶剂例如低级脂肪醇或水或它们的混合物。

15. 前述权利要求中任一项的方法,其还包括将所述式 III 化合物与氧、硫或氮亲核试剂反应的步骤。

16. 式 I 化合物,其为 2- 氯 -4-(对硝基苯基氧基)-5- 三氟甲基嘧啶。

2-氨基-5-三氟甲基嘧啶衍生物的区域选择性制备方法

技术领域

[0001] 本发明提供一种选择性制备 2,4- 不同的 5- 三氟甲基嘧啶构建模块和 2- 氨基-5- 三氟甲基嘧啶衍生物（其可用作制备医药活性化合物的中间体）的新方法。

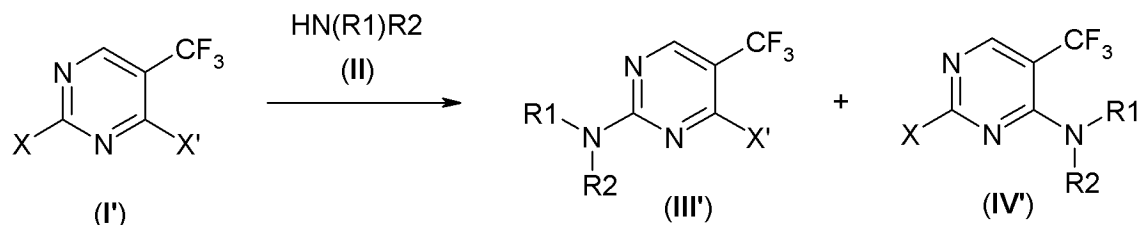
[0002] 背景技术 / 发明目的

[0003] 在嘧啶化学中,对于涉及到 2,4- 官能团化嘧啶及胺的大部分亲核性取代反应而言,已知首先胺加成优选（或专有地）发生在更具活性的嘧啶 4- 位。

[0004] 式 I' 的嘧啶（特别是其中 X 与 X' 相同且各为离去基团；最通常为卤素,特别是氯）与式 II 的胺的反应通常提供式 III'（2- 氨基嘧啶衍生物）和式 IV'（4- 氨基嘧啶衍生物）的区域异构体的混合物（参见以下方案 1）。此类非选择性反应的实例可见于本领域中,尤其对于缺电子的 2,4- 二氯-5- 三氟甲基嘧啶的情形。

[0005] 方案 1 :

[0006]



[0007] 因此,2,4- 二氯嘧啶衍生物与胺的反应通常提供 2- 氯-4- 氨基-嘧啶与异构的 2- 氨基-4- 氯嘧啶的非选择性混合物,从而不仅由于其缺乏选择性（及其对总产率的影响）,而且因为所生成的异构体一般极难分离,并且可能需要制备型色谱（其通常在方法操作中是不希望的）,因此使得这些反应的用途受到限制。

[0008] 另外,仅存在极少数以选择性方式将胺添加至 2,4- 二氯嘧啶,优先产生 2- 氨基-4- 氯嘧啶的实例。此类型反应的最著名的实例可见于国际申请 W02005/023780,其公开了一种在路易斯酸 (Lewis Acid)（即金属离子的盐）及非亲核性碱的存在下,选择性将胺官能团加至 CF₃- 取代的嘧啶环的 C-2 位的方法。然而,使用路易斯酸（例如 ZnCl₂）并非一直都很便利,甚至在某些情况下对于所需反应是不可行的。

[0009] 因此,本领域中仍对于有效提供式 III' 化合物的方法存在需求。此外,本领域中仍对于在 C-5 位被 CF₃ 取代的嘧啶的 C-2 和 C-4 位上产生区域差异,以便例如选择性将胺加至通常活性较低的 C-2 位上的方法存在需求。

[0010] 根据上下文的论述,本发明的其它目的对本领域技术人员而言将变得显而易见。

[0011] 发明详述

[0012] 已惊讶地发现,通过使用苯氧基离去基团（有利地,该苯氧基为缺电子苯氧基,例如在苯环上含一个或多个吸电子官能团的苯氧基）,例如特别是 4- 硝基苯基氧基离去基团,作为式 I' 的嘧啶上的 X' ;以及通过使用卤素离去基团（有利地为氯）作为式 I' 的嘧啶上的 X,可以选择性地替换 X 而非 X' ,且由此在不需任一路易斯酸金属离子的存在下即可通过亲核性芳香取代反应将胺官能团加至嘧啶环的 C-2 位。

[0013] 此外,通过将式 I' 的嘧啶化合物(其中 X' 为选自任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基(特别是 4-硝基苯基氧基)的离去基团,且 X 为选自卤素(特别是氯)的离去基团),与式 II 的胺(其可呈游离形式或质子化形式),在合适的反应溶剂(例如非质子溶剂(例如 NMP)或非亲核性醇(例如 2-丙醇))中或在反应溶剂的混合物(例如 NMP/2-丙醇)中,且在合适的反应温度,任选在合适的无机或有机辅助酸或无机或有机辅助碱的存在下反应,可选择性地获得相应的式 III' 化合物。

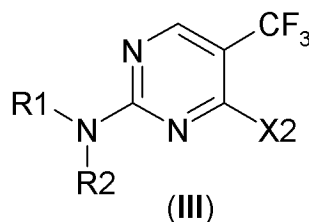
[0014] 此外,通过将 2,4-二卤代-5-三氟甲基嘧啶(特别是 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶)与合适的式 X'-H 的羟基化合物(其中 X' 为选自任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基(特别是 4-硝基苯基氧基)的基团),在合适的辅助碱(其可为无机或有机碱,例如无机或有机强碱(例如二异丙基乙胺、三乙胺或叔丁醇钾,或碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物))的存在下反应,

[0015] 或者,优选地,将其与去质子化(阴离子)形式的羟基化合物(例如相应的阴离子盐形式(例如苯酚金属盐,特别是 4-硝基苯酚钾),其可在原位产生),优选地在合适的反应溶剂(例如低级脂肪醇(例如乙醇或 2-丙醇)或水)或反应溶剂的混合物中,且在合适的反应温度反应,可通过亲核性芳香取代反应选择性将羟基官能团 X'-H 引至嘧啶环的 C-4 位,且因此选择性地获得相应的式 I' 化合物(其中 X 为卤素(特别是氯)离去基团,且 X' 为如上所定义的苯氧基离去基团)。

[0016] 此外,反之,通过将 2,4-二卤代-5-三氟甲基嘧啶(特别是 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶)与合适的式 X-H 的羟基化合物(其中 X 为选自任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基(特别是 4-硝基苯基氧基或 4-氯苯基氧基)的基团),在合适的辅助碱(例如无机或(优选为)有机碱,例如甲基叔胺(例如 N-甲基-吗啉))的存在下,在合适的反应溶剂(例如低级脂肪醇(例如乙醇或 2-丙醇))中或反应溶剂的混合物中,且在合适的反应温度反应,可通过亲核性芳香取代反应选择性地将羟基官能团 X-H 引至嘧啶环的 C-2 位,且由此选择性地获得相应的式 I' 化合物(其中 X' 为所述卤素(特别是氯)离去基团且 X 为如上所定义的苯氧基离去基团)。

[0017] 因此,本发明涉及一种方法,其包括制备式 III 化合物的方法

[0018]



[0019] 其中

[0020] X2 为选自以下的离去基团:

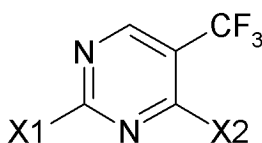
[0021] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基,

[0022] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N-氧基,和

[0023] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N-氧基;及

[0024] R1 和 R2 为独立地选自氢、芳香基团和脂肪基团的取代基;或连同其所连接的氮原子一起形成 4-11 元芳香或脂肪环;

[0025] 该方法包括将式 I 化合物与式 II 的胺 $[\text{HN}(\text{R}_1)\text{R}_2]$ 反应, 形成式 III 化合物,
[0026]



(I)

[0027] 其中

[0028] X_1 为离去基团, 例如卤素 (特别是氯)。

[0029] 在本发明方法的一个实施方案中, 在本发明意义中用作离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基是指在苯环上被 1-5 个吸电子取代基 (例如卤素 (特别是氟或氯)、硝基、氰基等) 独立地取代的苯基氧基。

[0030] 在此实施方案中, 可用作本发明意义中的离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基的例示性实例, 包括但不限于, 硝基苯基氧基 (如 2- 或 4- 硝基苯基氧基) 和五氟苯基氧基, 其中优选 4- 硝基苯基氧基。

[0031] 在本发明此方法的另一实施方案中, 在本发明意义中用作离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N- 氧基是指单环 - 或稠合双环 N- 氧基酰亚胺衍生物。

[0032] 在此实施方案中, 在本发明意义中用作离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N- 氧基的例示性实例, 包括但不限于, N- 琥珀酰亚胺基氧基和 N- 邻苯二甲酰亚胺基氧基。

[0033] 在本发明方法的另一实施方案中, 在本发明意义中用作离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N- 氧基是指单环 - 或稠合双环 N- 氧基 - 唑衍生物或者单环 - 或稠合双环 N- 氧基 - 噁酮衍生物。

[0034] 在此实施方案中, 在本发明意义中用作离去基团的任选被 1-5 个适宜取代基取代的例示性杂芳基 N- 氧基包括但不限于苯并三唑 -1- 氧基、7- 氮杂 - 苯并三唑 -1- 氧基和 1,2,3- 苯并三嗪 -4(3H)- 酮 -3- 氧基。

[0035] 用作 X_2 的 N- 氧基离去基团 (例如: 杂环基 N- 氧基或杂芳基 N- 氧基离去基团) 有利地为缺电子基团, 例如通过在杂环或杂芳环上被一个或多个吸电子官能团取代和 / 或通过包含 1、2、3、4 或更多个环氮原子。

[0036] 在本发明的具体实施方案中, X_1 和 X_2 为不同的离去基团。在本发明的更具体实施方案中, X_1 为卤素离去基团, 特别是氯。

[0037] 例如, X_1 为氯及 X_2 选自:

[0038] 任选在苯环上被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基 (例如硝基苯基氧基 (如 2- 或 4- 硝基苯基氧基)、五氟苯基氧基或 4- 氯苯基氧基),

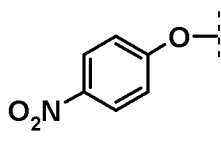
[0039] 任选在杂环上被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N- 氧基 (例如 N- 琥珀酰亚胺基氧基或 N- 邻苯二甲酰亚胺基氧基), 和

[0040] 任选在杂芳环上被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N- 氧基 (例如苯并三唑 -1- 氧基、7- 氮杂 - 苯并三唑 -1- 氧基或 1,2,3- 苯并三嗪 -4(3H)- 酮 -3- 氧基)。

[0041] 在本发明的特别优选的实施方案中, X_1 为氯且 X_2 为 4- 硝基苯基氧基。

[0042] 应当理解,在本发明意义中,4-硝基苯基氧基基团为下式基团:

[0043]



[0044] 本发明的具体方面为上述方法,其特征在于该反应以亲核性芳香取代反应进行。

[0045] 本发明的另一具体方面为上述方法,其特征在于该反应在无路易斯酸性金属离子的情况下进行。

[0046] 除非另外指出,否则上文及下文用于说明本文所提及化合物的术语的更详细定义如下:

[0047] 如本文中所用,术语“芳香”,具体地称为“芳香基团”是指如本文中所定义的芳基或杂芳基基团。

[0048] 此外,“芳香胺”或“芳香胺基团”是指连结在至少一个 sp^2 碳原子(其为芳基或杂芳基的一部分)上的任一胺或胺基团。即使该胺氮为结合至氢或 sp^3 碳原子(除了 sp^2 碳原子外),该胺或胺基团称为芳香胺或基团。因此,例如, $-HN(C_6-C_{10})$ 芳基和 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})((C_6-C_{10}) \text{ 芳基})$ 均指本文中所定义的芳香胺基团,尽管事实上各胺氮连结至非芳香取代基上。

[0049] 术语“芳基”是指芳香基团,例如苯基、萘基、四氢萘基、茚满基等。除非另外指出,否则“芳基”为任选被 1-3 个适宜取代基取代(如本文中所定义)。“芳基”还指与非芳香杂环稠合的苯基基团。这些基团的实例包括但不限于任选被 1 至 3 个适宜取代基取代的 2-氧代-2-氢吡啶基、色满基、二氢吡啶基及 2-氧代-3,4-二氢喹啉基。

[0050] 如本文中所用,术语“杂芳基”是指通常在环中具有一个选自 O、S 及 N 的杂原子的芳香杂环基团,其中除非另外指出,否则芳香杂环基团可被本文中所定义的多至三个适宜取代基取代。除了所述的一个杂原子外,该芳香杂环可任选在环中具有多至四个 N 原子。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如 1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如 1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如 1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如 1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如 1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡咯基等;其可任选被 1 至 3 个适宜取代基取代。或者,前述杂芳基的任一环碳原子($-CH-$)可被选自 $-C=O$ 或 $-SO_2$ 的基团置换。

[0051] “杂芳基”也指稠合至非芳香杂环的前述杂芳基之一。这些基团的实例包括但不限于 1,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮、3,4-二氢-1H-[1,8]二氮杂萘-2-酮、1,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶和 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶。

[0052] “脂肪基”以及具体地称为“脂肪基团”,是指如本文中所定义的烷基、环烷基或杂环烷基基团。脂肪基团可被至多三个如本文中所定义的适宜取代基取代。

[0053] 如本文中所用,术语“脂肪胺”或“脂肪氨基基团”是指其中氮原子结合至 sp^3 碳(其为烷基、环烷基或杂环烷基基团的一部分)的任一胺或胺基团。脂肪氨基可被至多三个如本文中所定义的适宜取代基取代。

[0054] 术语“烷基”是指任选被 1 至 3 个如本文中所定义的适宜取代基取代的 C_1-C_{10} 直链

或支链烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等），特别是 C_1 - C_4 烷基。

[0055] 术语“环烷基”或“环基”是指 C_3 - C_{12} 单环、双环或三环碳环（例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环戊烯基、环己烯基、双环 [2. 2. 1] 庚烷基、双环 [3. 2. 1] 辛烷基及双环 [5. 2. 0] 壬烷）等，其任选被 1 至 3 个如本文中所定义的适宜取代基取代。双环或三环物质可为稠合环、桥环或螺环。因此，如本文中所定义的“环烷基”或“环基”的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、双环 [2. 2. 1] 庚烷基、双环 [3. 2. 1] 辛烷基、双环 [3. 1. 0] 己基及螺 [2. 4] 庚基。

[0056] 术语“杂环烷基”或“杂环基”或“杂环”是指包含 3 至 9 个碳原子及 1 至 4 个选自 -N-、-NR-、-O-、-S-、-SO- 及 -SO₂- 的杂原子的单环、双环或三环基团，其中除非另外指出，否则该环基团任选被 1 至 3 个如本文中所定义的适宜取代基取代。双环或三环物质可为稠合环、桥环或螺环。这些基团的实例包括但不限于氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、氧杂环丁基、硫代吗啉基、奎宁环基 (quinuclidinyl)、5-氮杂-螺 [2. 4] 庚基及 3-氮杂-双环 [3. 1. 0] 己基。

[0057] 如本文中所用，术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘。

[0058] 如本文中所用，术语“羰基”或“(C=O)”（如用于烷基羰基、烷基-(C=O)-或烷氧基羰基等术语中）是指与第二部分（例如烷基或氨基（与氨基连接即为酰胺基））连接的 $>C=O$ 基团。

[0059] 当连结至氮原子的两个取代基 [例如 -N(R1)R2 或 -N(R3)R4 或 -N(R5)R6 中] 连同其所连结的氮原子一起形成环胺时，则该胺可为包含 3 至 9 个碳原子及 0 至 3 选自 -N-、-O-、-S-、-SO- 及 -SO₂- 的其它杂原子（不包括两个取代基所连结的氮原子）的单环、双环或三环。

[0060] 该环胺可任选被 1 至 3 个如本文中所定义的适宜取代基取代。双环或三环物质可为稠合环、桥环或螺环。该环胺的实例包括但不限于吗啉、氮杂环丁烷、哌嗪、哌啶、吡咯烷、二氢吡啶、硫代吗啉。

[0061] “适宜取代基”是指适用于其所需功能的官能团。因此，该“适宜取代基”可为化学上且需要时可作为药理学上可接受的官能团。前述芳基、杂芳基、烷基、环烷基及杂环烷基的适宜取代基可被本领域技术人员常规理解。这些适宜取代基的例示性实例包括但不限于氢、卤素基团、全氟代烷基、全氟代烷氧基、烷基、烯基、炔基、羟基、氧代基团、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、全氟代烷基磺酸酯基、烷氧基、芳基或杂芳基、环烷基或杂环烷基、芳基氧基或杂芳基氧基、芳烷基或杂芳烷基、芳基烷氧基或杂芳基烷氧基、HO-(C=O)-基团、氨基、烷基-及二烷基氨基、氨基甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、磺酰胺基、烷基磺酰胺基、二烷基磺酰胺基、酰胺基、N-酰基、芳基羰基、芳基氧基羰基等，以及取决于所需功能，硝基、氰基等。亚甲基也可被羰基 (C=O) 基团取代。本领域技术人员会理解许多取代基可包含另外的取代基。

[0062] 一般而言，若残基、取代基或基团在一个化合物中出现若干次，则其可具有相同或不同的意义。

[0063] 根据本发明的方法所制备的化合物及盐可以以多种异构体形式存在。除非具

体指出具体的异构体形式,否则通过本发明的方法所制备的化合物及其盐的所有异构体形式(例如立体异构体形式,如手性、对映异构体、非对映异构体或外消旋形式、阻转异构体(atropisomeric)、互变异构体及所有几何异构形式)均涵盖在本发明中。

[0064] 因此,例如通过本发明方法制备的化合物及盐可以以多种互变异构体形式存在,这些形式包括酮及烯醇形式、亚胺及烯胺形式,以及几何异构体及其混合物。所有这些互变异构形式的制备均包含在本发明范围内。互变异构体以含于溶液中的互变异构体的混合物的形式存在。在固体形式中,通常其中一种互变异构体占优势。即使可能公开其中一种互变异构体的制备,但本发明涵盖本发明的所有互变异构体的制备。

[0065] 本发明还包括化合物的阻转异构体的制备。阻转异构体是指能够分离成限制旋转的异构体的化合物。

[0066] 通过本发明的方法所制备的化合物可包含烯烃样双键。当存在这些键时,该化合物以顺式及反式构型或 E- 及 Z- 异构体及其混合物的形式存在,且本发明涵盖所述化合物的所有这些异构体的制备。

[0067] 如本文中所公开,式 III 化合物可通过将式 I 的嘧啶与式 II 的伯胺或仲胺亲核试剂(其可呈游离或酸加成盐形式)在合适的有机溶剂或溶剂的混合物的存在下反应而制备。式 I 的嘧啶上 X1 和 X2 的定义如上所定义。优选地, X1 与 X2 不同。特别适用于该反应的式 I 的嘧啶上的离去基团 X1 和 X2 包括 X1 为氯且 X2 为 4- 硝基苯基氧基,因此优选使用 2- 氯 -4-(4- 硝基苯基氧基) -5- 三氟甲基嘧啶作为反应物。

[0068] 在一个实施方案中,式 I 的嘧啶化合物与式 II 的胺的反应在合适的无机或有机辅助酸的存在下进行,所述酸例如甲磺酸或 HCl(其可通过合适的氯硅烷在醇的存在下(例如由三甲基氯硅烷 /2- 丙醇)原位生成,或例如 HCl 的二噁烷溶液)。

[0069] 在另一替代实施方案中,式 I 的嘧啶化合物与式 II 的胺的反应在合适的无机或有机辅助碱的存在下进行,所述碱例如碱金属碳酸盐或碱土金属碳酸盐(例如碳酸钠或碳酸钾)或二异丙基乙胺。

[0070] 在这些实施例中,优选利用酸变化的方案,特别是当式 II 的胺化合物中存在一个或多个另外的碱性官能团时。

[0071] 适用于根据本发明的上述反应中的式 II 伯胺或仲胺亲核试剂包括上述那些试剂。与式 I 化合物进行该反应的特别合适的式 II 的胺亲核试剂为本文所述的芳香伯胺(例如苯胺衍生物)。这些式 II 的胺亲核试剂可以以游离形式或其酸加成盐的形式(例如盐酸盐、甲磺酸盐或甲苯磺酸盐)使用,其可在原位制备或以分离的形式应用于该反应中。

[0072] 该反应的合适的有机溶剂为适用于亲核性芳香取代反应的那些溶剂,其包括但不限于非质子性溶剂(例如四氢呋喃、2- 甲基 - 四氢呋喃或二噁烷)、极性溶剂(例如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜、环丁砜或 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮(NMP)或 N- 乙基 -2- 吡咯烷酮(NEP))、和 / 或非亲核性醇(例如仲醇(例如 2- 丙醇等)或叔醇(例如叔丁醇、叔戊醇等)),或它们的混合物。

[0073] 该反应的反应温度在约室温至约所用溶剂的沸点温度的范围内。特别地,该反应在高温下进行。在一个实施方案中,使用 NMP、2- 丙醇或其混合物作为反应溶剂,且该反应温度为在约 30°C 至约 80°C,更优选在约 60°C 至约 70°C 的范围内。

[0074] 在式 I 的嘧啶与式 II 的胺的上述反应中,可根据反应溶剂的沸点适当选择反应溶

剂,从而视反应需要调节反应可达到的最高反应温度。

[0075] 优选地,在一些实施方案中,上述反应在基本上无水的条件下进行(包括使用无水反应物及溶剂)。

[0076] 任选地,可在该反应中另外使用辅助试剂,例如三甲基氯硅烷,作为水清除剂。

[0077] 优选地,在本发明的反应中,若式 II 的苯胺包含一个或多个另外的碱性官能团,如伯、仲或叔氨基,这些另外的氨基应例如通过质子化作用而钝化(例如通过使用约 1 当量的强酸(例如,在无水溶剂中的氯化氢(例如 HCl 的二噁烷溶液)、甲苯磺酸或甲磺酸)以分别得到各自的酸加成盐),其特别适用于上述反应。

[0078] 本发明还涉及一种如本文中所公开的方法,该方法可包括如本文中所述的制备和/或反应式 I、III 和/或 III' 化合物的方法。本发明还涉及中间体(其包括如本文中所公开的式 I、III 或 III' 的化合物),包括其盐、异构体及这些异构体的盐。

[0079] 本文中所述的方法可经单一步骤或经几个连续的步骤进行。中间体可经纯化或不经纯化在原位分离或合成。

[0080] 分离及纯化方法为本领域中已知,且包括例如移除溶剂、沉淀(例如使用共溶剂)、结晶、在合适的载体材料(例如正相或反相)上的色谱、萃取、研磨等。

[0081] 此外,所获得的化合物可呈游离形式或其盐形式分离,或转化成游离形式或其盐形式。同样,所用反应物可呈游离形式或其盐形式(其可在原位制备或呈分离的形式)反应。相应的方法为本领域的普通技术人员所已知。

[0082] 当(最终)反应步骤或纯化之一在无机或有机酸(例如盐酸、三氟乙酸等)的存在下或形成时进行时,可根据其各自化学性质及所用或所形成酸的各自性质,得到呈游离化合物或包含化学计量或非化学计量的量的该酸的产物(例如酸加成盐)。所包含的酸可根据本领域中已知操作(例如通过滴定或 NMR 分析),且任选根据本领域技术人员所已知的操作去除。

[0083] 本文中所述的式 III 或 III' 游离化合物可任选地转化成其酸加成盐,例如用于纯化;相应的方法为本领域技术人员所已知,例如通过酸化。同样地,式 III 或 III' 化合物的酸加成盐可任选地转化成游离化合物;相应的方法为本领域技术人员所已知,例如通过中和。

[0084] 形成酸加成盐的合适的酸包括,例如但不限于盐酸、甲磺酸等。

[0085] 盐可由游离化合物与所需酸或碱反应而获得,例如将游离化合物溶于合适的溶剂(例如酮,例如丙酮、甲基乙基酮或甲基异丁基酮;醚,例如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃或二噁烷;氯化烃,例如二氯甲烷或氯仿;低分子量脂肪醇,例如甲醇、乙醇或 2-丙醇;或酯,例如乙酸乙酯)中,该溶剂含有所需酸或碱,或者然后添加所需酸或碱至该溶剂中。该盐可通过过滤、再沉淀、使用加成盐的反溶剂沉淀,或由蒸发溶剂而获得。所获得的盐可以例如与合适的酸或碱反应或由合适的离子交换剂转化成其它盐。同样,所获得的盐可转化成游离化合物,其可由碱化或酸化再转化成盐。以此方式,可将不可接受的盐转化成可接受的盐。

[0086] 在各情况中最合适的操作方法的选择可根据本领域技术人员基于其专业知识来决定。

[0087] 可用于根据本发明的反应中的例示性式 II 的胺 $[HN(R_1)R_2]$ 可,包括但不限于,甲

苯胺（例如 2- 或 4- 甲基苯胺）、5- 氨基 -1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮、氯苯胺（例如 3- 或 4- 氯苯胺）、甲氧基苯胺（例如 4- 甲氧基苯胺或 2- 甲氧基苯胺）、（任选被取代的氨基）- 苯胺（例如 N-(4- 氨基苯基）- 胺）、（任选被取代的氨基羰基）- 苯胺或（任选被取代的氨基羰基）- 甲氧基苯胺（例如 N-{4-[R6(R5)N-C(=O)]- 苯基}- 胺或 N-{2- 甲氧基 -4-[R6(R5)N-C(=O)]- 苯基}- 胺或其被氟取代的衍生物（例如 N-{2- 甲氧基 -4-[R6(R5)N-C(=O)]-5- 氟 - 苯基}- 胺），其中 R5 及 R6 为如本文中所定义）、苄基胺、N-(4- 甲基苄基）- 胺、N,N- 二甲基 -1,4- 苯二胺、环己基胺、N-(环己基甲基）- 胺、羧基苯胺（例如 4- 羧基苯胺）、羧基茴香胺（例如 2- 甲氧基 -4- 羧基 - 苯胺）、羧基（氟）茴香胺（例如 2- 甲氧基 -4- 羧基 -5- 氟 - 苯胺）、吡啶、N- 甲基 - 甲苯胺（例如 N- 甲基 - 对甲苯胺）等。

[0088] 此外，本领域技术人员已知，若起始或中间化合物上有多个反应中心，则可能需要通过保护基暂时阻断一个或多个反应性中心，以使反应在所希望的反应中心特异地进行。已证实的许多保护基用途的详细描述见于例如 T. Greene 及 P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 2007, 第 4 版) 的 “Protective Groups in Organic Synthesis” 或 P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2004) 的 “Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)” 中。

[0089] 在本文中所述反应中，任何存在的活性基团，例如羧基 -、羰基 -、羟基 -、氨基 -、烷基氨基 - 或亚氨基 - 基团，可在反应期间通过常规保护基团保护，其在反应之后再裂解。

[0090] 例如，羧基的保护基可为甲基 -、乙基 -、叔丁基 - 或苄基 - 基团，特别是叔丁基 - 或苄基 - 基团。

[0091] 例如，羰基的保护基可为缩醛或缩酮，如 1,3- 二氧杂环戊烷 - 或 1,3- 二氧杂环己烷 - 基团。

[0092] 例如，羟基的保护基可为三甲基硅烷基 -、叔丁基二甲基硅烷基 -、乙酰基 -、三苯甲基 -、苄基 - 或四氢吡喃基 - 基团。

[0093] 氨基、烷基氨基或亚氨基的保护基可为例如甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、乙氧基羰基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、苄基、甲氧基苄基或 2,4- 二甲氧基苄基，此外，氨基的保护基可为邻苯二甲酰基。

[0094] 因此，例如，在本发明意义中，合适的受保护的羧基苯胺或羧基茴香胺分别为例如 4- 氨基 - 苯甲酸叔丁酯或 4- 氨基 - 苯甲酸苄酯或 4- 氨基 -3- 甲氧基 - 苯甲酸苄酯。

[0095] 因此，例如，在本发明意义中，合适的受保护的氨基苯胺可为例如 (4-N-Boc- 氨基苯基) - 胺。

[0096] 对于在酸性或碱性条件下进行的反应而言，通常优选使用在所选条件下基本上稳定的这些保护基。

[0097] 羧甲基 - 或羧乙基 - 基团的裂解，可例如在水性溶剂（例如在水、甲醇 / 水、2- 丙醇 / 水、乙酸 / 水、四氢呋喃 / 水或二噁烷 / 水中）中，在酸（例如三氟乙酸、盐酸或硫酸）或在碱（例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾，但优选为氢氧化钠）的存在下通过水解进行；或例如在三甲基碘硅烷的存在下通过非质子性反应，在 0℃ 至 120℃ 之间的温度，优选在 10℃ 至 100℃ 之间的温度进行。

[0098] 缩醛或缩酮可在与水的混合物中或在有机溶剂（例如二氯甲烷、1,2- 二氯乙烷、四氢呋喃、二噁烷、甲苯或丙酮）中，在 -20℃ 至 150℃ 之间、优选在 0℃ 至 120℃ 之间的温

度,使用乙酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸或对甲苯磺酸吡啶盐裂解。

[0099] 苄基、甲氧基苄基或苄氧基羰基基团有利地经氢解作用裂解,例如在催化剂(例如钯/炭)的存在下,于合适的溶剂(例如甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃、二噁烷或冰醋酸)中,任选在 0°C 至 100°C 之间、优选在 20°C 至 60°C 之间的环境温度添加酸(例如盐酸),且在 1 至 7 巴、优选在 3 至 5 巴的氢气压力下被氢裂解。然而,2,4-二甲氧基苄基基团优选在苯甲醚的存在下,于三氟乙酸中裂解。

[0100] 叔丁基或叔丁氧基羰基优选通过用酸(例如三氟乙酸或盐酸)处理或用三甲基碘硅烷处理而裂解,且任选使用溶剂(例如二氯甲烷、二噁烷、甲醇或乙醚)。

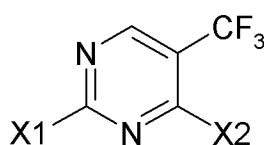
[0101] 三甲基硅烷基-或叔丁基二甲基硅烷基-基团在溶剂(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙醚、四氢呋喃、二噁烷、乙腈或甲苯)中,在 -50°C 至 120°C,但优选在 -20°C 至 80°C 之间的温度,被氟化物试剂(例如四丁基氟化铵或氟化铯),或者被酸(例如三氟乙酸、盐酸或硫酸)裂解。

[0102] 邻苯二甲酰基优选在肼或伯胺(例如甲胺、乙胺、乙醇胺或正丁基胺)的存在下,于溶剂(例如甲醇、乙醇、2-丙醇、甲苯/水或二噁烷)中,在 20 至 50°C 之间的温度裂解。

[0103] 式 II 或 V 胺如本文中所公开提供,或其为已知物或可通过与已知方法相同或类似的操作获得。例如式 V 的胺(例如顺戊霉素(cis pentacin)-异丙基酰胺)可如 WO 2007/135036 中所述而获得。在一个具体实施方案中,式 II 及 V 的胺都是伯胺。

[0104] 本发明还涉及一种方法,其包括制备式 I 化合物的方法

[0105]



(I)

[0106] 其中

[0107] X2 为选自以下的离去基团:

[0108] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基,

[0109] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N-氧基,和

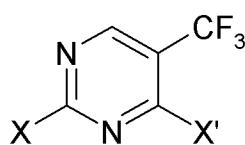
[0110] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N-氧基,

[0111] 特别是 4-硝基-苯基氧基;及

[0112] X1 为离去基团,例如卤素(特别是氯);

[0113] 该方法包括将式 I' 化合物,特别是 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶,

[0114]



(I')

[0115] 其中

[0116] X 和 X' 相同或不同（优选相同），且

[0117] X 为 X1，且

[0118] X' 为离去基团，例如卤素（特别是氯）；

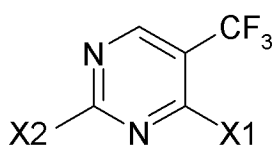
[0119] 与式 X2-H 的羟基化合物（特别是 4- 硝基苯酚），在合适的辅助碱（例如强无机碱或有机碱，例如二异丙基乙胺、三乙胺或叔丁醇钾，或碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物）的存在下进行反应，

[0120] 或者，优选地

[0121] 与式 X2-M 的去质子化化合物（其中 M 为金属），在合适的反应溶剂（例如低级脂肪醇（例如乙醇或 2- 丙醇）或水）或反应溶剂的混合物中，在合适的反应温度反应进行反应。

[0122] 本发明还涉及一种方法，其包括制备式 Ia 化合物的方法

[0123]



(Ia)

[0124] 其中

[0125] X2 为选自以下的离去基团：

[0126] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的苯基氧基（特别是 4- 硝基苯基氧基或 4- 氯苯基氧基），

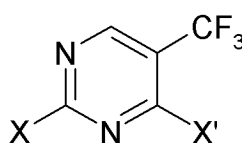
[0127] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂环基 N- 氧基，和

[0128] 任选被 1-5 个适宜取代基取代的杂芳基 N- 氧基；及

[0129] X1 为离去基团，例如卤素（特别是氯）；

[0130] 该方法包括将式 I' 化合物

[0131]



(I')

[0132] 其中

[0133] X 和 X' 相同或不同（优选相同），且

[0134] X' 为 X1，且

[0135] X 为离去基团，例如卤素（特别是氯），

[0136] 特别是 2, 4- 二氯 -5- 三氟甲基嘧啶；

[0137] 与式 X2-H 的羟基化合物（特别是 4- 硝基苯酚或 4- 氯苯酚），在合适的辅助碱（例如无机碱或（优选地）有机碱，例如甲基叔胺（例如 N- 甲基 - 吗啉））的存在下，在合适的反应溶剂（例如低级脂肪醇（例如乙醇或 2- 丙醇））中或反应溶剂的混合物中，在合适的反应温度进行反应。

[0138] 优选地,在本发明中,采用本领域技术人员已知的酸性羟基化合物制备这些式 I 化合物,其中 X1 和 X2 为根据本发明的相同或不同(优选不同)的离去基团。此外,这些羟基化合物的羟基尤其可结合至氮原子或苯环上。已知的酸性羟基化合物包括但不限于苯酚(例如 4-硝基苯酚(HOPnp)或五氟苯酚(HOPfp)或 4-氯苯酚)、N-羟基-酰亚胺(例如 N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)或 N-羟基邻苯二甲酰亚胺(HOPh))、N-羟基-唑(例如 1-羟基苯并三唑(HOBT)或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt))、N-羟基-噁酮(环状 N-羟基-酰胺)(例如 3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(HOObt,HODhbt))等,以及 2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙酸乙酯。

[0139] 在本发明意义中,特别合适的式 X2-H 的羟基化合物为 4-硝基苯酚(HOPnp)。

[0140] 在本发明意义中,另一合适的式 X2-H 的羟基化合物为 4-氯苯酚(HOPcp)。

[0141] 可用于制备这些式 I 化合物的嘧啶化合物(其中 X1 和 X2 为根据本发明的相同或不同(优选为不同)的离去基团)为其中 X 和 X' 为相同或不同(优选为相同)的离去基团的那些式 I' 化合物,所述离去基团可选自卤素、芳基磺酸酯基、烷基磺酸酯基、全氟代烷基磺酸酯基、芳基亚磺酸酯基及烷基亚磺酸酯基,这些化合物例如 2,4-二卤代-5-三氟甲基嘧啶,特别是 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶。

[0142] 在更详细的实例中,式 I 化合物(其中 X1 为氯及 X2 为 4-硝基苯基氧基)可由优选为去质子化形式的 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(通常其量为约 1.0 当量)与 HOPnp(例如其量为约 1.0 当量),通过类似于或相同于以下实施例中的所述的方法制备,例如在合适的强无机辅助碱(例如碱金属或碱土金属氢氧化物,如氢氧化钠)的存在下或尤其在合适的强有机非亲核性辅助碱(例如叔丁醇钾、N,N-二异丙基乙胺等,通常其量为约 1.0 当量)的存在下,于合适的极性反应溶剂(例如低级脂肪醇(特别是乙醇或 2-丙醇)或水)或其混合物中脱除 HOPnp 的质子,且随后在合适的反应温度(其优选在约 -20℃ 至所用反应溶剂的回流温度(例如约 70℃)的范围内)与 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶反应,在原位形成 4-硝基苯酚盐(特别地为 4-硝基苯酚钾在反应溶剂中的溶液/混悬液)。若有利时,则在较低温度开始反应,再将温度升高至所需的较高温度。

[0143] 式 I' 化合物(其中 X 和 X' 为独立地选自卤素、芳基磺酸酯基、烷基磺酸酯基、全氟代烷基磺酸酯基、芳基亚磺酸酯基及烷基亚磺酸酯基的相同或不同的离去基团)为已知的化合物,或可通过类似于或相同于已知操作(例如 W02005/0123780 中所述 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶的制备)而获得。

[0144] 任选地,在进一步反应之前,若可通过以上反应获得的式 III 化合物包含官能团(例如 -COOH),则其可使用合适的保护基(例如使用苄基保护基如苄氧基羰基,或使用叔丁基保护基如叔丁氧基羰基)暂时保护;该保护基(若存在时)可随后脱除,并可将游离官能团转化为另一官能团,例如借助于适合形成酰胺键的偶合剂或通过各自酰氯,在分离或不分离之下,将羧基与式 VI 的伯胺或仲胺 [HN(R5)R6] 反应,从而得到酰胺基 -CON(R5)R6。在另一实施方案中,官能团的这种转化可随后进行,例如在下文中所述反应之后,在下文提及的其中 X' 为 -N(R3)R4 或 -O-R7 的式 III' 化合物上进行。可通过将相应的苯甲酸(或其衍生物)与式 VI 的胺反应,以类似方式(例如通过酰胺偶合)制备式 II 的相应酰胺化合物。

[0145] 当与氧、硫或氮亲核试剂反应(例如与式 V 的伯胺或仲胺 [HN(R3)R4] 反应得到

式 III' 的 2,4-二氨基产物 (其中 X' 为 -N(R3)R4), 或与式 VII 的醇 [H0-R7] 反应得到式 III' 的 2-氨基-4-氧代产物 (其中 X' 为 -OR7)) 时, 式 III 化合物为制备医药活性化合物的有用的中间体 (例如可用于治疗哺乳动物中异常细胞生长 (例如癌症) 的蛋白激酶抑制剂)。这样的化合物公开于 (例如) WO 03/030909、WO 03/032997、WO 03/078404、WO 2004/046118、WO 2004/048343、WO 2004/056807、WO 2004/056786、WO 2005/026130、WO 2005/049033、WO 2005/111023、WO 2005/113515、WO 2006/021544、US 2006/025433、WO 2006/074057、WO 2006/091737、WO 2006/099974、WO 2006/117560、WO 2007/003596、WO 2007/049041、WO 2007/063384、WO 2007/072158、WO 2007/096351、WO 2007/115999、US 2007/203161、WO 2007/132010、WO 2007/140957、WO 2008/003766、WO 2008/129380、WO 2008/025556、WO 2008/045978、WO 2008/051547、WO 2008/074515、WO 2008/079907、WO 2008/077885、WO 2008/092049、WO 2008/118822、WO 2008/129380、WO 2009/012421、WO 2009/017838、WO 2009/032668、WO 2009/063240、WO 2009/071535、WO 2009/158431、WO 2009/158571、WO 2010/002655、WO 2010/046034、WO 2010/046035、WO 2010/058030、WO 2010/058032、及 WO 2010/055117 中。

[0146] 式 V 或 VI 胺为伯胺或仲胺, 其中 R3 和 R4 或 R5 和 R6 分别为独立地选自氢、芳香基团和脂肪基团的取代基; 或者 R3 和 R4 或 R5 和 R6 分别与其所连结的氮原子一起形成 4-11 元芳香或脂肪环。式 V 或 VI 胺包括但不限于例如本文中所提及的环胺或者脂肪伯胺或脂肪仲胺 (例如其中 R3 和 R4 之一, 或者 R5 和 R6 之一分别为氢或烷基且另一者为本文中所选的任选被取代的烷基、环烷基或杂环烷基的那些化合物), 例如 N-烷基-胺、N-环烷基-胺、N-杂环烷基-胺、N-苄基-胺、N-烷基-N-甲基-胺、N-环烷基-N-甲基-胺或 N-杂环烷基-N-甲基-胺, 各烷基、苄基、环烷基或杂环烷基如本文中所定义任选被取代。式 V 的胺的实例包括但不限于环丙基胺、环丁基胺、环戊基胺、环己基胺、N-(2-氨基甲基-5-甲基-苯基)-N-甲基-甲磺酰胺、(1S, 2R)-2-氨基-1-环戊烷甲酸或其酰胺或异丙基酰胺、(1S, 2R)-2-氨基-环己基-氨基甲酸苄基酯或 (1S, 2R)-2-氨基-环己基-氨基甲酸叔丁基酯等。式 VI 胺的实例包括但不限于 (1-甲基-哌啶-4-基)-胺、(1-Boc-哌啶-4-基)-胺、(1-甲基-哌啶-4-基)-甲基-胺、(1-Boc-哌啶-4-基)-甲基-胺、哌啶、吗啉、N-Boc-哌嗪、N-甲基-哌嗪、高哌啶、N-甲基-高哌嗪、N-Boc-高哌嗪等。Boc 或 Cbz 保护基可在反应之后脱除, 得到游离胺。

[0147] 式 VII 醇为伯、仲或叔醇, 其中 R7 为脂肪基团或芳香基团 (例如) 脂肪伯醇或脂肪仲醇或芳香醇 (例如芳基-OH, 例如苯酚衍生物)。

[0148] 应了解某些如本文中所定义的式 III 或 III' 化合物可分别通过本领域技术人员所熟悉的合成策略及反应 (例如包括一种或多种以下所提及的方法 a) 至 h)) 转化成其它式 III 或 III' 化合物。

[0149] 因此, 任选从例如本文中所定义的式 III 或 III' 化合物

[0150] a) 当其包含羧基时, 可通过酯化反应获得相应的酯化合物, 和 / 或可通过酰胺化反应获得相应的酰胺化合物;

[0151] b) 当其包含酯基时, 可通过去酯化反应 (例如皂化) 而获得相应的游离酸化合物;

[0152] c) 当其包含伯或仲氨基时, 可通过酰化反应获得相应的酰胺, 和 / 或可通过磺酰

化反应而获得相应的磺酰胺；

[0153] d) 当其包含羟基时，可通过酰化反应而获得相应的酯；

[0154] e) 当其包含酰化的羟基和 / 或酰化的氨基时，可通过去酰化反应而获得相应的游离醇和 / 或游离胺；

[0155] f) 当其包含伯或仲氨基和 / 或羟基时，分别可通过 N- 烷基化和 / 或 O- 烷基化反应而获得相应的 N- 烷基化和 / 或 O- 烷基化的化合物；

[0156] g) 当其包含可置换的离去基团时，可通过与 N、O 或 S 亲核试剂的亲核取代反应而置换获得相应的被取代的化合物；和 / 或

[0157] h) 当其包含可氧化的氮或硫原子时（例如包含氨基 - 或亚氨基型环氮或硫原子的芳香或脂肪杂环），分别可通过 N- 和 / 或 S- 氧化反应而获得相应的 N- 氧化物和 / 或 S- 氧化物（包括单氧化物及二氧化物）。

[0158] 可类似于本领域技术人员公知的方法或如本文中通过举例所述的方法适当进行 a) 至 h) 中所提及的方法。

[0159] 最终，任选地，可由式 III' 的 2,4- 二氨基嘧啶衍生物（其中 X' 为如本文中所定义的 -N(R3)R4）的三氟甲基，或由式 III' 的 2- 氨基 -4- 氧代嘧啶衍生物（其中 X' 为如本文中所定义的 -OR7）的三氟甲基，经过水解形成相应的酸；且任选地，由此所得的酸随后可经过脱羧基化形成相应的去三氟甲基的衍生物。本领域技术人员熟知相应的方法。

[0160] 所得的化合物或中间体可进一步在未分离的情况下或在原位反应，或者其可按照本身已知的方式（例如本文中所述）分离及纯化，例如通过在减压下移除或蒸馏除去溶剂，或通过沉淀（例如通过浓缩溶液、冷却和 / 或添加反溶剂），收集，和任选地，由所得的残余物从一、二或多种合适的有机或水性溶剂（例如选自本文中所提及的溶剂）中重结晶；或使其进行常规的纯化方法，例如在合适的载体材料上进行柱色谱。

[0161] 本发明范畴不受本文中所述具体实施方案的限制。除本文中所述外，本领域技术人员可从本公开理解本发明的不同改进。这些改进涵盖在附带权利要求的范围内。

[0162] 所有本文中所引用的专利申请以引用的方式并入本本文中。

[0163] 本发明的其它实施方案、特征及优势可自以下实施例中理解。以下实施例以举例的方式例示本发明的原则，而非限制。

实施例

[0164] 2- 氯 -4-(4- 硝基苯基氧基) -5- 三氟甲基嘧啶的制备

[0165] a.) 将 12.9g 叔丁醇钾添加至含于 200mL 2- 丙醇中的 16.8g 4- 硝基苯酚的溶液中（放热反应）。将混悬液在环境温度搅拌 40 分钟，并随后冷却至 -15℃ 至 -10℃。在 -15℃ 至 -10℃ 缓慢添加 25.0g 2,4- 二氯 -5- 三氟甲基嘧啶。在 -15℃ 至 -10℃ 搅拌反应混合物 30 分钟。移除冷却浴并在环境温度搅拌该反应混合物 16 小时（区域选择性 [HPLC] 1 : 2 ~ 87 : 13）。将该反应混合物加热至回流并添加 50mL 纯净水。将所得溶液缓慢冷却至环境温度并搅拌 2 天。将沉淀物过滤并用纯净水 / 2- 丙醇 (1 : 1) 洗涤。在真空干燥烘箱中干燥之后，获得 27.7g (理论值的 75%) 区域异构体纯的无色标题产物（其可任选地从乙醇 / 水中重结晶）。

[0166] HPLC : $R_t = 6.4$ 分钟

[0167] [柱:Inertsil ODS-3, 5 μ m; 尺寸:4.0 $\times$ 150mm; 温度:20 $^{\circ}$ C; 流动相:A:水/0.2% KH_2PO_4 pH 3.0, B:乙腈; 等梯度 A/B(45 : 55); 在 10 分钟之后停止; 流速:1.5mL/分钟; 检测 UV 205nm]。

[0168] 或者, 将 33.7g 4-硝基苯酚溶于 250mL 2-丙醇中。添加经 42mL 纯净水稀释的 18.3g 氢氧化钠水溶液(50%)。另外添加 50mL 纯净水。将反应混合物在 50 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟, 并随后冷却至 -15 $^{\circ}$ C。在剧烈搅拌下, 于 -15 $^{\circ}$ C 添加 50g 2,4-氯-5-三氟甲基嘧啶。再添加 50mL 冷却的(-15 $^{\circ}$ C) 2-丙醇。将该混悬液在 -15 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时, 且随后经 2 小时加热至 20 $^{\circ}$ C。添加 100mL 乙醇。将混合物加热至回流。将该溶液冷却至 20 $^{\circ}$ C, 其中在约 60 $^{\circ}$ C 时使用标题化合物种晶。在 20 $^{\circ}$ C 搅拌该混悬液 30 分钟之后, 将沉淀物滤出, 并先后用 150mL 2-丙醇与 75mL 纯净水的混合物和 150mL 纯净水洗涤。将产物在真空干燥烘箱中于 50 $^{\circ}$ C 干燥。获得 54.3g(理论值的 74%) 区域异构体纯的无色标题产物。

[0169] 或者, 将 0.67g 4-硝基苯酚溶于 5mL 乙醇中。添加 4.6mL 的 1M 氢氧化钠水溶液。将混合物冷却至 -15 $^{\circ}$ C。在 -15 $^{\circ}$ C 分批添加 1.0g 的 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶于 2mL 乙醇中的溶液。将该混悬液在 -15 $^{\circ}$ C 至 -10 $^{\circ}$ C 搅拌 1.5 小时, 随后经 3 小时加热至 20 $^{\circ}$ C。将该混悬液在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 16 小时。将沉淀物滤出, 并用甲醇与纯净水的 1 : 1-混合物洗涤。产物在真空干燥烘箱中干燥。获得具有 88 : 12 的(2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶 : 2-(4-硝基苯基氧基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶) 的区域异构体纯度的 1.3g(理论值的 88%) 标题产物。

[0170] 将具有 94 : 6((2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶 : 2-(4-硝基苯基氧基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶) 的区域异构体纯度的 2.0g 粗品标题产物溶于 4mL 丙酮中。添加 10mL 乙醇。将 2mL 纯净水缓慢添加至该溶液中。开始沉淀。在 30 分钟之后, 再添加 8mL 纯净水。将该混悬液在 20 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。将沉淀物滤出, 并先后用乙醇/纯净水的混合物和纯净水洗涤。在 40 $^{\circ}$ C 于真空干燥烘箱中干燥之后, 获得 1.7g 区域异构体纯的标题产物。

[0171] 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶中氯原子经亲核试剂取代

[0172] b-1.) 将 50.0g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶溶于 200mL 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP) 中。添加 65.6g 4-氨基-N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺的单-4-甲苯磺酸盐、9.44mL 三甲基氯硅烷(作为水清除剂)及 1.50g 甲磺酸。将该混悬液在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 39 小时。添加 500mL 二氯甲烷及 100mL 纯净水。分离有机相, 随后用纯净水、1N 氢氧化钠水溶液及饱和盐水洗涤。有机相用硫酸钠干燥并过滤。滤液在减压下蒸发, 获得 84g 相应的 2-氨基嘧啶衍生物粗产物, 即 N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺, 其为油状物。将该油状物溶于 500mL 乙醇中。添加 500mL 叔丁基甲基醚(TBME)及 15g 甲磺酸。开始结晶, 将该混悬液在环境温度搅拌 5 小时。滤出沉淀物, 用乙醇/叔丁基甲基醚(1 : 1)及叔丁基甲基醚洗, 并在真空干燥烘箱中于 40 $^{\circ}$ C 干燥。获得 61g(理论值的 62%) 产物 N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺的单甲磺酸盐。

[0173] HPLC : $R_t = 10.8$ 分钟

[0174] [柱:Cadenza CD-C18, 3 μ m; 尺寸:4.6 $\times$ 150mm; 温度:20 $^{\circ}$ C; 流动相:A:水/0.1%

KH_2PO_4 pH 1.7 (用 HClO_4 调节), B: 乙腈; 梯度: A/B(95 : 5) 保持 5 分钟, 10 分钟内从 A/B(95 : 5) 至 A/B(20 : 80), 停止时间: 15 分钟; 流速: 1 mL/分钟; 检测 UV 200nm]。

[0175] 或者, 将 1.0g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶溶于 5mL 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中。添加 1.44g 4-氨基-N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺的单-4-甲苯磺酸盐、76 μL 三甲基氯硅烷 (作为水清除剂) 及 60mg 甲磺酸。将该混悬液在 55°C 搅拌 18 小时。添加 15mL 二氯甲烷及 10mL 2N 氢氧化钠溶液。分离有机相并减少溶剂, 保持 5g 浓缩溶液。将 20mL 2-丙醇及 0.32g 甲磺酸添加至此溶液中。出现结晶。将混悬液过滤、洗涤并干燥, 获得 1.5g (理论值的 77%) 产物 N-甲基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺的甲磺酸盐。

[0176] b-2.) 将 21.4g 4-氨基-3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺在 75°C 混悬于 35mL 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中。添加 11.8mL 三甲基氯硅烷 (TMSCl) 及 5.9g 2-丙醇 (放热反应)。将溶液在 70°C 搅拌 1 小时, 形成混悬液。随后添加 26g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶。将该反应混合物在 70°C 搅拌 17 小时。在此温度, 添加 300mL 丙酮。将混悬液缓慢冷却至环境温度并搅拌 5 小时。将沉淀物过滤并用丙酮洗涤。在真空干燥烘箱中干燥之后, 获得 47g (理论值的 99%) 相应的 2-氨基嘧啶衍生物产物, 即 3-甲氧基-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺的单盐酸盐。

[0177] HPLC: $R_t = 7.5$ 分钟

[0178] [柱: Inertsil ODS-3, 5 μm ; 尺寸: 4.0 $\times$ 150mm; 温度: 30°C; 流动相: A: 水 / 0.2% KH_2PO_4 pH 3.0, B: 乙腈; 梯度: 在 12 分钟内从 A/B(90 : 10) 至 A/B(20 : 80), 在 A/B(20 : 80) 处保持 3 分钟; 流速: 1.5 mL/分钟; 检测 UV 220nm]。

[0179] b-3.) 将 1.0g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶及 0.77g 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸苄基酯混悬于 15mL 2-丙醇中。将该混悬液加热至 50°C 并添加 0.08mL 三甲基氯硅烷 (TMSCl)。将该混悬液在 50°C 搅拌 16 小时。将混悬液冷却至环境温度并搅拌 3 小时。将沉淀物过滤并用 2-丙醇洗涤。在真空干燥烘箱中干燥之后, 获得 1.38g (理论值的 85%) 相应的 2-氨基嘧啶衍生物产物, 即 3-甲氧基-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸苄基酯。

[0180] HPLC: $R_t = 5.9$ 分钟

[0181] [柱: Inertsil ODS-3, 3 μm ; 尺寸: 2.1 $\times$ 50mm; 温度: 40°C; 流动相: A: 水 / 0.1% 乙酸, B: 乙腈 / 0.1% 乙酸; 梯度: 在 6 分钟内从 A/B(80 : 20) 至 A/B(10 : 90), 在 A/B(10 : 90) 处保持 1.5 分钟; 流速: 1.0 mL/分钟; 检测 UV 254nm]。

[0182] b-4.) 将 3.50g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶及 2.03g 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸混悬于 90mL 2-丙醇中。添加 0.18mL 浓盐酸。将反应混合物加热至回流 3.5 小时。将混悬液冷却至 20°C 并在此温度搅拌 30 分钟。将沉淀物过滤并用 18mL 2-丙醇及 10mL 甲醇洗涤。在真空干燥烘箱中于 50°C 干燥之后, 获得 4.69g (理论值的 88%) 相应的 2-氨基嘧啶衍生物产物, 即 3-甲氧基-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸的盐酸盐。

[0183] HPLC: $R_t = 14.1$ 分钟

[0184] [柱:Inertsil ODS-3, 5 μ m; 尺寸:150 $\times$ 4.0mm; 温度:30 $^{\circ}$ C; 流动相:A:水/0.3% KH_2PO_4 pH = 3, B:乙腈; 梯度:A/B(85 : 15) 1 分钟, 在 5 分钟内从 A/B(85 : 15) 至 A/B(60 : 40), 在 5 分钟内从 A/B(60 : 40) 至 A/B(40 : 60), 在 3 分钟内从 A/B(40 : 60) 至 A/B(30 : 70), 在 A/B(30 : 70) 处保持 3 分钟; 流速:2.0mL/ 分钟; 检测 UV 210nm]。

[0185] b-5.) 将 5.33mL 4M 氯化氢的二噁烷溶液添加至 5.0g 4-氨基-5-甲氧基-2-氟-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺 (参照例如 WO 2008/040951) 在 20mL 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 中的混悬液中。将该混悬液在 45 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。添加 5.68g 2-氯-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶。将反应混合物在 73 $^{\circ}$ C 搅拌 17 小时。在此温度添加 40mL 丙酮并将该混合物加热至回流。将混悬液缓慢冷却至环境温度。将沉淀物过滤并用丙酮洗涤。在真空干燥烘箱中干燥之后, 获得 7.93g (理论值的 74%) 相应的 2-氨基嘧啶衍生物产物, 即 5-甲氧基-2-氟-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-4-[4-(4-硝基-苯基氧基)-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酰胺的单盐酸盐。或可使用 4-氨基-3-甲氧基-5-氟-N-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯甲酰胺的盐酸盐。

[0186] HPLC: R_t = 9.3 分钟

[0187] [柱:Zorbax SB-C18; 1.8 μ m; 尺寸:3.0 $\times$ 50mm; 温度:10 $^{\circ}$ C; 流动相:A:水/0.1% KH_2PO_4 pH 1.7 (HClO_4), B:乙腈; 梯度:在 7 分钟内从 A/B(85 : 15) 至 A/B(50 : 50), 在 A/B(50 : 50) 处保持 3 分钟, 在 2 分钟内从 A/B(50 : 50) 至 A/B(30 : 70), 保持 5 分钟; 流速:0.5mL/ 分钟; 检测 UV 205nm]。

[0188] 2-氨基-4-(4-硝基苯基氧基)-5-三氟甲基嘧啶衍生物中的 4-硝基苯基氧基经亲核试剂的取代

[0189] c-1.) 将以上步骤 b-1.) 的甲磺酸盐 (例如 1.0 当量)、合适的式 V 的胺或其合适的盐 (例如 1.1 当量) 及合适的无机或有机辅助碱 (例如二异丙基乙胺、三乙胺或碱金属或碱土金属碳酸盐 (例如碳酸钠, 例如 5 当量)) 混悬或溶于合适的溶剂 (例如本文中所述适用于亲核性芳香取代反应的溶剂 (例如 1-甲基-2-吡咯烷酮 [NMP])) 中并任选在高温搅拌, 例如在 70 $^{\circ}$ C -85 $^{\circ}$ C 搅拌 16-24 小时。根据本领域技术人员所熟悉的操作分离产物。将反应混合物冷却至环境温度。添加盐水或水或有机提取剂 (例如乙酸 2-丙酯或甲基四氢呋喃)。将有机相用稀释的盐水和 / 或水洗涤若干次。将有机相用硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发, 获得相应的 2,4-二氨基嘧啶衍生物粗产物。

[0190] 任选地用 (例如) 快速硅胶色谱将粗产物纯化, 例如用合适的洗脱液 (例如二氯甲烷 / 甲醇 / 浓氨水)。

[0191] c-2.) 将在以上步骤 b-2.) 中所获得的 2-氨基嘧啶衍生物 (例如 1.0 当量)、合适的式 V 的胺或其合适的盐 (例如 1.1 当量) 及合适的无机或有机辅助碱 (例如二异丙基乙胺、三乙胺或碱金属或碱土金属碳酸盐 (例如碳酸钠, 例如 5 当量)) 混悬于或溶于合适的溶剂 (例如如本文中所述适用于亲核性芳香取代反应的溶剂 (例如 1-甲基-2-吡咯烷酮 [NMP])) 中, 且任选在高温搅拌, 例如在 80 $^{\circ}$ C 搅拌 21 小时。根据本领域技术人员所熟悉的操作分离产物。将反应混合物冷却至环境温度并倾至稀释的盐水中。添加合适的有机提取剂 (例如乙酸 2-丙酯) 并分离有机相。用稀释的盐水洗涤有机相若干次, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发, 获得相应的 2,4-二氨基嘧啶衍生物粗产物。

[0192] 任选地纯化粗产物, 使其从合适的溶剂或溶剂混合物 (例如乙醇 / 水) 中重结晶。

[0193] c-3.) 将在以上步骤 b-2.) 或 b-5.) 中所获得的 2-氨基嘧啶衍生物 (例如 1.0 当量)、伯醇或仲醇或芳香醇 (例如苯酚衍生物) 及合适的无机或有机辅助碱 (例如 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7-烯 (DBU) 或碱金属或碱土金属碳酸盐 (例如碳酸钠或碳酸钾, 例如 3-5 当量)) 混悬或溶于合适的溶剂 (例如本文中所述适用于亲核性芳香取代反应的溶剂 (例如 1-甲基-2-吡咯烷酮 [NMP] 或乙腈)) 中, 且任选在高温搅拌, 例如在 60℃ 至 80℃ 搅拌 10-30 小时。根据本领域技术人员所熟悉的操作分离产物。可在稍微加温下, 将水添加至反应混合物中, 且可使产物结晶。或者, 将反应混合物倾至稀释的盐水中。添加合适的有机提取剂 (例如乙酸 2-丙酯或 2-甲基-四氢呋喃) 并分离有机相。将有机相用稀释的盐水洗涤若干次, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发, 获得相应的 2-氨基-4-氧代-嘧啶衍生物粗产物。或者通过色谱纯化粗产物。任选地纯化粗产物 (例如) 使其从合适的溶剂或溶剂的混合物 (例如乙醇/水或丙酮/水) 中结晶。

[0194] 2-(4-硝基苯基氧基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶的制备

[0195] 将 11.6g N-甲基吗啉添加至 16.3g 4-硝基苯酚在 200mL 2-丙醇中的溶液中。将溶液冷却至 -5℃。使温度保持在 0℃ 以下, 缓慢添加 25g 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶。将反应混合物在缓慢加热至环境温度搅拌 4 小时 (区域选择性 [HPLC] 1 : 2 ~ 7 : 93)。添加 400mL 纯净水并搅拌该混悬液 1.5 小时。将沉淀物过滤并用纯净水/2-丙醇 (2 : 1) 洗涤。在真空干燥烘箱中干燥之后, 获得 35g (理论值的 96%) 标题粗产物, 其为无色固体 (区域异构体纯度 [HPLC] 1 : 2 ~ 3 : 97)。

[0196] 为提高纯度, 将 36g 粗产物从 300mL 2-丙醇/200mL 纯净水重结晶。获得 31.6g (理论值的 90%) 标题产物 (区域异构体纯度 [HPLC] 1 : 2 < 1 : 99)。

[0197] HPLC : $R_t = 6.4$ 分钟

[0198] [柱 : Inertsil ODS-3, 5 μ m ; 尺寸 : 4.0 $\times$ 150mm ; 温度 : 20℃ ; 流动相 : A : 水 / 0.2% KH_2PO_4 pH 3.0, B : 乙腈 ; 等梯度 A/B (45 : 55) ; 在 10 分钟之后停止 ; 流速 : 1.5mL/分钟 ; 检测 UV 205nm]。

[0199] 2-(4-氯苯基氧基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶的制备

[0200] 将 0.25mL N-甲基吗啉添加至 0.23mL 4-氯苯酚在 5mL 2-丙醇中的溶液中。将该溶液冷却至 0℃。使温度保持在 0℃ 以下, 添加 0.5g 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶。将该反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 且缓慢加热至环境温度再搅拌一小时。减压下蒸发溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中并用水洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下蒸发。获得 0.68g 油状物, 将其静置结晶。利用环己烷/乙酸乙酯 (40 : 1) 作为洗脱液, 通过硅胶色谱纯化该粗产物。获得 0.52g (理论值的 73%) 2-(4-氯苯基氧基)-4-氯-5-三氟甲基嘧啶, 其为无色固体。

[0201] HPLC : $R_t = 4.7$ 分钟

[0202] [柱 : Inertsil ODS-3, 3 μ m ; 尺寸 : 2.1 $\times$ 50mm ; 温度 : 40℃ ; 流动相 : A : 水 / 0.1% 乙酸, B : 乙腈 / 0.1% 乙酸 ; 梯度 : 在 6 分钟内从 A/B (80 : 20) 至 A/B (10 : 90), 在 A/B (10 : 90) 处保持 1.5 分钟 ; 流速 : 1.0mL/分钟 ; 检测 UV 254nm]。