



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679309 B

(45) 授权公告日 2012. 02. 29

(21) 申请号 200880019991. 0  
 (22) 申请日 2008. 04. 10  
 (30) 优先权数据  
 60/911, 620 2007. 04. 13 US  
 (85) PCT申请进入国家阶段日  
 2009. 12. 14  
 (86) PCT申请的申请数据  
 PCT/JP2008/057058 2008. 04. 10  
 (87) PCT申请的公布数据  
 W02008/129951 JA 2008. 10. 30  
 (73) 专利权人 兴和株式会社  
 地址 日本爱知县  
 (72) 发明人 扇谷忠明 三浦彻 奥田步  
 荒井俊晴 山崎浩市 青木太郎  
 三代泽胜利 柴田治树 涩谷公幸  
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001  
 代理人 吴娟 李炳爱

(51) Int. Cl.  
*C07D 239/42* (2006. 01)  
*C07D 403/12* (2006. 01)  
*A61K 31/505* (2006. 01)  
*A61P 3/06* (2006. 01)  
*A61P 7/02* (2006. 01)  
*A61P 9/00* (2006. 01)  
*A61P 43/00* (2006. 01)  
 (56) 对比文件  
 WO 2006056854 A1, 2006. 06. 01, 说明书第 1 页第 4 行至第 117 页第 2 行。  
 CN 1617850 A, 2005. 05. 18, 说明书第 1 页第 10 行至第 113 页第 15 行。

审查员 王明哲

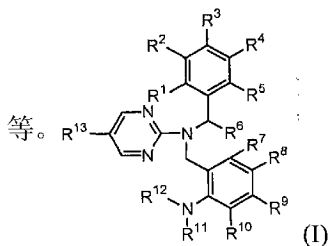
权利要求书 4 页 说明书 70 页 附图 1 页

(54) 发明名称

具有二苯胺结构的新型嘧啶化合物和含有该化合物的药物

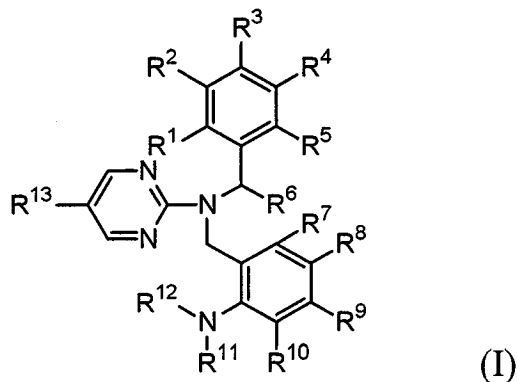
(57) 摘要

本发明提供对胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 显示出强抑制活性的下述通式 (I) 所示的化合物, 式 (I) 中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>表示氢原子、卤代低级烷基、氰基等; R<sup>6</sup>表示烷基、环烷基等; R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>和 R<sup>10</sup>表示氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基等; R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>表示氢原子、低级烷基、低级环烷基、低级烷基等; R<sup>13</sup>表示氢原子、卤原子、低级烷氧基



CN 101679309 B

1. 下述通式 (I) 所示的化合物或其盐：



式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同, 表示氢原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基或氰基；

$R^6$  表示  $C_1$ - $C_6$  烷基或卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基或卤代  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同, 表示氢原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基, 上述  $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基在其环烷基上可以具有羟基羰基  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基羰基  $C_1$ - $C_6$  烷基作为取代基；或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以一起与相邻的氮原子一同形成可具有  $C_1$ - $C_6$  烷基作为取代基的 5 ~ 8 元含氮饱和杂环, 该杂环除了具有与  $R^{11}$  和  $R^{12}$  相邻的氮原子外, 还可具有 1 ~ 2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种以上的杂原子；

$R^{13}$  表示  $C_1$ - $C_6$  烷硫基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基或  $C_1$ - $C_6$  烷基磺酰基  $C_1$ - $C_6$  烷氧基。

2. 权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同, 表示氢原子、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基或氰基；

$R^6$  表示  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 $C_1$ - $C_6$  烷基、卤代  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同, 表示  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基, 上述  $C_3$ - $C_8$  环烷基  $C_1$ - $C_6$  烷基在其环烷基上可具有 1 个羟基羰基  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基羰基  $C_1$ - $C_6$  烷基作为取代基；或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成吗啉基或哌啶基, 上述吗啉基或哌啶基可以具有 1 ~ 2 个  $C_1$ - $C_6$  烷基作为取代基。

3. 权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中通式 (I) 所示的化合物为：

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]

基] 苯基} 甲基)-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-氟苯基} 甲基)-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-氟苯基} 甲基)-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({4-溴 -2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基] 苯基} 甲基)-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({4-溴 -2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基] 苯基} 甲基)-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({5-溴 -2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基] 苯基} 甲基)-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-({5-溴 -2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基] 苯基} 甲基)-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-三氟甲基苯基} 甲基){5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 基} 氨基] 乙基}-5-(三氟甲基) 苄腈、

3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-三氟甲基苯基} 甲基){5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 基} 氨基] 乙基}-5-(三氟甲基) 苄腈、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基)-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基)-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(哌啶基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(哌啶基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(吗啉基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(吗啉基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(顺式 -2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

N-{1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基}-N-{{2-(顺式 -2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基) 苯基} 甲基}-5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 胺、

反式 -{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基){5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶 -2- 基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙

酯、

反式 -{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸、

反式 -{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸、

N-({2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺、或

N-({2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

4. 药物,该药物以权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

5. CETP 抑制剂,该抑制剂以权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

6. HDL 升高剂,该升高剂以权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其盐作为有效成分。

7. 医药组合物,该组合物包含权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其盐以及制药上可接受的载体。

8. 权利要求 1~3 中任一项所述的化合物或其盐在制备用于抑制 CETP 或增加 HDL 的药物中的应用。

## 具有二苄胺结构的新型嘧啶化合物和含有该化合物的药物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及具有胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 抑制活性、具有二苄胺结构的新型嘧啶化合物和含有该化合物的药物。

### 背景技术

[0002] 近年来,随着生活水平的提高,人们的饮食向高热量、高胆固醇型食品转变,又由于肥胖、运动不足、老龄化等,导致血脂异常(高脂血症)和由其引起的动脉硬化性疾病急剧增加。由于低密度脂蛋白(LDL)胆固醇值和甘油三酯值与心脏疾病的发病率成正比,所以迄今为止血脂异常和动脉硬化的药物治疗都将重点放在降低血中脂质上。另一方面,血浆中的高密度脂蛋白(HDL)胆固醇值与缺血性心脏病的发病成反比,这已通过迄今为止的众多研究得以明确,低HDL血症被认为是动脉硬化的一个危险因子。但是,选择性地显著提高HDL值的药物目前尚不存在,人们期待着该药的开发。

[0003] 胆固醇酯转移蛋白(CETP)是将胆固醇酯从HDL胆固醇转移到LDL胆固醇或极低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇等的疏水性极高的蛋白质,通过抑制CETP所进行的转移,可以增加HDL胆固醇。

[0004] 虽然烟酸也使HDL胆固醇显著增加,但却存在发热、眩晕、心跳等使顺应性减少的重大耐性问题。贝特类或HMG-CoA还原酶抑制剂仅使HDL胆固醇值轻微上升(10~12%),不能充分满足大幅提高血浆HDL胆固醇浓度、延缓粥样动脉硬化发展的医学要求。相对于此,CETP抑制剂所引起的HDL胆固醇值的上升是强效的,可以期待着用贝特类或HMG-CoA还原酶抑制剂无法超越的动脉硬化病灶的退化,认为可以供给前所未有的动脉硬化或血脂异常的预防或治疗药。另外,由于CETP抑制剂是通过不同于HMG-CoA还原酶抑制剂的机理使HDL胆固醇增加以及使LDL胆固醇或VLDL胆固醇降低的,因此还可以期待CETP抑制剂与HMG-CoA还原酶抑制剂结合使用所产生的协同效果。

[0005] 认为CETP在人体内主要在肝脏和小肠中产生,而在小肠中发现的CETP参与脂质吸收。有报道是以通过阻碍小肠的CETP来达到脂质吸收抑制效果的(专利文献1)。

[0006] 迄今为止,以抑制CETP活性为目的的化合物的报道有若干。例如,有人报道了通过与CETP的半胱氨酸残基反应形成二硫键来抑制CETP活性的硫醇衍生物(专利文献2、非专利文献1)。但是,为了使硫醇衍生物显示出作用,必需大量给药,还担心其与其他蛋白形成二硫键所产生的副作用。另外,未见暗示本发明化合物的记载。

[0007] 作为与硫醇衍生物的作用机理不同的CETP抑制剂,有人公开了四氢喹啉衍生物(专利文献3~5)。但这些衍生物是高脂溶性化合物,由于其水溶性低而导致口服吸收性差,所以为了得到足以显示药效的血中浓度,必需在制剂上下功夫(专利文献6)。另外,也未见暗示本发明化合物的记载。

[0008] 此外,作为显示CETP抑制活性的化合物,还有人公开了四氢萘啉衍生物、苄基(杂环甲基)胺衍生物等(专利文献7~9)。但这些衍生物与上述四氢喹啉衍生物一样,是脂溶性非常高的化合物。另外,也未见暗示本发明化合物的记载。

[0009] 还有人公开了具有二苄胺结构的化合物(专利文献 10)。但该化合物在苄基位的碳原子上没有低级烷基等取代基,不同于本发明的具有二苄胺结构的嘧啶化合物,另外也未见暗示本发明化合物的记载。并且,该化合物并不能得到充分的 CETP 抑制活性。

[0010] 专利文献 1:国际公开第 2006/098394 号小册子

[0011] 专利文献 2:日本国公开特许公报平 11-49743 号公报

[0012] 专利文献 3:国际公开第 2000/17164 号小册子

[0013] 专利文献 4:国际公开第 2000/17165 号小册子

[0014] 专利文献 5:国际公开第 2000/17166 号小册子

[0015] 专利文献 6:国际公开第 2003/63868 号小册子

[0016] 专利文献 7:国际公开第 2005/095395 号小册子

[0017] 专利文献 8:国际公开第 2006/056854 号小册子

[0018] 专利文献 9:国际公开第 2006/073973 号小册子

[0019] 专利文献 10:国际公开第 2004/020393 号小册子

[0020] 非专利文献 1:Circulation 105(18),2159-2165(2002)

## 发明内容

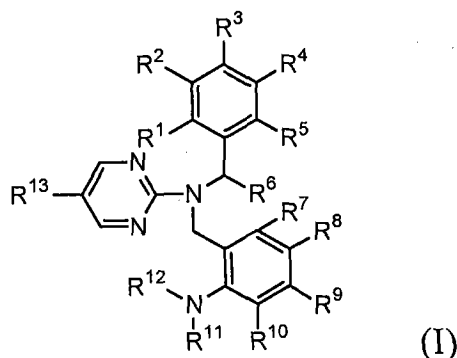
[0021] 发明所要解决的课题

[0022] 因此,本发明以研制对 CETP 显示出强抑制活性的新型化合物为目的。

[0023] 解决课题的方法

[0024] 本发明人等为了达到上述目的,继续进行了深入研究,结果发现:通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物具有优异的 CETP 抑制活性,从而完成了本发明。

[0025]



[0026] (式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同,表示氢原子、卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、羟基、氰基、硝基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰基氨基、卤代低级烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、可具有取代基的氨基、羧基、低级烷基羰基或低级烷氧基羰基;

[0027]  $R^6$  表示低级烷基、卤代低级烷基、低级环烷基或低级环烷基低级烷基;

[0028]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同,表示氢原子、卤原子、低级烷基、低级环烷基、低级环烷基低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷氧基低级烷氧基、羟基、氰基、硝基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰基氨基、卤代低级烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、可具有取代基的氨基、羧基、低级烷基羰基或低级烷氧基羰基;

[0029]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同,表示氢原子、低级烷基、可具有取代基的低级环烷基低级烷基、芳基、可具有取代基的芳基低级烷基、或低级环烷基,或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  可以一起与相邻的氮原子一同形成可具有取代基的含氮饱和杂环;

[0030]  $R^{13}$  表示氢原子、卤原子、低级烷氧基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷基亚磺酰基低级烷氧基、低级烷基磺酰基低级烷氧基、可具有取代基的芳基低级烷氧基、羟基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基、低级烷硫基低级烷基氨基、低级烷基亚磺酰基低级烷基氨基、低级烷基磺酰基低级烷基氨基、芳基氨基、成环原子中可具有杂原子的环状氨基、低级烷氧基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基氨基、羟基低级烷氧基、羟基低级烷基氨基、酰基氨基、低级烷基磺酰基氨基、羟基羰基低级烷氧基、氨基低级烷氧基、低级烷基氨基低级烷氧基或低级二烷基氨基低级烷氧基;

[0031] 并且,通式 (I) 表示各对映异构体及其混合物两者。)

[0032] 本发明的具有二苄胺结构的嘧啶化合物是新型化合物,特别是在苄基位的碳原子上具有取代基(上述通式中的  $R^6$ ),这一点与公知的具有 CETP 抑制活性的化合物在结构上完全不同。

[0033] 即,本发明提供上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物。

[0034] 本发明还提供:以上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物作为有效成分的药物,优选用于治疗或预防血脂异常(高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的药物。

[0035] 本发明还提供以上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物作为有效成分 CETP 抑制剂和 HDL 升高剂。

[0036] 本发明还提供医药组合物,其中包含上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物和制药上可接受的载体。

[0037] 本发明还提供:血脂异常(高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的治疗或预防方法,该方法包括:对包括人在内的哺乳类动物给予有效量的上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的步骤。

[0038] 本发明还提供在包括人在内的哺乳类动物体内抑制 CETP 的方法,该方法包括:对包括人在内的哺乳类动物给予有效量的上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的步骤。

[0039] 另外,本发明提供在包括人在内的哺乳类动物体内使血中 HDL 胆固醇值上升的方法,该方法包括:对包括人在内的哺乳类动物给予有效量的上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的步骤。

[0040] 本发明还提供:上述通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物在制备用于治疗或预防血脂异常(高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病



的制剂中的应用。

[0041] 另外,本发明提供:上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物在制备用于在包括人在内的哺乳类动物体内抑制 CETP 的制剂中的应用。

[0042] 本发明还提供:上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物在制备用于在包括人在内的哺乳类动物体内使血中 HDL 胆固醇值上升的制剂中的应用。

[0043] 本发明还提供:将(a)上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物和(b)HMG-CoA 还原酶抑制剂组合而成的药物,更优选用于治疗或预防血脂异常(高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的药物。

[0044] 本发明还提供组合医药组合物,其中含有(a)上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物和(b)HMG-CoA 还原酶抑制剂。

[0045] 发明效果

[0046] 如后述试验例中具体公开的那样,本发明的上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物对 CETP 显示出强抑制活性,具有强效的血中 HDL 胆固醇增加作用,因此适合用作 CETP 抑制剂的有效成分以及 HDL 升高剂的有效成分。

[0047] 本发明的上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物由于具有 CETP 抑制活性、血中 HDL 胆固醇增加作用,适合用作药物的有效成分,优选用于治疗或预防血脂异常(高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的药物的有效成分。并且,还适合用作 CYP 抑制作用低的上述药物的有效成分。

[0048] 附图简述

[0049] 图 1 显示将 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 3)以 10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg 的用量反复给药 7 天时,仓鼠血浆中的 HDL 胆固醇浓度。

[0050] 实施发明的最佳方式

[0051] 在本发明中,作为低级烷基、卤代低级烷基、低级环烷基低级烷基、芳基低级烷基、羟基羰基低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基中的低级烷基,可以列举:直链或支链的碳原子数为 1~6 的烷基(记作 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基),例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基等。

[0052] 在本发明中,作为低级烷氧基、卤代低级烷氧基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷基亚磺酰基低级烷氧基、低级烷基磺酰基低级烷氧基、芳基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷基氨基、羟基低级烷氧基、羟基羰基低级烷氧基、氨基低级烷氧基、低级烷基氨基低级烷氧基、低级二烷基氨基低级烷氧基中的低级烷氧基,可以列举:直链或支链的碳原子数为 1~6 的烷氧基(记作 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基),例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基等。

[0053] 在本发明中,作为低级烷硫基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷硫基低级烷基氨基

中的低级烷硫基,可以列举:直链或支链的碳原子数为1~6的烷硫基(记作 $C_1-C_6$ 烷硫基),例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、2-甲基丁硫基、2,2-二甲基丙硫基等。

[0054] 在本发明中,作为低级烷基亚磺酰基、低级烷基亚磺酰基低级烷氧基、低级烷基亚磺酰基低级烷基氨基中的低级烷基亚磺酰基,可以列举:直链或支链的碳原子数为1~6的烷基亚磺酰基(记作 $C_1-C_6$ 烷基亚磺酰基),例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、正丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、正戊基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丙基亚磺酰基等。

[0055] 在本发明中,作为低级烷基磺酰基、低级烷基磺酰基低级烷氧基、低级烷基磺酰基低级烷基氨基中的低级烷基磺酰基,可以列举:直链或支链的碳原子数为1~6的烷基磺酰基(记作 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基),例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、正戊基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丙基磺酰基等。

[0056] 在本发明中,低级烷基羰基可以列举:直链或支链的碳原子数为2~6的烷基羰基(记作 $C_2-C_6$ 烷基羰基),例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基、2-甲基丁基羰基、2,2-二甲基丙基羰基等。

[0057] 在本发明中,作为低级烷氧基羰基、低级烷氧基羰基低级烷基中的低级烷氧基羰基,可以列举:直链或支链的碳原子数为2~6的烷氧基羰基(记作 $C_2-C_6$ 烷氧基羰基),例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基、2-甲基丁氧基羰基、2,2-二甲基丙氧基羰基等。

[0058] 在本发明中,酰基氨基可以列举:直链或支链的碳原子数为2~6的酰基氨基(记作 $C_2-C_6$ 酰基氨基),例如乙酰基氨基、正丙酰基氨基、异丙酰基氨基、丁酰基氨基、异丁酰基氨基、叔丁酰基氨基、正戊酰基氨基、2-甲基丁酰基氨基、2,2-二甲基丙酰基氨基等。

[0059] 在本发明中,作为低级烷基氨基、低级烷硫基低级烷基氨基、低级烷基亚磺酰基低级烷基氨基、低级烷基磺酰基低级烷基氨基、低级烷氧基低级烷基氨基、羟基低级烷基氨基、低级烷基氨基低级烷氧基中的低级烷基氨基,可以列举:直链或支链的碳原子数为1~6的烷基氨基(记作 $C_1-C_6$ 烷基氨基),例如甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、2-甲基丁基氨基、2,2-二甲基丙基氨基等。

[0060] 在本发明中,作为低级二烷基氨基、低级二烷基氨基低级烷氧基中的低级二烷基氨基,可以列举:被两个彼此相同或不同的直链或支链的碳原子数为1~6的烷基取代的氨基(记作二 $C_1-C_6$ 烷基氨基),例如(乙基)(甲基)氨基、(异丙基)(正丙基)氨基、(正丁基)(异丁基)氨基、(叔丁基)(正戊基)氨基、(2,2-二甲基丙基)(2-甲基丁基)氨基等。

[0061] 在本发明中,作为低级烷基磺酰基氨基、卤代低级烷基磺酰基氨基中的低级烷基磺酰基氨基,可以列举:直链或支链的碳原子数为1~6的烷基磺酰基氨基(记作 $C_1-C_6$ 烷基磺酰基氨基),例如甲基磺酰基氨基、乙基磺酰基氨基、正丙基磺酰基氨基、异丙基磺酰基氨基、正丁基磺酰基氨基、异丁基磺酰基氨基、叔丁基磺酰基氨基、正戊基磺酰基氨基、2-甲基丁基磺酰基氨基、2,2-二甲基丙基磺酰基氨基等。

[0062] 在本发明中,作为低级环烷基、低级环烷基低级烷基中的低级环烷基,可以列举:环状的碳原子数为 3~8 的烷基(记作  $C_3-C_8$  环烷基),例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0063] 在本发明中,作为芳基、芳基低级烷基、芳基低级烷氧基、芳基氨基、芳基磺酰基氨基中的芳基,可以列举:碳原子数为 6~10 的芳基(记作  $C_6-C_{10}$  芳基),例如苯基、萘基等。

[0064] 在本发明中,作为卤原子、卤代低级烷基、卤代低级烷氧基中的卤原子,可以列举:氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

[0065] 通式(I)中,作为  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  中的卤代低级烷基,可以列举:例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等被 1~5 个卤原子取代的低级烷基,优选三氟甲基。另外,卤代低级烷氧基可以列举:例如三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、五氟乙氧基等被 1~5 个卤原子取代的低级烷氧基。

[0066] 通式(I)的  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  中,可具有取代基的氨基中的取代基可以列举:例如低级烷基、卤代低级烷基、芳基等。氨基可以被 1~2 个上述取代基取代。

[0067] 通式(I)中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同,优选为氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、卤代  $C_1-C_6$  烷氧基或氰基;更优选为氢原子、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基;特别优选: $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  为氢原子; $R^2$  和  $R^4$  各自相同或不同,为卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基。

[0068] 通式(I)中,  $R^6$  中的低级烷基可以列举:例如甲基、乙基等。作为  $R^6$  中的低级烷基,更优选直链或支链的碳原子数为 1~4 的烷基,进一步优选甲基或乙基,特别优选甲基。

[0069] 通式(I)中,  $R^6$  中的卤代低级烷基可以列举:例如一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等被 1~5 个卤原子取代的低级烷基。

[0070] 通式(I)中,  $R^6$  中的低级环烷基可以列举:例如环丙基、环丁基、环戊基等。

[0071] 通式(I)中,  $R^6$  中的低级环烷基低级烷基可以列举:例如环丙基甲基、环戊基甲基等  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基。

[0072] 通式(I)中,作为  $R^6$ ,优选为  $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基或  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基;更优选为  $C_1-C_6$  烷基;进一步优选为甲基或乙基;特别优选为甲基。

[0073] 通式(I)中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的卤原子可以列举:例如氟原子、氯原子、溴原子等。

[0074] 通式(I)中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的低级烷基可以列举:例如甲基等。作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的低级烷基,更优选直链或支链的碳原子数为 1~4 的烷基,进一步优选甲基或乙基,特别优选甲基。

[0075] 通式(I)中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的卤代低级烷基可以列举:例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基等被 1~5 个卤原子取代的低级烷基,优选三氟甲基。

[0076] 通式(I)中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的低级烷氧基可以列举:例如甲氧基等。作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的低级烷氧基,更优选直链或支链的碳原子数为 1~4 的烷氧基,进一步优选甲氧基或乙氧基,特别优选甲氧基。

[0077] 通式(I)的  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中,可具有取代基的氨基中的取代基可以列举:例如低级烷基、卤代低级烷基、芳基等。

[0078] 通式(I)中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同,优选为氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基,更优选: $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  为氢原子,  $R^8$  为卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤

代  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基。

[0079] 作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  的一种优选方式, 优选  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的至少一个为卤原子, 而  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子; 更优选  $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  为氢原子, 而  $R^8$  为卤原子、更优选为溴原子。

[0080] 作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  的另一优选方式, 优选  $R^8$  为  $C_1-C_6$  烷基, 而  $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同, 为氢原子或卤原子; 更优选  $R^8$  为  $C_1-C_6$  烷基, 而  $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  为氢原子。

[0081] 作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  的另一优选方式, 优选  $R^8$  和  $R^9$  中至少一个为卤代  $C_1-C_6$  烷基, 而  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子; 进一步优选  $R^8$  为卤代  $C_1-C_6$  烷基, 而  $R^7$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  为氢原子。

[0082] 作为  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  的另一优选方式, 优选  $R^8$  和  $R^9$  中至少一个为  $C_1-C_6$  烷氧基, 而  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子; 进一步优选  $R^8$  为  $C_1-C_6$  烷氧基, 而  $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  为氢原子。

[0083] 通式 (I) 中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的低级烷基可以列举: 例如甲基、乙基、正丙基等。作为  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的低级烷基, 更优选直链或支链的碳原子数为 1 ~ 4 的烷基, 进一步优选甲基或乙基, 特别优选乙基。

[0084] 通式 (I) 中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的低级环烷基低级烷基可以列举: 例如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基等  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基。作为  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中的低级环烷基低级烷基, 优选  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基, 进一步优选环丙基甲基、环戊基甲基、环己基甲基, 特别优选环丙基甲基、环戊基甲基。

[0085] 在通式 (I) 的  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中, 可具有取代基的低级环烷基低级烷基中的取代基可以列举: 例如低级烷基、卤代低级烷基、羟基羰基、低级烷氧基羰基、羟基羰基低级烷基、低级烷氧基羰基低级烷基等, 优选羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基。另外, 对上述取代基的取代位置没有特别限定, 但在本发明中, 优选在低级环烷基上进行取代。并且, 上述取代基数优选 1 ~ 3 个。作为具有上述取代基的低级环烷基低级烷基, 可以列举: 例如 {4-[(羟基羰基) 甲基] 环己基} 甲基、[4-[(乙氧基羰基) 甲基] 环己基] 甲基等在环烷基上具有 1 个羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基的  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基。

[0086] 通式 (I) 中, 作为  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成的含氮饱和杂环, 可以列举: 例如吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基等 5 ~ 8 元含氮饱和杂环, 该 5 ~ 8 元含氮饱和杂环除具有与  $R^{11}$  和  $R^{12}$  相邻的氮原子外, 还可具有 1 ~ 2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种或 2 种以上的杂原子。  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成的含氮饱和杂环可以具有取代基, 该取代基可以列举: 例如低级烷基、卤代低级烷基、低级环烷基等。另外, 上述取代基数优选 1 ~ 2 个。具有上述取代基的、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成的含氮饱和杂环可以列举: 4- 甲基哌啶基、顺式 -2,6- 二甲基吗啉基等具有 1 ~ 2 个  $C_1-C_6$  烷基作为取代基的哌啶基或吗啉基。

[0087] 在通式 (I) 的  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中, 可具有取代基的芳基低级烷基中的取代基可以列举: 例如卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、卤代低级烷氧基或氰基。上述取代基数优选 1 ~ 3 个。对上述取代基的取代位置没有特别限定, 但在本发明中, 优选在芳基低级烷基的芳环上进行取代。上述基团可以列举: 在苯基上可具有  $C_1-C_6$  烷氧基作为取代基的苯基  $C_1-C_6$  烷基、例如 4- 甲氧基苄基等。

[0088] 通式 (I) 中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同, 优选为  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基 (该  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基在其环烷基上可具有羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基)、或在芳环上可具有  $C_1-C_6$  烷氧基作为取代基的  $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷基, 或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成可具有  $C_1-C_6$  烷基作为取代基的 5~8 元含氮饱和杂环 (该杂环除了具有与  $R^{11}$  和  $R^{12}$  相邻的氮原子外, 还可以具有 1~2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种以上的杂原子); 更优选为  $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基 (该  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基在其环烷基上可具有 1 个羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基), 或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成吗啉基或哌啶基 (该吗啉基或哌啶基可具有 1~2 个  $C_1-C_6$  烷基作为取代基); 特别优选为乙基、环戊基甲基、乙氧基羰基甲基环己基甲基或羟基羰基甲基环己基甲基, 或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成吗啉基、哌啶基、甲基哌啶基、二甲基吗啉基。

[0089] 通式 (I) 中,  $R^{13}$  中的低级烷硫基低级烷氧基可以列举: 甲硫基甲氧基、2-甲硫基乙氧基、3-甲硫基丙氧基等  $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基, 优选 2-甲硫基乙氧基。

[0090] 通式 (I) 中,  $R^{13}$  中的低级烷基亚磺酰基低级烷氧基可以列举: 甲基亚磺酰基甲氧基、2-甲基亚磺酰基乙氧基、3-甲基亚磺酰基丙氧基等  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基, 优选 2-甲基亚磺酰基乙氧基。

[0091] 通式 (I) 中,  $R^{13}$  中的低级烷基磺酰基低级烷氧基可以列举: 甲基磺酰基甲氧基、2-甲基磺酰基乙氧基、3-甲基磺酰基丙氧基等  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基, 优选 2-甲基磺酰基乙氧基。

[0092] 通式 (I) 中,  $R^{13}$  中的在成环原子中可具有杂原子的环状氨基可以列举: 例如吡咯烷基、吗啉基、哌啶基, 优选吗啉基、哌啶基。

[0093] 在通式 (I) 中,  $R^{13}$  中可具有取代基的芳基低级烷氧基中的取代基可以列举: 卤原子、低级烷基、卤代低级烷基、氰基等。另外, 对上述取代基的取代位置没有特别限定, 但在本发明中, 优选在芳基低级烷氧基的芳环上进行取代。并且, 上述取代基数优选 1~3 个。上述基团可以列举: 在苯基上可具有 1~3 个卤原子、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基作为取代基的苯基  $C_1-C_6$  烷氧基, 例如 3,5-双(三氟甲基)苄基、3-氰基-5-三氟甲基苄氧基、2,3-二氟苄氧基等。

[0094] 通式 (I) 中,  $R^{13}$  优选为: 卤原子、 $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷氧基 (该  $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷氧基在其芳环上可以具有卤原子、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基作为取代基)、吗啉基或哌啶基; 特别优选为:  $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基或  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基。

[0095] 在上述通式 (I) 中, 作为取代基的优选组合, 优选:

[0096]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、卤代  $C_1-C_6$  烷氧基或氰基;

[0097]  $R^6$  为  $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基或  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基;

[0098]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同, 表示氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基;

[0099]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同, 表示  $C_1-C_6$  烷基、 $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基 (该  $C_3-C_8$  环烷

基  $C_1-C_6$  烷基在其环烷基上可以具有羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基)、或在芳环上可具有  $C_1-C_6$  烷氧基作为取代基的  $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷基,或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成可具有  $C_1-C_6$  烷基作为取代基的 5~8 元含氮饱和杂环(该杂环除了具有与  $R^{11}$  和  $R^{12}$  相邻的氮原子外,还可以具有 1~2 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种以上的杂原子);

[0100]  $R^{13}$  为卤原子、 $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷氧基(该  $C_6-C_{10}$  芳基  $C_1-C_6$  烷氧基在其芳环上可以具有卤原子、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基作为取代基)、吗啉基或哌啶基。

[0101] 更优选:

[0102]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  各自相同或不同,表示氢原子、卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基;

[0103]  $R^6$  为  $C_1-C_6$  烷基;

[0104]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同,表示氢原子、卤原子、 $C_1-C_6$  烷基、卤代  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基;

[0105]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同,表示  $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基(该  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基在其环烷基上可以具有 1 个羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基),或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成吗啉基或哌啶基(该吗啉基或哌啶基可具有 1~2 个  $C_1-C_6$  烷基作为取代基);

[0106]  $R^{13}$  为  $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基或  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基。

[0107] 特别优选:

[0108]  $R^1$ 、 $R^3$  和  $R^5$  为氢原子;

[0109]  $R^2$  和  $R^4$  各自相同或不同,表示卤代  $C_1-C_6$  烷基或氰基;

[0110]  $R^6$  为  $C_1-C_6$  烷基;

[0111]  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  为下述 i)~iv) 中的任一项:

[0112] i)  $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中的至少一个为卤原子,优选为溴原子; $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子。

[0113] ii)  $R^8$  为  $C_1-C_6$  烷基; $R^7$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  各自相同或不同,表示氢原子或卤原子。

[0114] iii)  $R^8$  和  $R^9$  中的至少一个为卤代  $C_1-C_6$  烷基; $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子。

[0115] iv)  $R^8$  和  $R^9$  中的至少一个为  $C_1-C_6$  烷氧基; $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $R^{10}$  中余下的为氢原子。

[0116]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  各自相同或不同,表示  $C_1-C_6$  烷基或  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基(该  $C_3-C_8$  环烷基  $C_1-C_6$  烷基在其环烷基上可以具有羟基羰基  $C_1-C_6$  烷基或  $C_1-C_6$  烷氧基羰基  $C_1-C_6$  烷基作为取代基),或者  $R^{11}$  和  $R^{12}$  一起与相邻的氮原子一同形成吗啉基或哌啶基(该吗啉基或哌啶基可以具有 1~2 个  $C_1-C_6$  烷基作为取代基);

[0117]  $R^{13}$  为  $C_1-C_6$  烷硫基  $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基或  $C_1-C_6$  烷基磺酰基  $C_1-C_6$  烷氧基。

[0118] 本发明中优选的化合物或其盐、或它们的溶剂合物可以列举:

[0119] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 1)、

[0120] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基

基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例2)、

[0121] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例3)、

[0122] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例4)、

[0123] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例5)、

[0124] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例6)、

[0125] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例7)、

[0126] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例8)、

[0127] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例9)、

[0128] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例10)、

[0129] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例11)、

[0130] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例12)、

[0131] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例13)、

[0132] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例14)、

[0133] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例15)、

[0134] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例16)、

[0135] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例17)、

[0136] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例18)、

[0137] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例19)、

[0138] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例20)、

[0139] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 21)、

[0140] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 22)、

[0141] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 23)、

[0142] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 24)、

[0143] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 25)、

[0144] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 26)、

[0145] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 27)、

[0146] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 28)、

[0147] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 29)、

[0148] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 30)、

[0149] 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基}甲基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基}乙基}-5-(三氟甲基)苜睛(实施例 31)、

[0150] 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基}甲基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基}乙基}-5-(三氟甲基)苜睛(实施例 32)、

[0151] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 33)、

[0152] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 34)、

[0153] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 35)、

[0154] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 36)、

[0155] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 37)、

[0156] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 38)、

[0157] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 39)、

[0158] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲



基)苯基]甲基]-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例40)、

[0159] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例41)、

[0160] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基]-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例42)、

[0161] 反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸乙酯(实施例43)、

[0162] 反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸(实施例44)、

[0163] 反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸(实施例45)、

[0164] N-({2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例46)、

[0165] N-({2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例47)、或其盐、或它们的溶剂合物。

[0166] 另外,通式(I)表示各对映异构体及其混合物两者。即,在本发明的通式(I)所示的化合物中,R<sup>6</sup>所结合的碳原子为不对称碳,本发明还包含由基于该不对称碳的任一个立体构型形成的异构体,例如包含外消旋体和任一个对映异构体。本发明还包含所有其他可产生的立体异构体。

[0167] 通式(I)所示化合物的盐可以列举:例如盐酸加成盐等,只要是药学上可接受的盐即可,没有特别限定。可以列举:例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸的酸加成盐;苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐等有机酸的酸加成盐,但并不限于此。

[0168] 通式(I)所示的化合物、或其盐的溶剂合物可以列举:例如水合物等,但并不限于此。

[0169] 需要说明的是,本发明的上述通式(I)所示的化合物中,还包含所有的在体内经代谢而转化为本发明的上述通式(I)所示化合物的化合物、所谓的前体药物。作为形成本发明化合物的前体药物的基团,可以列举:“Progress in Medicine”、Life Science Medica 社,1985年,5卷,第2157-2161页中记载的基团、以及广川书店1990年刊“药品的开发”第7卷,分子设计,第163-198页中记载的基团。

[0170] 上述通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物可以通过各种公知的方法来制备,没有特别限定,例如可以按照下述反应步骤来制备,但其制备方法并不限于此。另外,在进行下述反应时,对于反应部位以外的官能团,可以根据需要事先将其保护起来,之后在适当阶段将其脱保护。并且,在各步骤中,反应可以按照通常进行的方法来进行,进行分离纯化时可以适当选择结晶、重结晶、色谱法等惯用的方法、或将上述方法组合起来。

[0171] 通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的制备方法

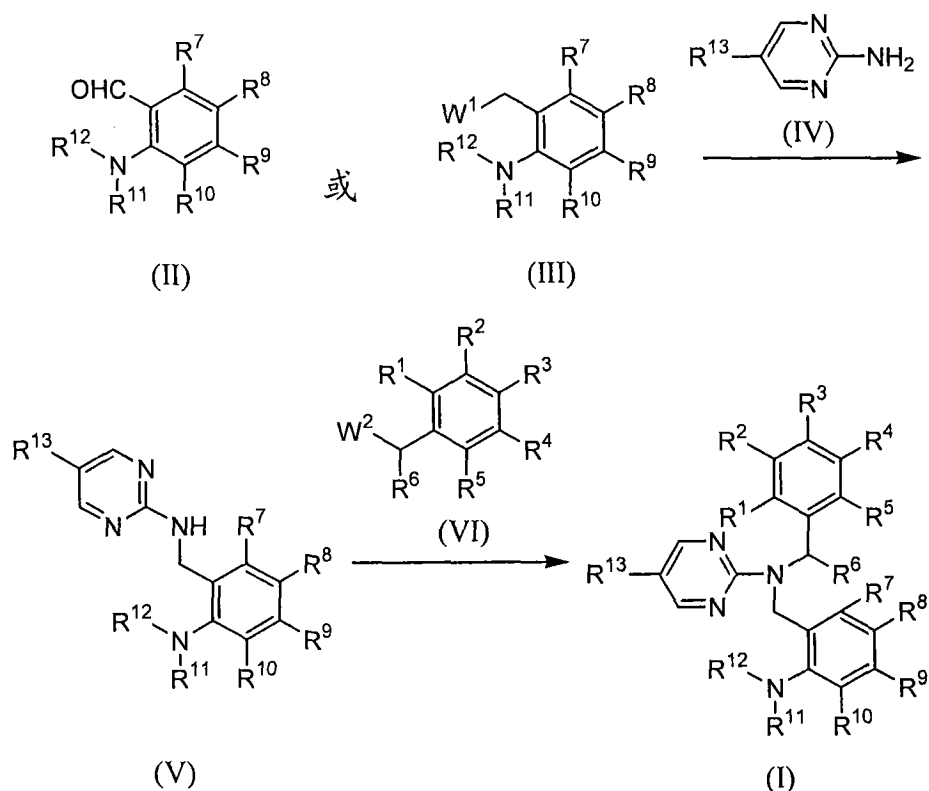
[0172] I. 通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的制备方法

[0173] 本发明的通式 (I) 所示的化合物可以利用下述方法来制备。即,如下述反应路径 1 所示,采用还原氨基化的方法使通式 (IV) 所示的嘧啶-2-胺衍生物与通式 (II) 所示的醛衍生物反应、或者利用碱使通式 (IV) 所示的嘧啶-2-胺衍生物与通式 (III) 所示的具有离去基团  $W^1$  的化合物反应,得到通式 (V) 所示的胺化合物。若利用碱使通式 (VI) 所示的具有离去基团  $W^2$  的化合物与通式 (V) 所示的胺化合物反应,则可制备本发明的通式 (I) 所示的化合物。

[0174] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0175] 反应路径 1

[0176]



[0177] (式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  与上述通式 (I) 中的定义相同;  $W^1$  和  $W^2$  表示卤原子、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基。)

[0178] 醛衍生物 (II) 与嘧啶-2-胺衍生物 (IV) 的反应可以在溶剂中、在酸的存在或不存在下,使用还原试剂来进行。此时,可以使用 Dean-Stark 装置等进行脱水操作。对溶剂没有特别限定,例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等单独或组合使用。对酸没有特别限定,例如可以使用:乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸等质子酸;四氯化钛、三氟化硼、氯化锡等路易斯酸。对还原试剂没有特别限定,例如可以使用:三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲铵、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、硼氢化锂、三甲氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂等硼氢化试剂;氢化铝锂、二异丙基氢化铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠等氢化铝试剂;使用了金属催化剂和氢源的接触还原。接触还原的氢源例如可以使用:氢、环己二烯、甲酸、甲酸铵等,金属催化剂例如可以使用:钨碳、钨黑、氢氧化钨碳粉末、拉尼镍、二氧化铂、铂黑

等。

[0179] 具有离去基团  $W^1$  的化合物 (III) 与嘧啶-2-胺衍生物 (IV) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氯化锂、氯化钠、氯化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

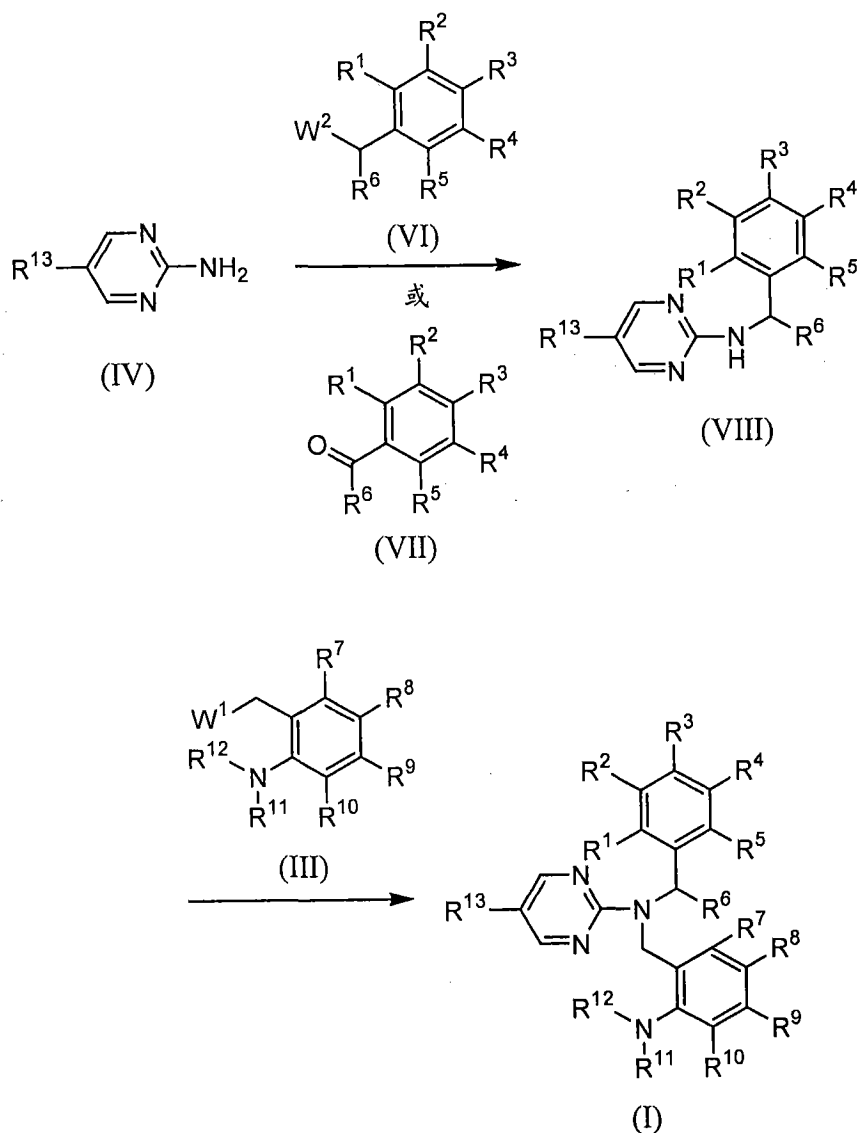
[0180] 由上述方法得到的胺化合物 (V) 与具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氯化锂、氯化钠、氯化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

[0181] 除上述方法外,本发明的通式 (I) 所示的化合物还可以通过下述方法来制备。即,如下述反应路径 2 所示,利用碱使通式 (VI) 所示的具有离去基团  $W^2$  的化合物与通式 (IV) 所示的嘧啶-2-胺衍生物反应,或者采用还原氨基化的方法使通式 (VII) 所示的酮衍生物与通式 (IV) 所示的嘧啶-2-胺衍生物反应,由此得到通式 (VIII) 所示的胺化合物。利用碱使通式 (III) 所示的具有离去基团  $W^1$  的化合物与通式 (VIII) 所示的胺化合物反应时,可以制备本发明的通式 (I) 所示的化合物。

[0182] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0183] 反应路径 2

[0184]



[0185] (式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  与上述通式 (I) 中的定义相同;  $W^1$  和  $W^2$  表示卤原子、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基。)

[0186] 嘧啶-2-胺衍生物 (IV) 与具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定, 例如可以使用: N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等。对碱没有特别限定, 例如可以使用: 氯化锂、氯化钠、氯化钾等碱金属氢化物类; 金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类; 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类; 碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类; 二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

[0187] 嘧啶-2-胺衍生物 (IV) 与酮衍生物 (VII) 的反应可以在溶剂中、在酸的存在或不存在下, 使用还原试剂来进行。此时, 可以使用 Dean-Stark 装置等进行脱水操作。对溶剂没有特别限定, 例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等单独或组合使用。对酸没有特别限定, 例如可以使用: 乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸等质子酸; 四氯化钛、三氟化硼、氯化锡等

路易斯酸。对还原试剂没有特别限定,例如可以使用:三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、硼氢化锂、三甲氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂等硼氢化系试剂;氢化铝锂、二异丙基氢化铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠等氢化铝试剂;使用了金属催化剂和氢源的接触还原。接触还原的氢源例如可以使用氢、环己二烯、甲酸、甲酸铵等,金属催化剂例如可以使用钨碳、钨黑、氢氧化钨碳粉末、拉尼镍、二氧化铂、铂黑等。

[0188] 具有离去基团  $W^1$  的化合物 (III) 与胺化合物 (VIII) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以使用 N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等。对碱没有特别限定,例如可以使用:氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

[0189] 接下来,给出上述反应中使用的醛衍生物 (II)、具有离去基团  $W^1$  的化合物 (III)、嘧啶-2-胺衍生物 (IV)、具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的制备方法的例子。

[0190] 1 通式 (II) 所示的醛衍生物和通式 (III) 所示的具有离去基团  $W^1$  的化合物的制备方法

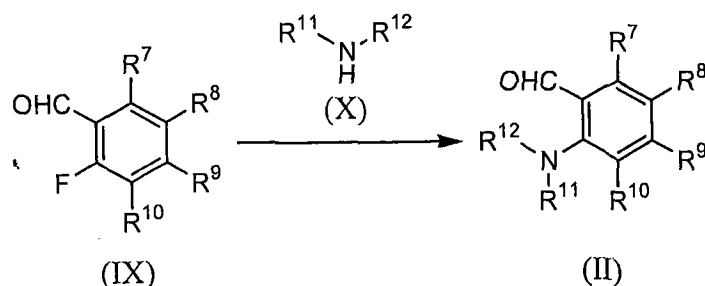
[0191] 上述醛衍生物 (II) 和具有离去基团  $W^1$  的化合物 (III) 可以直接使用可获取的化合物,或者可以利用公知的方法适当制备,例如可以利用下述方法来制备,但并不限于此方法。

[0192] 如下述反应路径 3 所示,使通式 (IX) 所示的邻氟醛衍生物与通式 (X) 所示的胺类反应时,可得到通式 (II) 所示的醛衍生物。

[0193] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0194] 反应路径 3

[0195]



[0196] (式中,  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  和  $R^{12}$  与上述通式 (I) 中的定义相同。)

[0197] 邻氟醛衍生物 (IX) 与胺类 (X) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、水等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烯(DABCO)、二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基

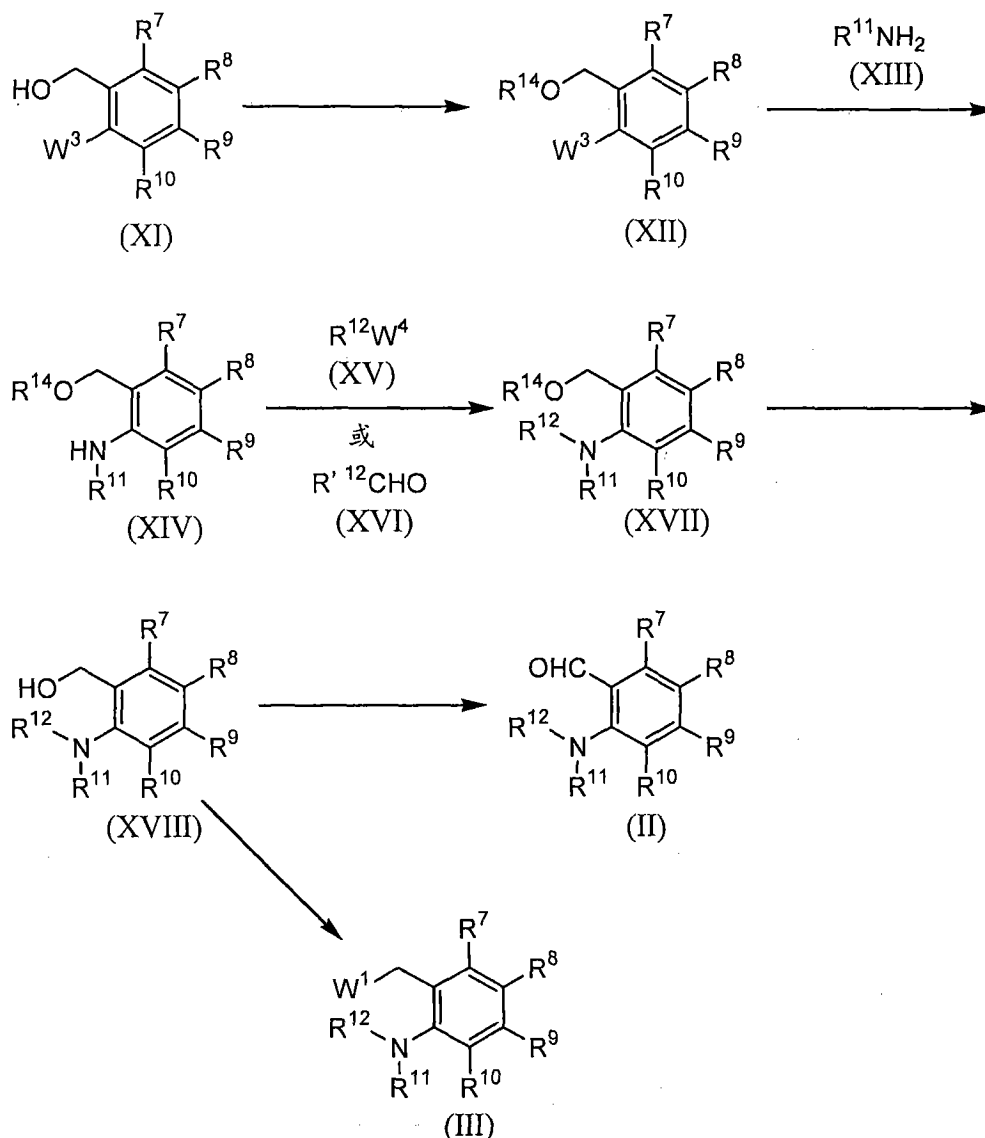
锂等。反应条件根据使用的原料而异,通常通过在 0 ~ 180°C、优选 50 ~ 160°C 下反应 5 分钟 ~ 2 周、优选 3 小时 ~ 1 周,可得到目的物。

[0198] 另外,醛衍生物 (II) 和具有离去基团  $W^1$  的化合物 (III) 还可以利用下述方法来制备。即,如下述反应路径 4 所示,将通式 (XI) 所示的醇衍生物的羟基用保护基  $R^{14}$  保护起来,得到通式 (XII) 所示的醚衍生物。通式 (XII) 中的保护基  $R^{14}$  通常是用作羟基的保护基的保护基,没有特别限定,但优选甲氧基甲基、苄氧基甲基、4-甲氧基苄氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、乙氧基乙基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、4-甲氧基苄基、苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、三苯甲基等。使通式 (XII) 所示的醚衍生物与通式 (XIII) 所示的胺类反应,则可得到通式 (XIV) 所示的胺衍生物。使所得的通式 (XIV) 所示的胺衍生物与通式 (XV) 所示的具有离去基团  $W^4$  的化合物反应、或者采用使通式 (XIV) 所示的胺衍生物与通式 (XVI) 所示的醛衍生物反应,再将所得的亚胺体进行还原反应的还原氨基化方法,可得到通式 (XVII) 所示的胺衍生物。将所得的通式 (XVII) 所示的胺衍生物的保护基  $R^{14}$  脱保护,得到通式 (XVIII) 所示的醇化合物,接着将生成的羟基氧化,得到通式 (II) 所示的醛衍生物。另外,将通式 (XVIII) 所示的醇化合物的醇部分变换成离去基团  $W^1$ ,可得到通式 (III) 所示的具有离去基团  $W^1$  的化合物。

[0199] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0200] 反应路径 4

[0201]



[0202] (式中,  $R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$  与上述通式 (I) 中的定义相同;  $W^3, W^4$  表示卤原子、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基;  $R^{14}$  表示保护基。  $R^{12}$  表示与  $R^{12}$  相比, 在与氮原子结合的位置碳原子数少 1 个的低级烷基、低级环烷基或低级环烷基。)

[0203] 对向醇衍生物 (XI) 中导入保护基  $R^{14}$  没有特别限定, 该保护基的保护条件可以参考通常采用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

[0204] 所得的醚衍生物 (XII) 与胺类 (XIII) 的反应可以采用在溶剂中、在碱的存在或不存在下、在金属催化剂的存在下进行的芳基卤与胺类的反应方法。此时, 可以进行微波照射。对溶剂没有特别限定, 例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、水等单独或组合使用。对碱没有特别限定, 例如可以使用: 氯化锂、氯化钠、氯化钾等碱金属氢化物类; 金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类; 氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类; 碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类; 二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。作为金属催化剂, 例如可以单独使用三(二亚苄基丙酮)二钨(0)、三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钨(0)、[1,

1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II)、四(三苯基膦)钨等,还可以将(2-联苯)二叔丁基膦和(2-联苯)二环己基膦等配体组合使用。反应条件根据使用的原料而异,通常通过在0~180℃、优选80~160℃下反应5分钟~72小时、优选10分钟~24小时,可得到目的物。另外,进行微波照射时,在0~180℃、优选微波照射下从室温开始反应,升温至80~150℃,包括升温时间在内反应1分钟~20小时、优选1分钟~3小时,可得到目的物。

[0205] 上述反应中得到的胺衍生物(XIV)与具有离去基团 $W^4$ 的化合物(XV)的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

[0206] 胺衍生物(XIV)与醛衍生物(XVI)的反应可以在溶剂中、在酸的存在或不存在下,使用还原试剂来进行。此时,可以使用Dean-Stark装置等进行脱水操作。对溶剂没有特别限定,例如可以将1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、甲醇、乙醇、异丙醇等单独或组合使用。对酸没有特别限定,例如可以使用:乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸等质子酸;四氯化钛、三氟化硼、氯化锡等路易斯酸。对还原试剂没有特别限定,例如可以使用:三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、硼氢化锂、三甲氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂等硼氢化试剂;氢化铝锂、二异丙基氢化铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠等氢化铝试剂;使用了金属催化剂和氢源的接触还原。接触还原的氢源例如可以使用:氢、环己二烯、甲酸、甲酸铵等。金属催化剂例如可以使用:钨碳、钨黑、氢氧化钨碳粉末、拉尼镍、二氧化铂、铂黑等。

[0207] 对由上述方法得到的胺衍生物(XVII)的保护基 $R^{14}$ 的脱保护没有特别限定,作为该保护基的脱保护条件,可以参考通常采用的方法(Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基),第三版,John Wiley & Sons, Inc.)来进行。

[0208] 由醇化合物(XVIII)氧化成醛衍生物(II)的氧化反应可以采用将羟基氧化成醛的常规方法,例如可以使用Swern氧化、Moffatt氧化、Dess-Martin氧化等氧化条件、以及氯铬酸吡啶鎓(PCC)、重铬酸吡啶鎓(PDC)、二氧化锰、四丙基高钨酸铵(TPAP)等。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺等单独或组合使用。

[0209] 另一方面,如下所述,由醇化合物(XVIII)合成具有离去基团 $W^1$ 的化合物(III)的反应可以根据离去基团的种类进行选择。

[0210] 当具有离去基团 $W^1$ 的化合物(III)的 $W^1$ 为烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基时,化合物(III)可以通过使醇化合物(XVIII)与烷基磺酸酯化剂、卤代烷基磺酸酯化剂或芳基磺酸酯化剂在溶剂中、在碱的存在或不存在下反应而得到。对烷基磺酸酯化剂没有特别限定,例如可以使用:甲磺酰氯、甲磺酸酐、乙磺酰氯、苄基磺酰氯、烯丙基磺酰氯等。对卤代烷基磺酸酯化剂没有特别限定,例如可以使用:三氟甲磺酰氯、三氟甲磺酸酐、氯代甲磺酰氯等。对芳基磺酸酯化剂没有特别限定,例如可以使用:苯磺酰氯、对甲苯磺



酰氯、邻硝基苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯等。对溶剂没有特别限定,例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、N,N-二甲基甲酰胺等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、三甲基吡啶、二甲基吡啶、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、DABCO、三乙胺、2,6-二叔丁基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基戊胺、三甲胺等有机碱;氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐类等。

[0211] 当具有离去基团  $W^1$  的化合物 (II) 的  $W^1$  为卤原子时,化合物 (II) 可以通过使醇化合物 (XVIII) 与卤化剂在溶剂中或无溶剂下、在碱的存在或不存在下反应而得到。对卤化剂没有特别限定,可以列举:三氯化磷、五氯化磷、二氯化三苯基膦、二溴化三苯基膦、二氯化亚磷酸三苯酯、二溴化亚磷酸三苯酯、三溴化磷、亚硫酸酐、三苯基膦与四氯化碳、三苯基膦与四溴化碳、三苯基膦与碘和咪唑、三苯基膦与 N-碘代琥珀酰亚胺(NIS)、甲磺酰氯与 DMAP 等氯化剂、溴化剂或碘化剂。例如,可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:吡啶、DMAP、三甲基吡啶、二甲基吡啶、DBU、DBN、DABCO、三乙胺、2,6-二叔丁基吡啶、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基戊胺、三甲胺等有机碱;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸氢盐等。

[0212] 2-噻啶-2-胺衍生物 (IV) 的制备方法

[0213] 上述噻啶-2-胺衍生物 (IV) 可以直接使用可获取的化合物、或者利用公知的方法适当制备,例如可以根据在噻啶-2-胺衍生物 (IV) 的 5 位取代的  $R^{13}$  的种类,利用以下方法来制备,但并不限于此。

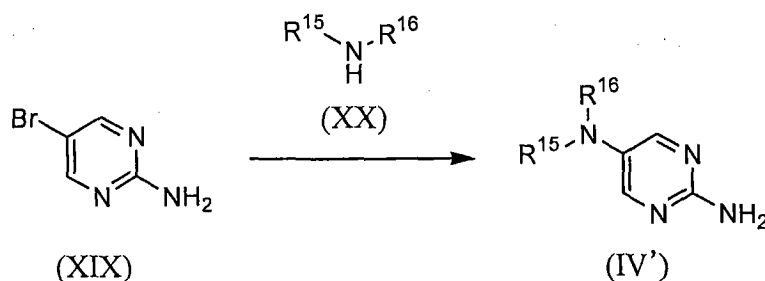
[0214] 2-1  $R^{13}$  为低级二烷基氨基或在成环原子中可具有杂原子的环状氨基的噻啶-2-胺衍生物 (IV') 的制备方法

[0215] 如下述反应路径 5 所示,利用 5-溴噻啶-2-胺 (XIX) 与通式 (XX) 所示的低级二烷基胺或在成环原子中可具有杂原子的环状胺的反应,得到通式 (IV') 所示的、 $R^{13}$  为低级二烷基氨基或在成环原子中可具有杂原子的环状氨基的噻啶-2-胺衍生物。

[0216] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0217] 反应路径 5

[0218]



[0219] (式中,  $R^{15}$  和  $R^{16}$  各自相同或不同,表示低级烷基,或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  一起与相邻的氮原子一同形成在成环原子中可具有杂原子的环状胺。)

[0220] 5-溴噻啶-2-胺 (XIX) 与通式 (XX) 所示的低级二烷基胺或在成环原子中可具有

杂原子的环状胺的反应可以采用：在溶剂中或无溶剂下、在碱的存在或不存在下、在金属催化剂存在下进行的芳基卤与胺类反应的方法。该反应例如可以通过在金属催化剂的存在下使两化合物在溶剂中反应来进行。此时，可以进行微波照射。作为金属催化剂，例如可以单独使用：三（二亚苄基丙酮）二钯(0)、三（二亚苄基丙酮）（氯仿）二钯(0)、[1,1'-双（二苯基膦）二茂铁]二氯化钯(II)、四（三苯基膦）钯等钯络合物；或碘化亚铜、溴化亚铜、氰化亚铜等一价铜试剂。还可以将（2-联苯）二叔丁基膦或（2-联苯）二环己基膦、四甲基乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、甘氨酸、N,N-二甲基甘氨酸、N-甲基甘氨酸等配体组合使用。对溶剂没有特别限定，例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、水等单独或组合使用。对碱没有特别限定，例如可以使用：氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类；金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类；氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类；碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类；二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双（三甲硅基）氨基锂、双（三甲硅基）氨基钠、双（三甲硅基）氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。对于反应条件，通过在0~180℃、优选80~150℃下反应1分钟~5天、优选1小时~3天，可以得到目的物。

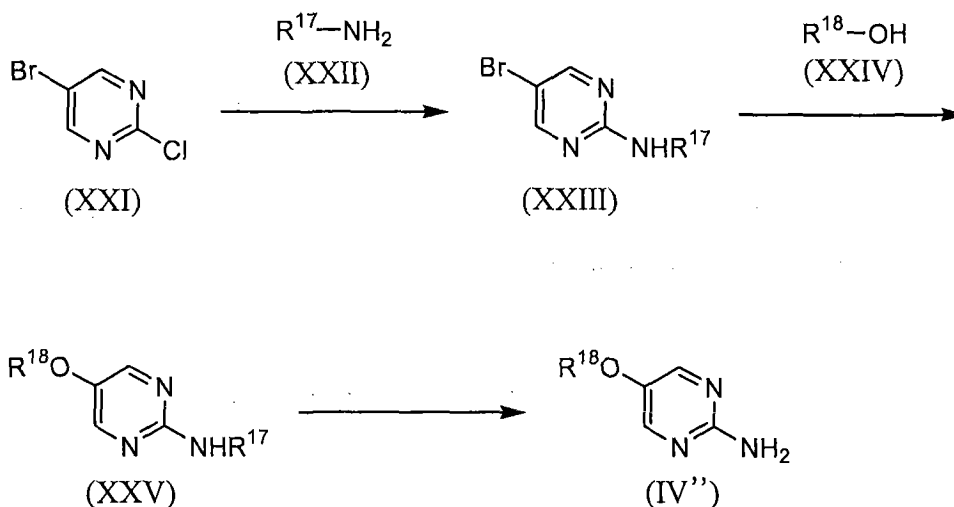
[0221] 2-2 R<sup>13</sup> 为低级烷氧基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷氧基或低级二烷基氨基低级烷氧基的 2-氨基嘧啶衍生物（IV''）的制备方法 -1

[0222] 如下述反应路径 6 所示，利用 5-溴-2-氯嘧啶（XXI）与被可以脱保护的官能团 R<sup>17</sup> 取代的通式（XXII）所示的胺的反应，得到通式（XXIII）所示的嘧啶-2-胺衍生物。利用该得到的通式（XXIII）所示的嘧啶-2-胺衍生物与通式（XXIV）所示的低级烷基醇、低级烷硫基低级烷基醇、低级烷氧基低级烷基醇或低级二烷基氨基低级烷基醇的反应，得到通式（XXV）所示的醚化合物，对通式（XXV）所示的醚化合物的 R<sup>17</sup> 进行脱保护，得到通式（IV''）所示的、R<sup>13</sup> 为低级烷氧基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷氧基或低级二烷基氨基低级烷氧基的嘧啶-2-胺衍生物。

[0223] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0224] 反应路径 6

[0225]



[0226] （式中，R<sup>17</sup> 表示保护基；R<sup>18</sup> 表示低级烷基、低级烷硫基低级烷基、低级烷氧基低级

烷基或低级二烷基氨基低级烷基。)

[0227] 5-溴-2-氯嘧啶 (XXI) 与胺 (XXII) 的反应通过在溶剂中或无溶剂下进行而得到目的物。此时,可以进行微波照射。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、水等单独或组合使用。反应条件根据所用的通式 (XXII) 所示的胺的种类而异,通常通过在  $-20 \sim 180^{\circ}\text{C}$ 、优选  $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$  下反应 1 分钟  $\sim$  24 小时、优选 5 分钟  $\sim$  10 小时,可得到目的物。

[0228] 所得的嘧啶-2-胺衍生物 (XXIII) 与醇 (XXIV) 的反应可以采用在溶剂中或无溶剂下、在碱的存在或不存在下、在金属催化剂存在下进行的芳基卤与醇类反应的方法。该反应例如通过在金属催化剂的存在下使两化合物在溶剂中进行反应,得到作为目的物的醚化合物 (XXV)。此时,可以进行微波照射。作为金属催化剂,例如可以将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、三(二亚苄基丙酮)(氯仿)二钯(0)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯等钯络合物、或碘化亚铜、溴化亚铜、氰化亚铜等一价铜试剂单独使用,还可以将(2-联苯)二叔丁基膦或(2-联苯)二环己基膦、四甲基乙二胺、N,N'-二甲基乙二胺、甘氨酸、N,N-二甲基甘氨酸、N-甲基甘氨酸等配体组合使用。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、水等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。对于反应条件,通过在  $0 \sim 180^{\circ}\text{C}$ 、优选  $80 \sim 150^{\circ}\text{C}$  下反应 1 分钟  $\sim$  5 天、优选 1 小时  $\sim$  3 天,可以得到目的物。

[0229] 对由上述方法得到的醚化合物 (XXV) 的保护基  $R^{17}$  的脱保护没有特别限定,作为该保护基的脱保护条件,可以参考通常使用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基),第三版,John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

[0230] 2-3  $R^{13}$  为低级烷氧基、低级烷硫基低级烷氧基、低级烷氧基低级烷氧基或低级二烷基氨基低级烷氧基的 2-氨基嘧啶化合物 (IV") 的制备方法-2

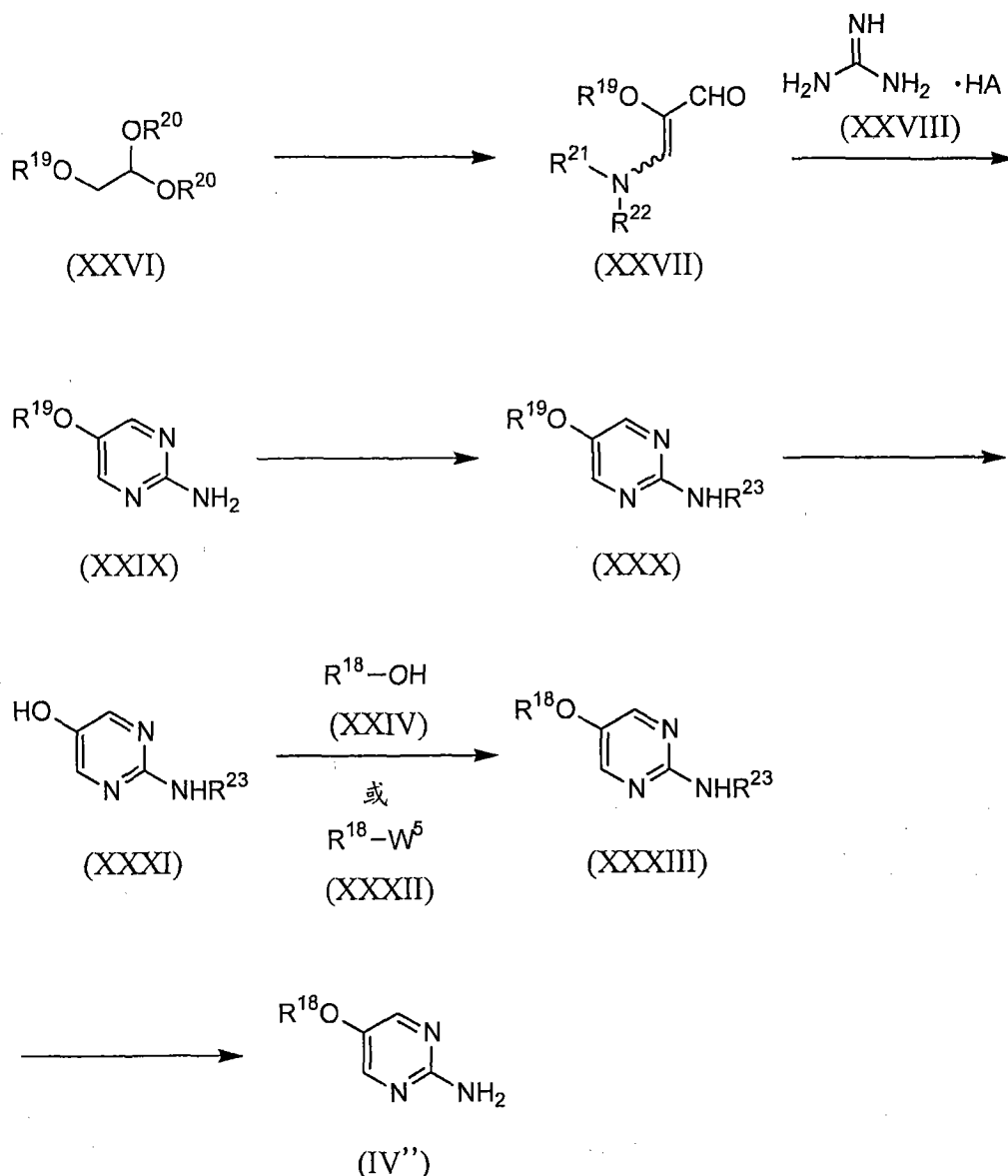
[0231] 如下述反应路径 7 所示,对通式 (XXVI) 所示的缩醛衍生物进行 Vilsmeier 反应,得到通式 (XXVII) 所示的氨基丙烯醛衍生物。通式 (XXVI) 中的  $R^{19}$  和  $R^{20}$  表示低级烷基或通常用作羟基保护基的保护基,对  $R^{19}$  和  $R^{20}$  没有特别限定,各自相同或不同,优选甲基、乙基、丙基、苄基、对甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基等。通式 (XXVII) 中的  $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自相同或不同,表示低级烷基或可具有取代基的芳基烷基,或者两者可以一起与相邻的氮原子一同形成含氮饱和杂环,对  $R^{21}$  和  $R^{22}$  没有特别限定,各自相同或不同,优选甲基、乙基、丙基、苄基、对甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基等。 $R^{21}$  和  $R^{22}$  一起与相邻的氮原子一同形成的含氮饱和杂环优选:哌啶、吡咯烷、吗啉等。利用得到的通式 (XXVII) 所示的氨基丙烯醛衍生物与胍盐 (XXVIII) 的反应,得到通式 (XXIX) 所示的氨基嘧啶衍生物。通式 (XXVIII) 中的 HA 表示与胍形成盐的酸。对其中使用的形成胍盐的酸没有特别限定,优选盐酸、硫酸、硝酸、碳酸、乙酸、氢溴酸、氢碘酸等。将氨基嘧啶衍生物 (XXIX) 的氨基用保护基  $R^{23}$  保护起来,得到通式 (XXX) 所示的化合物。通式 (XXX) 中的保护基  $R^{23}$  表示通常用作氨基保护基的保护基,对其没有特别限定,优选甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、己酰基、三氟乙酰基、苯

甲酰基、环己基羰基、苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙基羰基、叔丁氧基羰基、4-甲氧基苄基、苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、三氟甲磺酰基等。通过所得的通式 (XXX) 所示化合物的  $R^{19}$  的脱保护, 得到通式 (XXXI) 所示的羟基嘧啶衍生物。利用该羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 与通式 (XXIV) 所示的低级烷基醇、低级烷硫基低级烷基醇、低级烷氧基低级烷基醇或低级二烷基氨基低级烷基醇的光延反应、或者与具有离去基团  $W^5$  的化合物 (XXXII) 的反应, 得到通式 (XXXIII) 所示的醚化合物, 对通式 (XXXIII) 所示的醚化合物的  $R^{23}$  进行脱保护, 得到通式 (IV'') 所示的、 $R^{13}$  为低级烷氧基、低级烷硫基低级烷基氧基、低级烷氧基低级烷基氧基或低级二烷基氨基低级烷基氧基的 2-氨基嘧啶衍生物。

[0232] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0233] 反应路径 7

[0234]



[0235] (式中,  $R^{18}$  表示低级烷基、低级烷硫基低级烷基、低级烷氧基低级烷基或低级二烷基氨基低级烷基;  $R^{19}$  和  $R^{20}$  表示低级烷基或保护基;  $R^{21}$  和  $R^{22}$  各自相同或不同, 表示低级烷基或可具有取代基的芳基低级烷基, 或者两者一起与相邻的氮原子一同形成含氮饱和杂

环;R<sup>23</sup>表示保护基;W<sup>5</sup>表示卤原子、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基;HA表示与胍形成盐的酸。)

[0236] 至于缩醛衍生物 (XXVI) 的 Vilsmeier 反应,通过在溶剂中或无溶剂下与 Vilsmeier 试剂反应,可得到目的物。对 Vilsmeier 试剂没有特别限定,作为所用的甲酰胺,例如可以使用 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N-甲酰基哌啶、N-甲酰基吡咯烷、N-甲酰基吗啉等。作为所用的磷试剂,例如可以使用:三氯化磷、三溴化磷等三卤氧化磷;或五氯化磷、五溴化磷等卤化磷。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、甲苯、苯、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等单独或组合使用。反应条件根据所用的通式 (XXVI) 所示的缩醛衍生物而异,通常通过在 -20 ~ 150℃、优选 0 ~ 100℃ 下反应 5 分钟 ~ 1 周、优选 30 分钟 ~ 100 小时,可得到目的物。

[0237] 所得的氨基丙烯醛衍生物 (XXVII) 与胍盐 (XXVIII) 的反应通过在溶剂中、在碱的存在下进行,可得到作为目的物的氨基嘧啶衍生物 (XXIX)。对碱没有特别限定,可以使用:氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、甲醇钠、甲醇钾、乙醇钠、乙醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。对溶剂没有特别限定,可以将甲醇、乙醇、异丙醇、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、四氢呋喃、甲苯、苯、二噁烷、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、乙腈、硝基甲烷、水等单独或组合使用。反应条件根据所用的氨基丙烯醛衍生物 (XXVII) 而异,通常通过在 -20 ~ 150℃、优选 0 ~ 100℃ 下反应 30 分钟 ~ 1 周、优选 30 分钟 ~ 5 天,可得到目的物。

[0238] 向氨基嘧啶衍生物 (XXIX) 的氨基中导入保护基 R<sup>23</sup> 时,作为该保护基的保护条件,可以参考通常使用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基),第三版, John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

[0239] 对通式 (XXX) 所示化合物的 R<sup>19</sup> 的脱保护没有特别限定,可以在溶剂中使用路易斯酸或质子酸来进行。对路易斯酸没有特别限定,可以使用三溴化硼、三氯化硼、氯化铝、碘化三甲基硅烷、三甲基甲硅烷三氟甲磺酸酯、二氯化乙基铝、氯化二乙基铝等。对质子酸没有特别限定,可以使用氢溴酸、氢碘酸等。对溶剂没有特别限定,可以将甲苯、苯、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、硝基苯、乙腈、硝基甲烷、乙酸等单独或组合使用。反应条件根据所用的通式 (XXX) 所示的化合物而异,通常通过在 -20 ~ 150℃、优选 0 ~ 120℃ 下反应 10 分钟 ~ 3 天、优选 10 分钟 ~ 30 小时,可得到目的物。当 R<sup>19</sup> 为苄基、对甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基等芳基甲基时,除上述方法外,可以通过加氢的方法进行脱保护。对加氢的氢源没有特别限定,可以使用氢、甲酸、甲酸铵、环己二烯等。对加氢催化剂没有特别限定,可以使用钨碳、钨黑、铂黑、二氧化铂、拉尼镍、氢氧化钨碳粉末等。对溶剂没有特别限定,可以将甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、乙酸、水等单独或组合使用。反应条件根据所用的通式 (XXX) 所示的化合物而异,通常通过在 0 ~ 150℃、优选 0 ~ 100℃ 下反应 30 分钟 ~ 3 天、优选 30 分钟 ~ 50 小时,可得到目的物。

[0240] 利用羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 与醇 (XXIV) 的光延反应、或羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 与具有离去基团 W<sup>5</sup> 的化合物 (XXXII) 的反应,得到醚化合物 (XXXIII)。羟基嘧啶衍生物

(XXXI) 与醇化合物 (XXIV) 的光延反应可以在溶剂中使用膦试剂和偶氮试剂或乙烯二羧酸试剂、或者使用磷叶立德试剂来进行。对膦试剂没有特别限定,可以使用三烷基膦或三芳基膦,具体有三甲基膦、三乙基膦、三丙基膦、三异丙基膦、三丁基膦、三异丁基膦、三环己基膦、三苯基膦、二苯基膦聚苯乙烯等。对偶氮试剂没有特别限定,可以使用偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二羧酸二异丙酯、1,1'-(偶氮二羰基)哌啶 (ADDP)、1,1'-偶氮双(N,N'-二异丙基甲酰胺) (TIPA)、1,6-二甲基-1,5,7-六氢-1,4,6,7-tetrazocine-2,5-二酮 (DHTD) 等。对乙烯二羧酸试剂没有特别限定,可以使用马来酸二甲酯、马来酸二乙酯、富马酸二甲酯、富马酸二乙酯等。对溶剂没有特别限定,可以将 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、硝基甲烷、丙酮、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、苯、甲苯、氯苯、氯仿、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等单独或组合使用。反应条件根据使用的羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 而异,通常通过在 0 ~ 120°C、优选 0 ~ 100°C 下反应 30 分钟 ~ 3 天、优选 30 分钟 ~ 50 小时,可得到目的物。

[0241] 羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 与具有离去基团  $W^5$  的化合物 (XXXII) 的反应可以在溶剂中、在碱的存在下进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将 N,N'-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砜、二噁烷、四氢呋喃、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:氯化锂、氯化钠、氯化钾等碱金属氢化物类;金属锂、金属钠、金属钾等碱金属类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;二异丙氨基锂、二异丙氨基钠、二异丙氨基钾、双(三甲硅基)氨基锂、双(三甲硅基)氨基钠、双(三甲硅基)氨基钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂等。

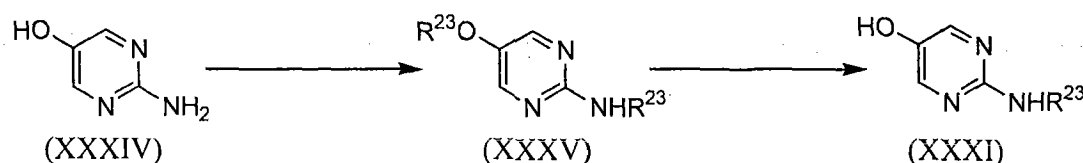
[0242] 对由上述方法得到的醚化合物 (XXXIII) 的保护基  $R^{23}$  的脱保护没有特别限定,作为该保护基的脱保护条件,可以参考通常使用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基), 第三版, John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

[0243] 需要说明的是,除上述方法外,上述制备方法中使用的羟基嘧啶衍生物 (XXXI) 还可以通过下述方法来制备。即,可以如下述反应路径 8 所示,将 5-羟基嘧啶-2-胺 (XXXIV) 的氨基和羟基用保护基  $R^{23}$  保护起来,得到通式 (XXXV) 所示的化合物,再选择性地脱保护来制备。通式 (XXXV) 中的保护基  $R^{23}$  通常是可导入羟基和氨基两者中的保护基,对其没有特别限定,优选乙酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、己酰基、三甲基乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基、环己基羰基、苄氧基羰基、2,2,2-三氯乙基羰基、叔丁氧基羰基、4-甲氧基苄基、苄基、3,4-二甲氧基苄基、2,4,6-三甲基苄基、三氟甲磺酰基等。

[0244] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0245] 反应路径 8

[0246]



[0247] (式中,  $R^{23}$  表示保护基。)

[0248] 对向 5-羟基嘧啶-2-胺 (XXXIV) 的氨基和羟基中导入保护基  $R^{23}$  没有特别

限定,该保护基的保护条件可以参照通常使用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基),第三版,John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

[0249] 对向通过上述方法得到的化合物 (XXXV) 的氧官能团中导入的保护基  $R^{23}$  的脱保护没有特别限定,该保护基的脱保护条件可以参照通常使用的方法 (Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基),第三版,John Wiley & Sons, Inc.) 来进行。

### [0250] 3 具有离去基团 $W^2$ 的化合物 (VI) 的制备方法

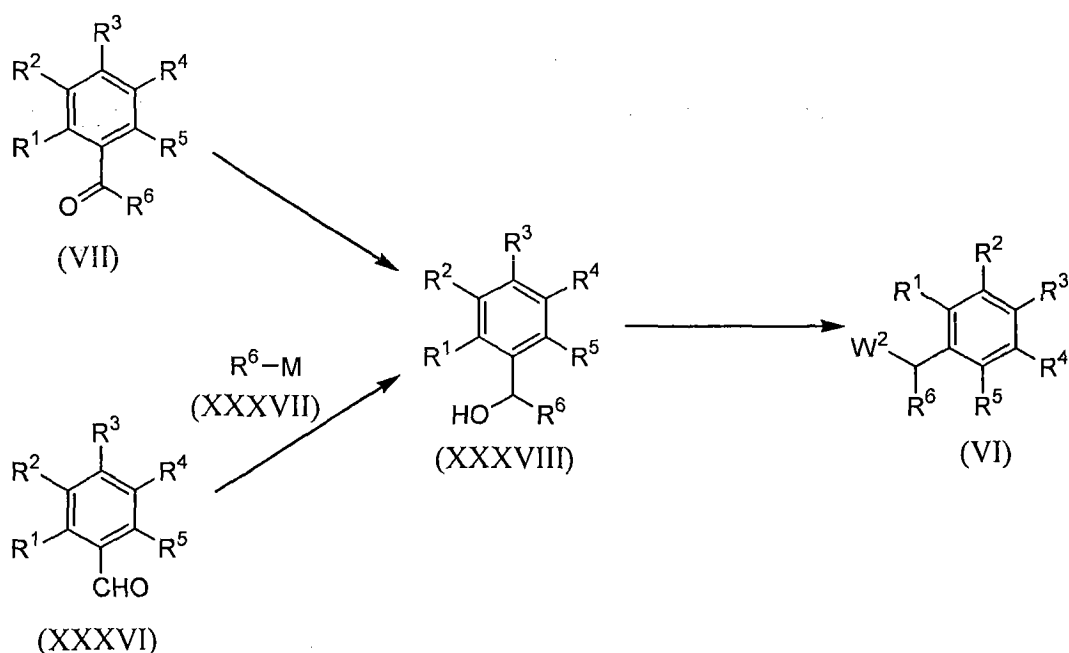
[0251] 上述具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 可以直接使用可获取的化合物,或者利用公知的方法适当制备,例如可以利用下述方法进行制备,但并不限于此。

[0252] 如下述反应路径 9 所示,将通式 (VII) 所示的酮衍生物还原,得到通式 (XXXVIII) 所示的醇衍生物。另外,若使通式 (XXXVII) 所示的烷基金属试剂与通式 (XXXVI) 所示的醛衍生物反应,则得到通式 (XXXVIII) 所示的醇衍生物。通式 (XXXVII) 中的金属 M 优选: 锂、钠、钾等碱金属;或氯化镁、溴化镁、碘化镁等形成 Grignard 试剂的卤化镁。将通式 (XXXVIII) 所示的醇衍生物的醇部分变换成离去基团  $W^2$ ,得到通式 (VI) 所示的具有离去基团  $W^2$  的化合物。

[0253] 上述反应路径用化学反应式表示如下。

[0254] 反应路径 9

[0255]



[0256] (式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  与上述通式 (I) 中的定义相同;  $W^2$  表示卤原子、烷基磺酰氧基、卤代烷基磺酰氧基或芳基磺酰氧基。) 酮衍生物 (VII) 的还原反应可以在溶剂中使用还原试剂来进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸、三氟乙酸等单独或组合使用。对还原试剂没有特别限定,例如可以使用:三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化四甲基铵、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、硼氢化锂、三甲氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂等硼氢化系试剂;氢化铝锂、二异丙基氢化铝、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠等氢化铝试剂。

[0257] 至于醛衍生物 (XXXVI) 与通式 (XXXVII) 所示的烷基金属试剂的反应,可以通过在无水溶剂中使两化合物反应来进行。对溶剂没有特别限定,例如可以将四氢呋喃、甲苯、二噁烷、己烷等单独或组合使用。反应条件根据使用的原料而异,通常通过在  $-100 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、优选  $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$  下反应 5 分钟  $\sim$  72 小时、优选 10 分钟  $\sim$  24 小时,可得到作为目的物的醇化合物 (XXXVIII)。

[0258] 如下所述,由醇化合物 (XXXVIII) 合成具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的反应可以根据离去基团  $W^2$  的种类来选择。

[0259] 当具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的  $W^2$  为磺酰氧基时,化合物 (VI) 可以通过在溶剂中、在碱的存在或不存在下,利用醇化合物 (XXXVIII) 与磺酸酯化剂的反应而得到。对磺酸酯化剂没有特别限定,例如可以使用甲磺酰氯、甲磺酸酐、乙磺酰氯、苄基磺酰氯、烯丙基磺酰氯、三氟甲磺酰氯、三氟甲磺酸酐、氯代甲磺酰氯、苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯、邻硝基苯磺酰氯、对硝基苯磺酰氯。对溶剂没有特别限定,例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈、N,N-二甲基甲酰胺等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:吡啶、DMAP、三甲基吡啶、二甲基吡啶、DBU、DBN、DABCO、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基戊胺、三甲胺等有机碱;氢化锂、氢化钠、氢化钾等碱金属氢化物类;氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等碱金属氢氧化物类;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸氢盐类等。

[0260] 当具有离去基团  $W^2$  的化合物 (VI) 的  $W^2$  为卤原子时,化合物 (VI) 可以通过在溶剂中或无溶剂下、在碱的存在或不存在下,利用醇化合物 (XXXVIII) 与卤化剂的反应而得到。对卤化剂没有特别限定,可以列举出:三氯化磷、五氯化磷、二氯化三苯基膦、二溴化三苯基膦、二氯化亚磷酸三苯酯、二溴化亚磷酸三苯酯、三溴化磷、亚硫酸氯、三苯基膦与四氯化碳、三苯基膦与四溴化碳、三苯基膦与碘和咪唑、三苯基膦与 NIS、甲磺酰氯与 DMAP 等氯化剂、溴化剂或碘化剂。例如可以将 1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、甲苯、苯、四氢呋喃、二噁烷、乙腈、丙腈等单独或组合使用。对碱没有特别限定,例如可以使用:吡啶、DMAP、三甲基吡啶、二甲基吡啶、DBU、DBN、DABCO、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、N,N-二异丙基戊胺、三甲胺等有机碱;碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐类;碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸氢盐类等。

[0261]  $R^{13}$  为低级烷基亚磺酰基低级烷氧基或低级烷基磺酰基低级烷氧基的通式 (I) 所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的制备方法

[0262] 除上述方法以外, $R^{13}$  为低级烷基亚磺酰基低级烷氧基或低级烷基磺酰基低级烷氧基的通式 (I) 所示的化合物还可以通过以下反应步骤来制备。即,还可以通过将使用  $R^{13}$  为低级烷硫基低级烷氧基的噻啶-2-胺衍生物 (IV') 制备的、 $R^{13}$  为低级烷硫基低级烷氧基的通式 (I) 所示的化合物的硫原子氧化而得到通式 (I) 所示的化合物。

[0263] 氧化方法可以采用将硫原子转换成亚磺酰基或磺酰基的常规方法,例如由使用了催化剂量的钨酸钠、二氯二氧化钼或五氯化钼的用过氧化氢水进行的氧化反应,或使用高碘酸钠、高碘酸钾、间氯过苯甲酸 (mCPBA)、PCC、PDC、N-氯代琥珀酰亚胺 (NCS)、N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS)、NIS、碘、溴等。对溶剂没有特别限定,例如可以将水、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、N,N-二甲基甲酰胺、乙酸



等单独或组合使用。

[0264] 另外,对于 $R^{13}$ 为低级烷基磺酰基低级烷氧基的、通式(I)所示的化合物,还可以采用相同的氧化反应条件,由通过上述方法得到的 $R^{13}$ 为低级烷基亚磺酰基低级烷氧基的、通式(I)所示的化合物来制备。

[0265]  $R^{13}$ 为羟基的、通式(I)所示的化合物或其盐、或它们的溶剂合物的制备方法

[0266] 除了适当采用上述方法外, $R^{13}$ 为羟基的、通式(I)所示的化合物还可以通过以下反应步骤来制备。即,使用氨基嘧啶衍生物(XXIX)作为嘧啶-2-胺衍生物(IV),按照反应路径1或2制备通式(I)所示的化合物,接着将相当于 $R^{19}$ 的部分脱保护,由此可以制备 $R^{13}$ 为羟基的、通式(I)所示的化合物。

[0267] 对于上述各反应中得到的中间体和目的物,根据需要可以通过有机合成化学中常用的纯化法,例如过滤、萃取、清洗、干燥、浓缩、重结晶、各种层析法等进行分离、纯化。另外,中间体还可以不经特别纯化用于后续反应。

[0268] 并且,各种异构体可以采用利用了异构体间的物理化学性质之差的常规方法进行分离。例如,外消旋混合物可以利用例如转换成与酒石酸等普通光学活性酸形成的非对映体盐再进行光学拆分的方法、或使用了光学活性柱层析的方法等普通的外消旋拆分法,转换成光学纯的异构体。而非对映体混合物可以通过例如分级结晶或各种层析法等进行拆分。光学活性化合物还可以通过使用适当的光学活性原料来制备。

[0269] 所得化合物(I)可以通过通常的方法制成酸加成盐。还可以制成反应溶剂、重结晶溶剂等溶剂的溶剂合物或水合物。

[0270] 作为以本发明的化合物或其盐、或它们的溶剂合物为有效成分的药物的给药方式,可以列举如:以片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、糖浆剂等进行口服给药;或者以静脉内注射剂、肌肉注射剂、栓剂、吸入剂、经皮吸收剂、滴眼剂、滴鼻剂等进行胃肠外给药。另外,制备上述各种剂型的药物制剂时,可以将上述有效成分单独或适当组合其他制药上可接受的载体、即赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、表面活性剂、润滑剂、分散剂、缓冲剂、保存剂、矫味剂、香料、被膜剂、稀释剂等,制成医药组合物。

[0271] 本发明的药用组合物中使用的HMG-CoA还原酶抑制剂是指抑制被HMG-CoA还原酶催化的羟甲基戊二酰辅酶A向甲羟戊酸进行生物转化的化合物,其例子有:洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀等。

[0272] 本发明药物的给药量根据患者的体重、年龄、性别、症状等而异,通常对于成人而言,可以将通式(I)所示的化合物按0.1~500mg/天、特别是1~300mg/天、一次或分数次进行口服给药或胃肠外给药。

## 实施例

[0273] 接下来,列举实施例来进一步说明本发明,但本发明并不限于这些实施例。需要说明的是,下述实施例中使用的缩写意义如下。

[0274] s:单峰

[0275] d:双峰

[0276] t:三重峰

[0277] q:四重峰

[0278] m :多重峰

[0279] br :宽峰

[0280] J :耦合常数

[0281] Hz :赫兹

[0282]  $\text{CDCl}_3$  :氘化氯仿

[0283]  $\text{d}_6$ -DMSO :氘化二甲基亚砜

[0284]  $^1\text{H-NMR}$  :质子核磁共振

[0285] IR :红外吸收图谱

[0286] 实施例 1

[0287] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0288] 步骤 1 :5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备

[0289] 利用下述 a) 所述的方法制备了 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,还另外按照下述 b) 所述的方法制备了该化合物。此时,对于下述 b) 所述方法中的制备中间体 N-(5-羟基嘧啶-2-基)己酰胺,除了按照 b) 所述的方法进行制备以外,还另外按照下述 c)、d) 所述的方法进行了制备。

[0290] a) 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备-1

[0291] 在 120 °C 下将 300mg(1.55mmol)5-溴-2-氯嘧啶加热溶解于 2.10g(15.4mmol)4-甲氧基苄胺中,在同一温度下搅拌 2 小时。反应液直接用硅胶柱层析(己烷:乙酸乙酯=30:1→5:1)进行纯化,得到 445mg 为无色无定形固体的 5-溴-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺(98%)。

[0292]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :3.80(3H, s), 4.52(2H, d, J = 5.4Hz), 5.45(1H, br), 6.87(2H, d, J = 8.4Hz), 7.24(2H, d, J = 8.4Hz), 8.28(2H, s)。

[0293] 将 300mg(1.02mmol)5-溴-N-(4-甲氧基苄基)嘧啶-2-胺悬浮于 20mL 甲苯中,加入 200mg(1.05mmol)碘化亚铜、1.06g(11.5mmol)2-甲硫基乙醇、0.83g(9.42mmol)N,N'-二甲基乙二胺和 400mg(1.22mmol)碳酸铯,在氩气氛下于 110°C 搅拌 66 小时。将反应液直接添加到硅胶柱层析(乙酸乙酯)中进行分离,之后用硅胶制备薄层色谱法(己烷:乙酸乙酯=1:1)进行纯化,得到 172mg 为无色无定形固体的 N-(4-甲氧基苄基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0294]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :2.20(3H, s), 2.85(2H, t, J = 6.8Hz), 3.80(3H, s), 4.10(2H, t, J = 6.8Hz), 4.51(2H, d, J = 5.9Hz), 5.31(1H, br), 6.86(2H, d, J = 8.6Hz), 7.28(2H, d, J = 8.6Hz), 8.05(2H, s)。

[0295] 室温下将 172mg N-(4-甲氧基苄基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺溶解于 3mL 三氟乙酸中,在 60°C 下搅拌 2.5 小时。减压浓缩反应液,将所得残余物用硅胶制备薄层色谱法(氯仿:甲醇=15:1)进行纯化,得到 34mg 为无色无定形固体的 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(两个阶段为 18%)。

[0296]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :2.21(3H, s), 2.85(2H, t, J = 6.6Hz), 4.13(2H, t, J = 6.6Hz), 4.93(2H, br), 8.06(2H, s)。

[0297] b) 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备-2

[0298] 将 12.3g(98.3mmol) 5-甲氧基嘧啶-2-胺溶解于 123mL 吡啶中, 冰浴下加入 14.5g(108mmol) 己酰氯, 在室温下搅拌 30 分钟。在 0°C 下向反应液中加入 98.3mL 1M 的甘氨酸水溶液, 搅拌 1 小时, 之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 对所得的残余物进行甲苯共沸。所得残余物用氯仿-己烷进行重结晶, 得到 18.4g 为无色固体的 N-(5-甲氧基嘧啶-2-基) 己酰胺 (84%)。

[0299]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.91(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.30-1.40(4H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.50-2.70(2H, m), 3.89(3H, s), 8.10(1H, br), 8.28(2H, s)。

[0300] 将 17.3g(77mmol) N-(5-甲氧基嘧啶-2-基) 己酰胺悬浮于 170mL 1,2-二氯乙烷中, 加入 20.5mL(216mmol) 三溴化硼, 加热回流 30 分钟。将反应液在冰冷下用 170mL 甲醇失活, 之后减压浓缩, 冰冷下向所得残余物中加入 85mL 饱和氨-甲醇溶液, 使之均匀。减压浓缩, 向所得残余物中加入水, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析(己烷: 丙酮=2:1) 进行分离纯化, 得到 9.36g 为淡黄色固体的 N-(5-羟基嘧啶-2-基) 己酰胺 (58%)。

[0301]  $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$   $\delta$ : 0.86(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.24-1.31(4H, m), 1.51-1.58(2H, m), 2.35(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.20(2H, s), 10.09(1H, br s), 10.21(1H, s)。

[0302] 将 8.18g(39mmol) N-(5-羟基嘧啶-2-基) 己酰胺和 20.5g(78mmol) 三苯基膦混合, 减压干燥后进行氩气氛置换。将其加热溶解于 80mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺中, 冷却至室温后加入 5.40g(58.6mmol) 2-甲硫基乙醇。冰浴下加入 26.6mL DEAD(2.2M 的甲苯溶液, 58.6mmol), 在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入 300mL 水, 搅拌 15 分钟, 之后用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 将所得残余物溶解于 60mL 饱和氨-甲醇溶液中, 在室温下放置 1 小时。减压浓缩反应液, 所得残余物用硅胶柱层析(己烷: 乙酸乙酯=3:1 → 己烷: 丙酮=2:1) 进行纯化, 减压浓缩洗脱液, 之后将残余物在过热下溶于氯仿中。进行冰冷除去所得晶体, 减压浓缩滤液。残余物用氯仿-己烷进行重结晶, 得到 6.80g 为淡茶褐色固体的 N-{5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基} 己酰胺 (61%)。

[0303]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.91(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.26-1.41(4H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.22(3H, s), 2.52-2.68(2H, m), 2.90(2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 4.22(2H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 8.21(1H, br), 8.30(2H, s)。

[0304] 将 6.80g(24mmol) N-{5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基} 己酰胺悬浮于 68mL 甲醇中, 加入 120mL 甲醇钠(1M 的甲醇溶液, 120mmol), 在 60°C 的油浴下溶解, 在同一温度下搅拌 2 小时。减压浓缩反应液, 将所得残余物用氯仿-水萃取, 有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩。所得残余物用醚-己烷清洗、过滤收集, 得到 2.93g 为淡黄色固体的 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺 (59%)。

[0305] c) N-(5-羟基嘧啶-2-基) 己酰胺的制备-2

[0306] 将 40.0g(360mmol) 5-羟基嘧啶-2-胺溶解于 200mL 吡啶中, 加入 121g(899mmol) 己酰氯, 在室温下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入 100mL 甲醇, 减压浓缩, 所得残余物用水稀释, 之后用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 将所得残余物溶解于 200mL 甲醇中, 冰冷搅拌下加入 250mL 饱和氨-甲醇溶液, 在室温下搅拌过夜。减压浓缩反应液, 所得残余物用硅胶柱层析(己烷: 丙酮=2:1) 进行纯化, 得

到 39.5g 为无色固体的 N-(5-羟基嘧啶-2-基)己酰胺 (52%)。

[0307] d)N-(5-羟基嘧啶-2-基)己酰胺的制备-3

[0308] 在冰冷下搅拌 8.30g(37.0mmol) [(2,2-二乙氧基乙氧基)甲基]苯的过程中,用 15 分钟加入 8.09g(38.8mmol) 五氯化磷。在同一温度下搅拌 15 分钟,之后在 75°C 的油浴中加热搅拌 75 分钟。在室温下搅拌 20 分钟,冷却,之后在同一温度下加入 8.6mL(111mmol) 无水 N,N-二甲基甲酰胺,在室温下搅拌 3 天。冰浴下加入 8M 的氢氧化钠水溶液,直至达到 pH8 以上,之后用水稀释,用乙醚萃取。有机层用水和饱和食盐水依次清洗,用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(己烷:丙酮=4:1→2:1)进行纯化,得到 4.05g 为褐色油状物的 2-(苄氧基)-3-(二甲基氨基)丙烯醛 (53%)。

[0309]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.04(6H, s), 4.96(2H, s), 6.17(1H, s), 7.28-7.43(5H, m), 8.64(1H, s).

[0310] 将 10.9g(53mmol) 2-(苄氧基)-3-(二甲基氨基)丙烯醛溶解于 85mL N-甲基吡咯烷酮中,加入 15.3g(160mmol) 盐酸胍,之后在冰浴下一边搅拌一边加入氢化钠(50% 油溶液, 15.3g, 320mmol), 在 80°C 的油浴中搅拌 1 小时。在冰浴下加入水,分解过剩的氢化钠,之后用乙醚-水萃取,有机层用水和饱和食盐水依次清洗,并用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析(己烷:丙酮=10:1→4:1→2:1→1:1)进行纯化,减压浓缩洗脱液,之后将残余物用乙醚-己烷清洗、过滤收集,得到 6.99g 为淡黄色固体的 5-(苄氧基)嘧啶-2-胺 (65%)。

[0311]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 4.76(2H, br s), 5.03(2H, s), 7.28-7.43(5H, m), 8.08(2H, s).

[0312] 向 60.0g(0.30mmol) 5-(苄氧基)嘧啶-2-胺的 400mL 二氯甲烷溶液中加入 30mL(0.37mmol) 吡啶,冰浴下一边搅拌一边滴加 46.0g(0.34mmol) 己酰氯的 100mL 二氯甲烷溶液,在同一温度下搅拌 1 小时。加入 500mL 1M 的盐酸,用氯仿萃取,有机层用水、饱和食盐水依次清洗,用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。所得残余物从氯仿-己烷中重结晶,得到 87.1g 为无色针状晶体的 N-[5-(苄氧基)嘧啶-2-基]己酰胺 (98%)。

[0313]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.90(3H, t, J = 6.9Hz), 1.34-1.39(4H, m), 1.69-1.75(2H, m), 2.55-2.61(2H, m), 5.12(2H, s), 7.34-7.44(5H, m), 7.96(1H, br), 8.32(2H, s).

[0314] 将 87.1g(0.29mmol) N-[5-(苄氧基)嘧啶-2-基]己酰胺溶解于 2.4L 甲醇中,加入 20g 10% 钯碳,在氢气气氛中于室温下搅拌 3 小时。过滤反应液,将滤液减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析(氯仿:甲醇=30:1)进行纯化,得到 28.0g 为淡黄色固体的 N-(5-羟基嘧啶-2-基)己酰胺 (46%)。

[0315] 步骤 2:1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷的制备

[0316] 冰浴下一边搅拌 2.00g(7.81mmol) 3,5-双(三氟甲基)苯乙酮的 20mL 甲醇溶液,一边加入 591mg(15.6mmol) 硼氢化钠,在同一温度下搅拌 30 分钟。冰浴下向反应液中加入 1M 的盐酸,直至达到 pH7 以下,之后减压浓缩反应液,向所得残余物中加入 20mL 水,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水清洗,并用无水硫酸钠干燥,之后减压浓缩,得到 2.00g 为无色固体的 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙醇 (99%)。

[0317]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.55(3H, d, J = 6.6Hz), 2.00(1H, br s), 5.05(1H, q, J = 6.6Hz), 7.79(1H, s), 7.85(2H, s).

[0318] 向 500mg(1.94mmol) 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙醇的 5mL 甲苯溶液中加入

550mg (2.03mmol) 三溴化磷, 在室温下搅拌过夜。将反应液用水稀释, 之后用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 进行纯化, 得到 258mg 为无色油状物的 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷 (41%)。

[0319]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.08 (3H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 5.21 (1H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s), 7.87 (2H, s).

[0320] 步骤 3 : 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛的制备

[0321] 向 3.00g (15.6mmol) 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛的 60mL 甲苯溶液中加入 2.70g (21.2mmol) 利用国际公开第 2006/073973 号小册子中所述的方法合成的 N-(环戊基甲基)-N-乙胺和 6.50g (47.0mmol) 碳酸钾, 加热回流 68 小时。将反应液放冷至室温后加入水, 用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 之后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1) 进行纯化, 得到 3.34g 为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛 (71%)。

[0322]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.09-1.19 (5H, m), 1.43-1.72 (6H, m), 2.15 (1H, m), 3.17 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 7.19 (1H, d,  $J = 9.0\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 10.18 (1H, s).

[0323] 步骤 4 : N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备

[0324] 向步骤 3 中得到的 3.34g (11.2mmol) 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛和步骤 1 中得到的 2.27g (12.3mmol) 5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的 80mL 甲苯溶液中加入 317mg (5.19mmol) 乙酸, 使用 Dean-Stark 装置加热回流 4 小时。将反应液放冷至室温, 之后在冰浴下一边搅拌一边加入 4.73g (22.3mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠, 在室温下搅拌 60 小时。向反应液中加入水, 用氯仿萃取, 之后将有机层用水和饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1  $\rightarrow$  10 : 1  $\rightarrow$  4 : 1) 进行纯化, 得到 4.39g 为淡黄色油状物的 N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺 (84%)。

[0325]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 1.03 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.15-1.23 (2H, m), 1.43-1.66 (4H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.04 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 4.69 (2H, d,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 5.54 (1H, t,  $J = 5.6\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 8.07 (2H, s).

[0326] 在冰冷下搅拌 4.39g (9.37mmol) N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的 40mL 四氢呋喃溶液的过程中, 加入氢氧化钠 (50% 油溶液, 1.80g, 37.5mmol), 在 50°C 下搅拌 1 小时。将反应液冷却至 -78°C, 加入步骤 2 中得到的 6.02g (18.7mmol) 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷的 40mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 一边升至室温一边搅拌 2.5 小时。向反应液中加入水, 之后用乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1) 进行纯化, 得到 6.03g 为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三

氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺(91%)。

#### [0327] 实施例 2 和实施例 3

[0328] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺和 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0329] 向实施例 1 中得到的 348mg(0.49mmol)N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的 7mL 乙腈溶液中加入 14.6mg(0.073mmol)二氯二氧化钼和 220mg(1.94mmol)30%的过氧化氢水,在室温下搅拌 23 小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠水溶液,用氯仿萃取,之后将有机层用饱和食盐水清洗,并用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得残余物用硅胶制备薄层色谱法(己烷:丙酮=2:1)进行纯化,得到 32.8mg 为黄色油状物的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 2 的化合物:9%) 和 295mg 为淡黄色油状物的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 3 的化合物:81%)。

#### [0330] 实施例 4

[0331] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0332] 用 2-氟-5-甲氧基苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯甲醛。

[0333]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.98(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.09-1.24(2H, m), 1.38-1.70(6H, m), 1.94(1H, m), 2.94(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.06(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 3.83(3H, s), 7.12(1H, dd,  $J = 3.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.23(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ), 10.49(1H, s)。

[0334] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0335] 实施例 5

[0336] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0337] 用实施例 4 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)

乙氧基] 嘧啶 -2- 胺。

[0338] 实施例 6

[0339] N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺的制备:

[0340] 用 2,3,5- 三氟苯甲醛代替 2- 氟 -5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯甲醛。

[0341]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.99(3H, t,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.07-1.20(2H, m), 1.41-1.70(6H, m), 1.89(1H, m), 3.03(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.13(2H, q,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 7.04(1H, m), 7.34(1H, m), 10.50(1H, d,  $J = 3.4\text{Hz}$ ).

[0342] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺。

[0343] 实施例 7

[0344] N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺的制备:

[0345] 用实施例 6 中得到的 N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺代替 N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3,5- 二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺。

[0346] 实施例 8

[0347] N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5- 甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺的制备:

[0348] 用 2- 氟 -5- 甲基苯甲醛代替 2- 氟 -5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5- 甲基苯甲醛。

[0349]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.00(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.14-1.19(2H, m), 1.43-1.67(6H, m), 2.01(1H, m), 2.33(3H, s), 2.99(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.12(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J = 2.2, 8.3\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 10.39(1H, s).

[0350] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5- 甲基苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5- 甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺。

[0351] 实施例 9

[0352] N-{1-[3,5- 双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5- 甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶 -2- 胺。

基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0353] 用实施例8中得到的N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例3相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0354] 实施例10

[0355] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0356] 用2,4-二氟苯甲醛代替2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例1之步骤3相同的反应和处理,得到为黄色油状物的2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯甲醛。

[0357]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.07(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.10-1.21(2H, m), 1.42-1.73(6H, m), 2.11(1H, m), 3.06(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.23(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 6.75(1H, m), 6.82(1H, dd,  $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J = 7.1, 8.8\text{Hz}$ ), 10.18(1H, s).

[0358] 用2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯甲醛代替2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例1之步骤4相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0359] 实施例11

[0360] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0361] 用实施例10中得到的N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例3相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0362] 实施例12

[0363] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0364] 用2-氟-4-甲氧基苯甲醛代替2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例1之步骤3相同的反应和处理,得到为黄色油状物的2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯甲醛。

[0365]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.05(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.14-1.19(2H, m), 1.46-1.68(6H, m), 2.10(1H, m), 3.03(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.20(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 3.89(3H, s), 6.60-6.64(2H, m), 7.80(1H, d,  $J = 9.5\text{Hz}$ ), 10.18(1H, s).

[0366] 用2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯甲醛代替2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例1之步骤4相同的反应和处理,得到为淡



黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0367] 实施例 13

[0368] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0369] 用实施例 12 得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-甲氧基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0370] 实施例 14

[0371] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0372] 用 2-氟-4-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯甲醛。

[0373]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.05-1.19(5H, m), 1.50-1.71(6H, m), 2.08(1H, m), 3.12(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.26(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.28(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.37(1H, s), 7.87(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 10.28(1H, s).

[0374] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0375] 实施例 15 和实施例 16

[0376] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺和 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0377] 用实施例 14 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 2 和实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 15 的化合物)和为淡黄色油状物的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 16 的化合物)。

**[0378] 实施例 17**

**[0379]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0380]** 用 2-氯-6-氟-3-甲基苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯甲醛。

**[0381]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.01(3H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 1.08-1.20(2H, m), 1.43-1.73(6H, m), 2.05(1H, m), 2.36(3H, s), 3.00(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.11(2H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.25(1H, s).

**[0382]** 用 2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

**[0383] 实施例 18**

**[0384]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0385]** 用实施例 17 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-氯-6-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-3-甲基苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

**[0386] 实施例 19**

**[0387]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0388]** 用 2-氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛。

**[0389]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.04(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.11-1.21(2H, m), 1.42-1.72(6H, m), 2.07(1H, m), 3.06(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.19(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.08(1H, t,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J = 8.1\text{Hz}$ ), 7.49(1H, dt,  $J = 1.6, 8.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J = 1.6, 8.1\text{Hz}$ ), 10.35(1H, s).

**[0390]** 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

**[0391] 实施例 20**

**[0392]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0393] 用实施例 19 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的标题化合物。

[0394] 实施例 21

[0395] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0396] 用 2,4,5-三氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯甲醛。

[0397]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.04(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.09-1.23(2H, m), 1.43-1.71(6H, m), 2.02(1H, m), 2.99(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.15(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 6.6, 12.0\text{Hz}$ ), 7.61(1H, dd,  $J = 9.3, 10.2\text{Hz}$ ), 10.26(1H, d,  $J = 2.9\text{Hz}$ ).

[0398] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0399] 实施例 22

[0400] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0401] 用实施例 21 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡褐色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4,5-二氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0402] 实施例 23

[0403] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0404] 用 4-氯-2-氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛。

[0405]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.07(3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.09-1.20(2H, m), 1.43-1.73(6H, m), 2.10(1H, m), 3.06(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.22(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.03(1H, dd,  $J = 2.0, 8.3\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.22(1H, s).

[0406] 用 4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡

黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0407] 实施例 24

[0408] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0409] 用实施例 23 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡褐色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-氯-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0410] 实施例 25

[0411] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0412] 用 2,5-二氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯甲醛。

[0413]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.01 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.11-1.21 (2H, m), 1.42-1.69 (6H, m), 1.98 (1H, m), 2.99 (2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.21-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, m), 10.40 (1H, d,  $J = 3.2\text{Hz}$ ).

[0414] 用 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡褐色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0415] 实施例 26

[0416] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0417] 用实施例 25 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-氟苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的标题化合物。

[0418] 实施例 27

[0419] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0420] 用 4-溴-2-氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛。

[0421]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.04-1.19 (5H, m), 1.49-1.69 (6H, m), 2.10 (1H, m), 3.05 (2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.21 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J = 8.4\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J$

= 8.4Hz), 10.22(1H, s).

[0422] 用 4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛, 进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0423] 实施例 28

[0424] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0425] 用实施例 27 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-4-溴苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺, 进行与实施例 3 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({4-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0426] 实施例 29

[0427] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0428] 用 5-溴-2-氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛, 进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的 5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛。

[0429]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.04-1.19(5H, m), 1.49-1.69(6H, m), 2.04(1H, m), 3.03(2H, d,  $J = 7.6\text{Hz}$ ), 3.19(2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.07(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.56(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.89(1H, s), 10.23(1H, s).

[0430] 用 5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛, 进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0431] 实施例 30

[0432] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0433] 用实施例 29 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺, 进行与实施例 3 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({5-溴-2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0434] 实施例 31

[0435] 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基}甲基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈的制备:

[0436] 将 2.70g (13.4mmol) 利用日本国公开特许公报 2003-221376 号公报所述的方法合成的 3-(羟甲基)-5-(三氟甲基)苄腈溶解于 30mL 丙酮中,再加入 26.8mL (53.6mmol) 2M 的琼斯试剂,搅拌 12 小时。向反应液中加入 15mL 水进行稀释,之后用乙醚萃取。合并有机层,用 2M 的氢氧化钠水溶液进行反萃取,之后向水层中加入 1M 的盐酸进行中和,用氯仿萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得到 2.44g 为无色固体的 3-氰基-5-(三氟甲基)苯甲酸 (85%)。

[0437]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :8.18(1H, s), 8.60(2H, s)。

[0438] 冰浴下一边搅拌 200mg (0.93mmol) 3-氰基-5-(三氟甲基)苯甲酸的 2mL 四氢呋喃溶液,一边加入 145mg (1.49mmol) N, O-二甲基羟胺盐酸盐、470mg (3.64mmol) N, N-二异丙基乙胺和 227mg (1.39mmol) 氰基磷酸二乙酯 (DEPC), 在室温下搅拌 1 小时。减压浓缩反应液,向所得残余物中加入 0.5mL 1M 的盐酸,用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水清洗,之后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩,所得残余物用硅胶柱层析 (己烷:乙酸乙酯=3:1) 进行纯化,得到 196mg 为淡黄色固体的 3-氰基-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺 (82%)。

[0439]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :3.42(3H, s), 3.56(3H, s), 8.00(1H, s), 8.22(2H, s)。

[0440] 冰浴下一边搅拌 196mg (0.76mmol) 3-氰基-N-甲氧基-N-甲基-5-(三氟甲基)苯甲酰胺的 2mL 无水四氢呋喃溶液,一边加入溴化甲基镁 (0.96M 的醚溶液, 0.95mL, 0.91mmol), 在室温下搅拌 15 分钟。向反应液中加入 1M 的盐酸,用乙酸乙酯萃取后,有机层用饱和食盐水清洗。用无水硫酸钠干燥后减压浓缩,得到 162mg 为淡黄色油状物的 3-乙酰基-5-(三氟甲基)苄腈 (100%)。

[0441]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :2.70(3H, s), 8.10(1H, s), 8.41(2H, s)。

[0442] 用 3-乙酰基-5-(三氟甲基)苄腈代替 3,5-双(三氟甲基)苯乙酮,进行与实施例 1 之步骤 2 相同的反应和处理,得到为无色油状物的 3-(1-溴乙基)-5-(三氟甲基)苄腈。

[0443]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  :2.07(3H, d, J = 7.1Hz), 5.57(1H, m), 7.90(1H, s), 7.92(2H, s)。

[0444] 用 3-(1-溴乙基)-5-(三氟甲基)苄腈代替 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基]甲基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈。

[0445] 实施例 32

[0446] 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基]甲基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈的制备:

[0447] 用实施例 31 中得到的 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基]甲基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 3-{1-[(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-三氟甲基苯基]甲基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基]乙基}-5-(三氟甲基)苄腈。

**[0448] 实施例 33**

**[0449]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0450]** 冰浴下一边搅拌 300mg (1.24mmol) 3,5-双(三氟甲基)苯甲醛的 3mL 无水四氢呋喃溶液,一边向其中加入溴化乙基镁 (1.00M 的无水四氢呋喃溶液, 1.86mL, 1.86mmol), 在同一温度下搅拌 30 分钟。冰浴下向反应液中加入 1M 的盐酸, 直至达到 pH7 以下, 之后将反应液用乙酸乙酯萃取。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 进行纯化, 得到 165mg 为无色固体的 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1-丙醇 (49%)。

**[0451]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.97 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 1.77-1.84 (2H, m), 2.01 (1H, d,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 4.79 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.82 (2H, s)。

**[0452]** 用 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1-丙醇代替 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙醇, 进行与实施例 1 之步骤 2 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙烷。

**[0453]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.05 (3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.14-2.34 (2H, m), 4.90 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.83 (2H, s)。

**[0454]** 用 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙烷代替 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷, 进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

**[0455] 实施例 34**

**[0456]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0457]** 用实施例 33 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺, 进行与实施例 3 相同的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]丙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

**[0458] 实施例 35**

**[0459]** N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{{2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

**[0460]** 用哌啶代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺, 进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的 2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。

**[0461]**  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.57-1.69 (2H, m), 1.70-1.82 (4H, m), 3.08-3.18 (4H, m), 7.14 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.69 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.5\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.3\text{Hz}$ ), 10.20 (1H, s)。

**[0462]** 用 2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]

基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0463] 实施例 36

[0464] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0465] 用实施例 35 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为无色无定形的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0466] 实施例 37

[0467] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0468] 用吗啉代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。

[0469]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 3.12-3.20(4H, m), 3.87-3.95(4H, m), 7.17(1H, d,  $J = 8.6\text{Hz}$ ), 7.75(1H, dd,  $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$ ), 8.06(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 10.25(1H, s)。

[0470] 用 2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为褐色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0471] 实施例 38

[0472] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0473] 用实施例 37 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基]甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色结晶性粉末的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0474] 实施例 39

[0475] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0476] 用 4-甲基哌啶代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。

[0477]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.03(3H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 1.36-1.51(2H, m), 1.59(1H, m), 1.70-1.84(2H, m), 2.88-3.02(2H, m), 3.28-3.42(2H, m), 7.14(1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.68(1H,



dd,  $J = 2.2, 8.5\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.2\text{Hz}$ ), 10.18 (1H, s).

[0478] 用 2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛, 进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0479] 实施例 40

[0480] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0481] 用实施例 39 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺, 进行与实施例 3 相同的反应和处理, 得到为无色无定形的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(4-甲基哌啶基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0482] 实施例 41

[0483] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0484] 用顺式-2,6-二甲基吗啉代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺, 进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的 2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。

[0485]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.24 (6H, d,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 2.66-2.77 (2H, m), 3.08-3.20 (2H, m), 3.84-3.98 (2H, m), 7.14 (1H, d,  $J = 8.5\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.5\text{Hz}$ ), 8.05 (1H, d,  $J = 1.7\text{Hz}$ ), 10.22 (1H, s).

[0486] 用 2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛, 进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0487] 实施例 42

[0488] N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0489] 用实施例 41 中得到的 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺, 进行与实施例 3 相同的反应和处理, 得到为无色无定形的目的化合物 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-{[2-(顺式-2,6-二甲基吗啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

#### [0490] 实施例 43 和实施例 44

[0491] 反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基})5-[2-(甲硫基)乙氧基]

基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯和反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基){5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸的制备:

[0492] 使用通过国际公开第 2004/020393 号小册子中记载的方法合成的反式-{4-[(乙基氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺, 进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理, 得到为黄色油状物的反式-{4-[(2-(甲酰基)-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯。

[0493]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.86-1.01 (4H, m), 1.11 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.54 (1H, m), 1.64-1.85 (5H, m), 2.15 (2H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.09 (2H, d,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 3.31 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 10.17 (1H, s).

[0494] 使用反式-{4-[(2-(甲酰基)-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯代替 2-[(环戊基甲基)(乙基) 氨基]-5-(三氟甲基) 苯甲醛, 与实施例 1 之步骤 4 同样, 进行与 5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-胺的反应和处理, 得到为淡黄色油状物的反式-{4-[(2-[(5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯。

[0495]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.88-0.96 (4H, m), 1.02 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.24 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 1.40 (1H, m), 1.60-1.85 (5H, m), 2.15 (2H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 2.20 (3H, s), 2.84-2.87 (4H, m), 3.00 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 4.11 (2H, q,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 4.12 (2H, t,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 4.67 (2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 5.48 (1H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.44 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.3\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 1.4\text{Hz}$ ), 8.07 (2H, s).

[0496] 在冰冷下搅拌 10.2mg (0.018mmol) 反式-{4-[(2-[(5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯的 0.3mL 四氢呋喃溶液的过程中, 加入氢化钠 (50% 油溶液, 3.4mg, 0.072mmol), 在室温下搅拌 30 分钟。将反应液冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 加入 6.9mg (0.021mmol) 1-溴-1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙烷的 0.3mL N,N-二甲基甲酰胺溶液, 一边升至室温一边搅拌 14 小时。向反应液中加入水, 之后用乙酸乙酯萃取, 将有机层水洗二次。有机层用饱和食盐水清洗, 并用无水硫酸钠干燥, 之后减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析 (己烷: 乙酸乙酯 = 20 : 1  $\rightarrow$  氯仿: 甲醇 = 20 : 1) 进行纯化, 得到 1.8mg 为淡黄色油状物的反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基){5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸乙酯 (实施例 43 的化合物: 12%) 和 3.2mg 为淡黄色油状物的反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基){5-[2-(甲硫基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸 (实施例 44 的化合物: 23%)。

[0497] 实施例 45

[0498] 反式-{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基) 苯基] 乙基){5-[2-(甲基磺酰基) 乙氧基] 嘧啶-2-基} 氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苯基}(乙基) 氨基) 甲基] 环己基} 乙酸的制备:

[0499] 使用实施例 44 中得到的反式 -{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物反式 -{4-[(2-[(1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基){5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-基}氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基}(乙基)氨基)甲基]环己基}乙酸。

[0500] 实施例 46

[0501] N-(2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0502] 使用 2,3,5-三氟苯甲醛代替 2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛、使用通过国际公开第 2006/073973 号小册子所述的方法合成的 N,N-双(环丙基甲基)胺代替 N-(环戊基甲基)-N-乙胺,进行与实施例 1 之步骤 3 相同的反应和处理,得到为黄色油状物的 2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯甲醛。

[0503]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : -0.08-0.07(4H, m), 0.31-0.39(4H, m), 0.68-0.80(2H, m), 2.97(2H, d, J = 6.8Hz), 2.98(2H, d, J = 7.1Hz), 7.04(1H, ddd, J = 2.9, 8.0, 11.5Hz), 7.35(1H, ddd, J = 1.5, 2.9, 8.0Hz), 10.69(1H, d, J = 3.4Hz).

[0504] 使用 2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯甲醛代替 2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯甲醛,进行与实施例 1 之步骤 4 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-(2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

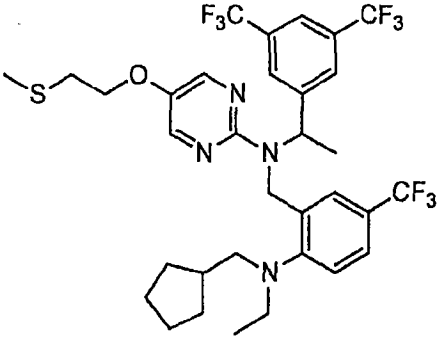
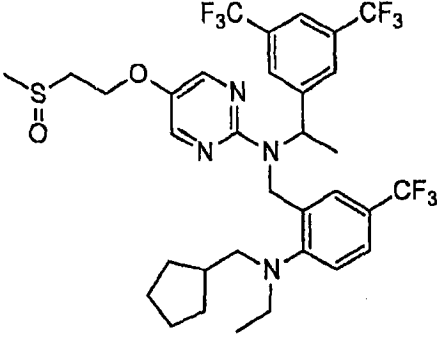
[0505] 实施例 47

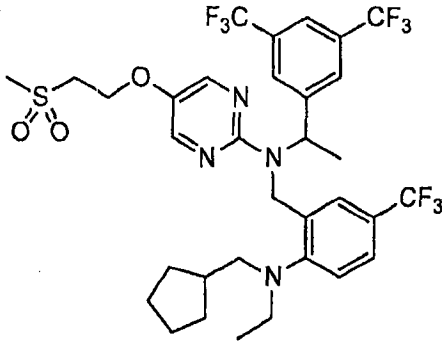
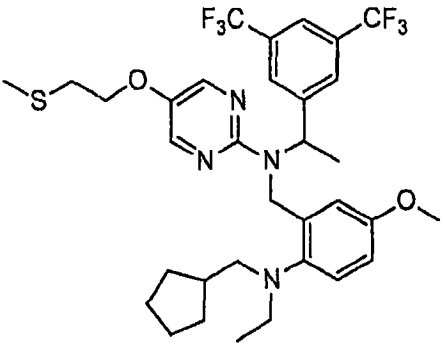
[0506] N-(2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺的制备:

[0507] 使用实施例 46 中得到的 N-(2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺代替 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-(2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲硫基)乙氧基]嘧啶-2-胺,进行与实施例 3 相同的反应和处理,得到为淡黄色油状物的目的化合物 N-(2-[双(环丙基甲基)氨基]-3,5-二氟苯基}甲基)-N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺。

[0508] 由上述实施例得到的化合物见表 1。

[0509] 【表 1-1】

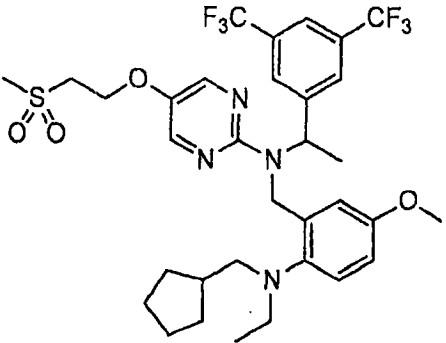
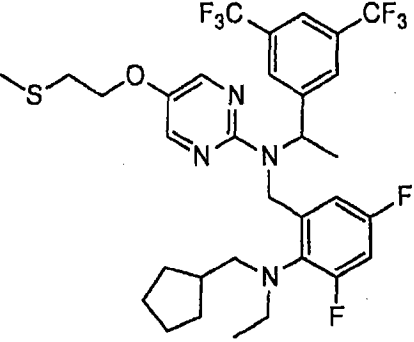
实施例	结构式	物性值
1		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.03-1.17 (2H, m), 1.41-1.67 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J = 8.0, 12.9 Hz), 2.85-2.95 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.63 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 6.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.15 (2H, s).
[0510] 2		IR (ATR) cm <sup>-1</sup> : 2954, 1613, 1548, 1477, 1278, 1134. <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.40-1.70 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 8.0, 12.9 Hz), 2.88-2.97 (3H, m), 3.05 (1H, td, J = 3.7, 13.7 Hz), 3.19 (1H, ddd, J = 5.1, 8.3, 13.7 Hz), 4.38-4.50 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.17 (2H, s).

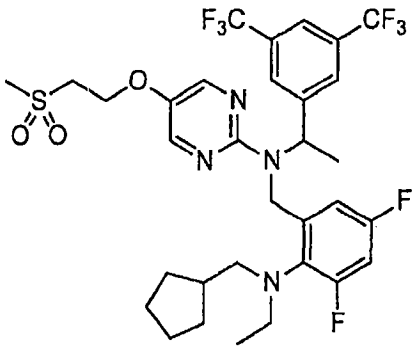
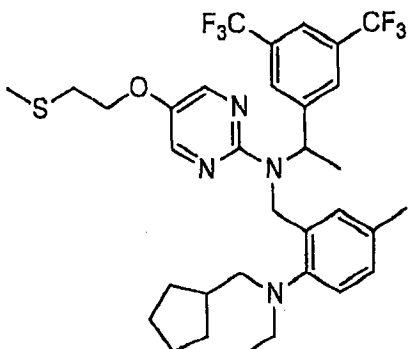
实施例	结构式	物性值
3		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1614, 1550, 1477, 1277, 1131. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.19 (2H, m), 1.40-1.68 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.81 (1H, dd, $J = 8.0, 12.9$ Hz), 2.88-2.97 (3H, m), 3.09 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.21 (1H, q, $J = 7.5$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.16 (2H, s).
4		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.19 (2H, m), 1.38-1.68 (9H, m), 1.93 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, dd, $J = 8.0, 12.4$ Hz), 2.73-2.89 (5H, m), 3.66 (3H, s), 3.13 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.68 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.91 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.15 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.70 (2H, s), 8.11 (2H, s).

[0511]

[0512] 【表 1-2】

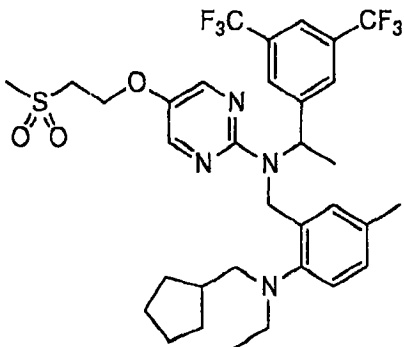
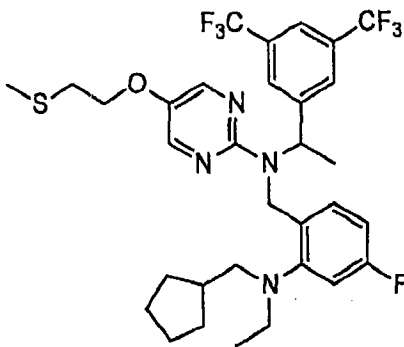
[0513]

实施例	结构式	物性值
5		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2937, 1607, 1548, 1478, 1277, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.19 (2H, m), 1.38-1.68 (9H, m), 1.93 (1H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 7.8, 12.5$ Hz), 2.77 (1H, dd, $J = 7.01, 12.5$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.41 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 4.93 (1H, d, $J = 17.4$ Hz), 6.13 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).
6		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88-1.12 (5H, m), 1.43-1.59 (9H, m), 1.92 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.64-3.04 (6H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.26 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.60 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.11 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
7		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 1606, 1550, 1476, 1277, 1133. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88-1.14 (5H, m), 1.41-1.62 (9H, m), 1.92 (1H, m), 2.71-3.00 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 6.26 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.61 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).
8		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.06-1.20 (2H, m), 1.40-1.80 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.69-2.88 (6H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.90 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.09 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.13 (2H, s).

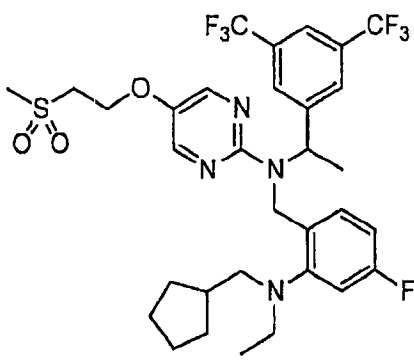
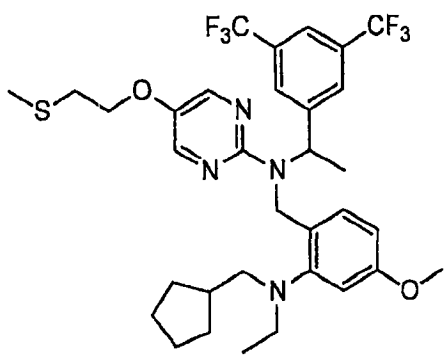
[0515] 【表 1-3】

[0516]

实施例	结构式	物性值
9		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1606, 1548, 1478, 1277, 1173, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.35-1.71 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.69-2.92 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 17.1$ Hz), 4.92 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.07 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.95 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).
10		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.08-1.17 (2H, m), 1.46-1.64 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.73 (1H, m), 2.81-2.90 (5H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.15 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.61 (1H, dt, $J = 2.4, 8.3$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 2.4, 11.0$ Hz), 6.97 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.14 (2H, s).



[0517]

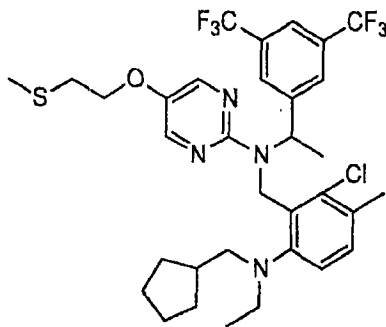
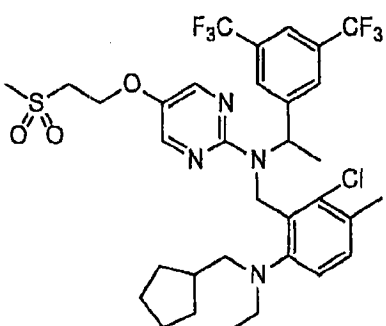
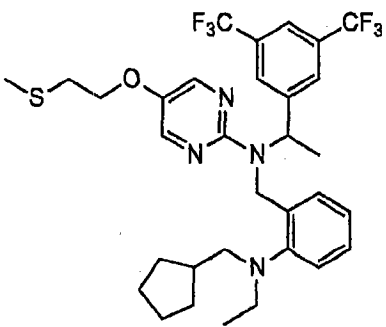
实施例	结构式	物性值
1 1		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2953, 1608, 1548, 1480, 1278, 1133. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.08-1.17 (2H, m), 1.44-1.64 (9H, m), 1.99 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.81-2.90 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.14 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.62 (1H, dt, $J = 2.4, 8.3\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, dd, $J = 2.4, 11.0$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).
1 2		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.10-1.20 (2H, m), 1.44-1.66 (9H, m), 1.96 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.71-2.88 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.08 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.12 (2H, s).

[0518] 【表 1-4】

[0519]

实施例	结构式	物性值
1 3		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 1606, 1547, 1439, 1278, 1182, 1133. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.40-1.58 (9H, m), 2.01 (1H, m), 2.70-2.88 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.41 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 16.6$ Hz), 6.06 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 2.7, 8.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).
1 4		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.12-1.20 (2H, m), 1.42-1.68 (9H, m), 1.97 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.75-2.93 (6H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.23 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).



实施例	结构式	物性值
17		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.11-1.16 (2H, m), 1.46-1.60 (6H, m), 1.67 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.04 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.78-2.89 (4H, m), 2.99 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.83 (1H, br), 5.21 (1H, d, J = 13.9 Hz), 5.35 (1H, d, J = 13.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52 (3H, br s), 8.05 (2H, s).
18		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.13-1.16 (2H, m), 1.47-1.68 (9H, m), 2.04 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.78-2.89 (2H, m), 3.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.39 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.81 (1H, br), 5.22 (1H, d, J = 13.7 Hz), 5.41 (1H, d, J = 13.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.51 (2H, s), 7.54 (1H, s), 8.06 (2H, s).
19		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.94 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.10-1.18 (2H, m), 1.40-1.66 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.84-2.91 (5H, m), 4.14 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.15 (1H, q, J = 6.8 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.13 (2H, s).

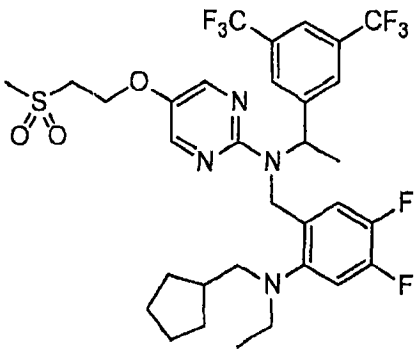
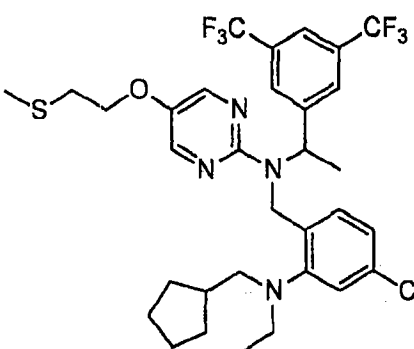
[0522]

实施例	结构式	物性值
[0523] 20		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2947, 1607, 1548, 1477, 1277, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.43-1.65 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.83-2.93 (3H, m), 3.07 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.41 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.70 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.14 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.71 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.14 (2H, s).

[0524] 【表 1-6】

实施例	结构式	物性值
[0525] 21		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.03-2.00 (2H, m), 1.40-1.67 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.68 (1H, dd, $J = 8.1, 12.7$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 6.8, 12.7$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.21 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0, 11.7$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 7.3, 12.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

[0526]

实施例	结构式	物性值
2 2		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2953, 1607, 1549, 1504, 1478, 1277, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.03-1.18 (2H, s), 1.40-1.67 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.68 (1H, dd, $J = 7.8, 12.7$ Hz), 2.76 (1H, dd, $J = 6.8, 12.7$ Hz), 2.82 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.20 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.79 (1H, dd, $J = 9.3, 11.7$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 7.3, 12.0$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.15 (2H, s).
2 3		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.68 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.74 (1H, dd, $J = 8.1, 13.0$ Hz), 2.79-2.91 (5H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.17 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.88 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
[0527] 2 4		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2950, 1606, 1591, 1548, 1478, 1423, 1278, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.20 (2H, m), 1.40-1.69 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.74 (1H, dd, $J = 7.8, 12.9$ Hz), 2.80-2.92 (5H, m), 3.08 (3H, s), 4.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.89 (1H, dd, $J = 2.0, 8.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

[0528] 【表 1-7】

实施例	结构式	物性值
[0529] 2 5		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.64 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.70 (1H, m), 2.77-2.89 (5H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.65 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.22 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 3.2, 10.1$ Hz), 6.83 (1H, dt, $J = 3.2, 8.8$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.13 (2H, s).

[0530]

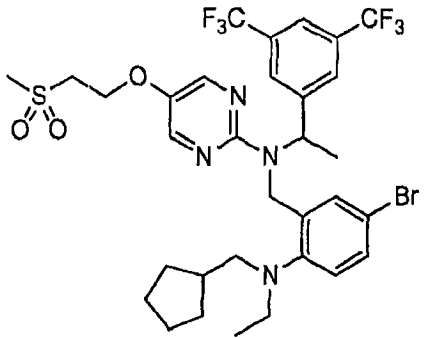
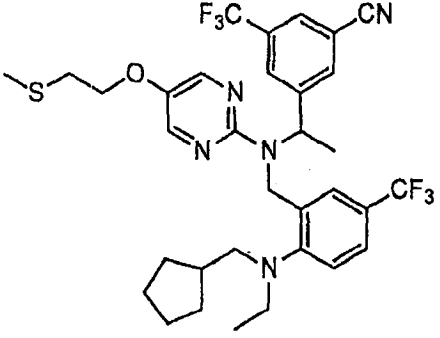
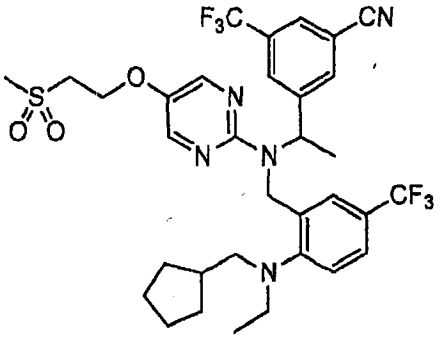
实施例	结构式	物性值
26		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2954, 1607, 1549, 1477, 1278, 1132. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.16 (2H, m), 1.42-1.64 (9H, m), 1.94 (1H, m), 2.68-2.86 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.20 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.9, 9.2$ Hz), 6.84 (1H, dt, $J = 2.9, 8.8$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 5.4, 8.8$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.15 (2H, s).
27		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.42-1.70 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.71-2.88 (6H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 17.3$ Hz), 6.17 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 2.0 Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.12 (2H, s).



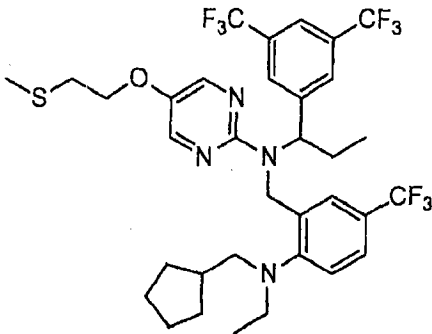
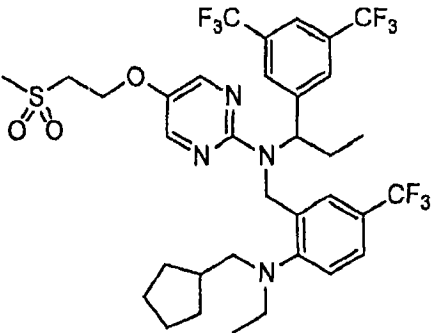
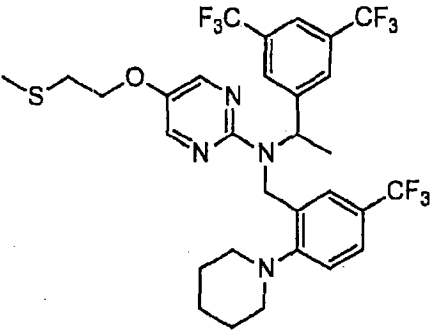
实施例	结构式	物性值
[0531] 28		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2945, 1586, 1549, 1478, 1279, 1134. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.44-1.67 (9H, m), 1.98 (1H, m), 2.71-2.88 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.6$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.14 (2H, s).

[0532] 【表 1-8】

实施例	结构式	物性值
[0533] 29		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.20 (2H, m), 1.40-1.65 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.70-2.89 (6H, m), 4.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.20 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25 (1H, m), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.14 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
30		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2958, 1603, 1550, 1474, 1377, 1278, 1176, 1133. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.04-1.18 (2H, m), 1.40-1.67 (9H, m), 1.95 (1H, m), 2.71-2.91 (4H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.18 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.26 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.15 (2H, s).
[0534] 31		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.07-1.23 (2H, m), 1.39-1.75 (9H, m), 2.01 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.81-3.05 (6H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.16 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.21 (2H, br s), 7.72 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.15 (2H, s).
32		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2949, 1613, 1550, 1477, 1418, 1268, 1134. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.07-1.20 (2H, m), 1.40-1.80 (9H, m), 2.03 (1H, m), 2.80-3.12 (7H, m), 3.46 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.46 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 4.66 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.15 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.75 (2H, s), 8.17 (2H, s).

[0535] 【表 1-9】

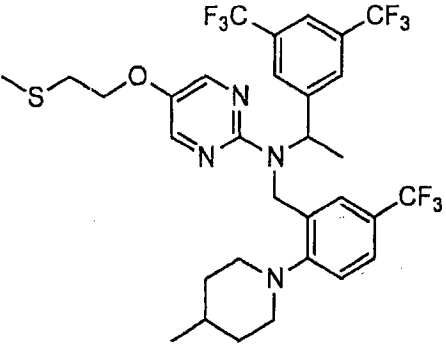
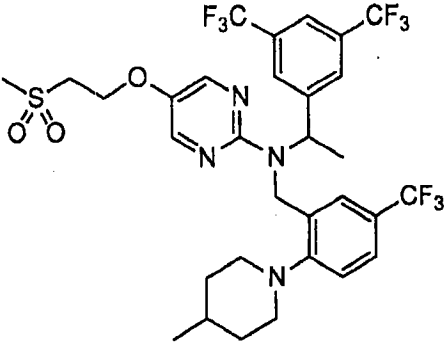
实施例	结构式	物性值
3 3		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.01 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.12-1.75 (8H, m), 1.92-2.09 (3H, m), 2.22 (3H, s), 2.82-3.02 (6H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.72 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.85 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.02 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.66 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.15 (2H, s).
[0536] 3 4		IR (ATR) cm <sup>-1</sup> : 2942, 1613, 1549, 1475, 1277, 1172, 1132. <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.10-1.35 (2H, m), 1.37-1.75 (6H, m), 1.85-2.10 (3H, m), 2.81-3.09 (7H, m), 3.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.45 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.73 (1H, d, J = 16.8 Hz), 4.87 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.02 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.76 (2H, s), 8.17 (2H, s).
3 5		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.50-1.75 (6H, m), 2.23 (3H, s), 2.67-2.84 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.72 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.78 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.19 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.72 (2H, s), 8.19 (2H, s).

[0537]

实施例	结构式	物性值
36		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.48 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.50-1.74 (6H, m), 2.66-2.84 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.47 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.73 (1H, d, J = 16.6 Hz), 4.80 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.18 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.20 (2H, s).

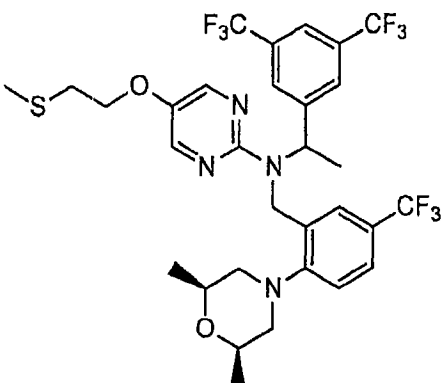
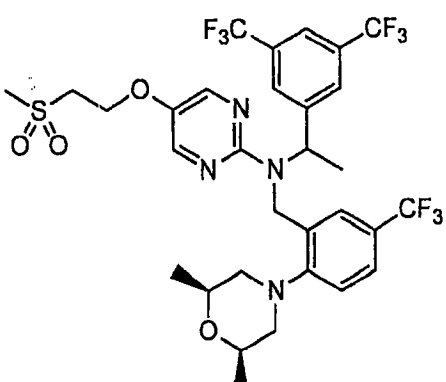
[0538] 【表 1-10】

实施例	结构式	物性值
37		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.51 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.23 (3H, s), 2.71-2.88 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.70-3.84 (4H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.73 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.79 (1H, d, J = 17.1 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, s), 7.69 (2H, s), 8.19 (2H, s).
38		IR (ATR) cm <sup>-1</sup> : 2970, 2852, 1612, 1551, 1504, 1483. <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 1.52 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.68-2.91 (4H, m), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.68-3.85 (4H, m), 4.47 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.75 (1H, d, J = 17.3 Hz), 4.80 (1H, d, J = 17.3 Hz), 6.22 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (2H, s), 8.21 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
39		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.13-1.35 (2H, m), 1.37-1.57 (4H, m), 1.67 (2H, br t, $J = 15.1$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.50-2.74 (2H, m), 2.78-2.94 (3H, m), 2.99 (1H, br d, $J = 11.5$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 6.18 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.19 (2H, s).
[0540] 40		$\text{IR}$ (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2931, 1614, 1549, 1479, 1420, 1378. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.12-1.36 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.72 (2H, br t, $J = 12.6$ Hz), 2.51-2.72 (2H, m), 2.85 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.47 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 4.81 (1H, d, $J = 16.3$ Hz), 6.18 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.71 (2H, s), 8.21 (2H, s).

[0541] 【表 1-11】

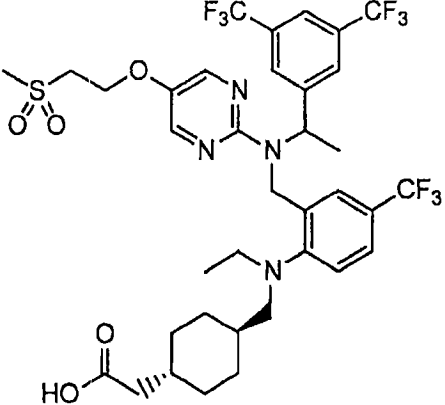
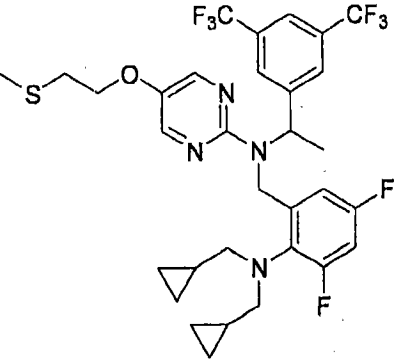
[0542]

实施例	结构式	物性值
4 1		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.19 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.51 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.23 (3H, s), 2.34-2.47 (2H, m), 2.64 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.62-3.82 (2H, m), 4.19 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.74 (2H, s), 6.20 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.66 (2H, s), 8.20 (2H, s).
4 2		$\text{IR (ATR)}$ $\text{cm}^{-1}$ : 2977, 2939, 2880, 1613, 1549, 1479. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.19 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.20 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.52 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.35-2.50 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 2.82 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.48 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.60-3.80 (2H, m), 4.48 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 4.76 (2H, s), 6.20 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.65 (2H, s), 8.22 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
[0543] 4 3		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.86-0.95 (7H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.35-1.45 (4H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.14 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.69 (1H, m), 2.82-2.91 (5H, m), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 6.21 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.14 (2H, s).

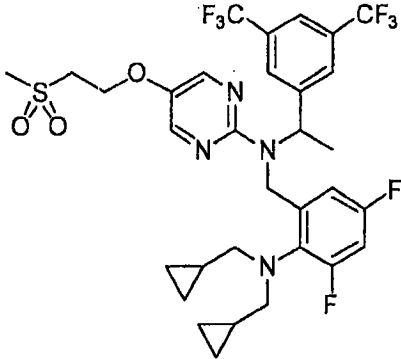
[0544] 【表 1-12】

实施例	结构式	物性值
[0545] 4 4		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.85-0.96 (7H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.60-1.78 (5H, m), 2.18-2.21 (5H, m), 2.69 (1H, m), 2.81-2.91 (5H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.22 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.14 (2H, s).

实施例	结构式	物性值
4 5		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 2921, 1706, 1653, 1618, 1558, 1479, 1279, 1134. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.80-0.96 (7H, m), 1.38 (1H, m), 1.47 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.65-1.77 (5H, m), 2.19 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.72 (1H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 3.08 (3H, s), 3.45 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.62 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.21 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.71 (1H, s), 7.73 (2H, s), 8.15 (2H, s).
4 6		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.13-0.07 (4H, m), 0.23-0.42 (4H, m), 0.67-0.78 (2H, m), 1.58 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.21 (3H, s), 2.75-2.96 (6H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.24 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.53 (1H, m), 6.60 (1H, ddd, $J = 3.2, 8.6, 11.7$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.09 (2H, s).

[0547] 【表 1-13】



实施例	结构式	物性值
[0548] 4 7		IR (ATR) $\text{cm}^{-1}$ : 1606, 1549, 1475, 1278, 1176, 1133. $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.12-0.08 (4H, m), 0.24-0.38 (4H, m), 0.67-0.79 (2H, m), 1.59 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.83 (1H, dd, $J = 6.8, 13.1$ Hz), 2.92 (1H, dd, $J = 6.8, 13.1$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.44 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.42 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 5.00 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 6.23 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 2.7, 9.5$ Hz), 6.61 (1H, ddd, $J = 2.7, 8.8, 11.5$ Hz), 7.73 (1H, s), 7.77 (2H, s), 8.11 (2H, s).

## [0549] 试验例 1

[0550] 人血浆中 CETP 抑制作用的测定

[0551] 将实施例化合物溶解于聚乙二醇 /N-甲基-2-吡咯烷酮 (体积 / 体积 = 1/1) 中, 将得到的化合物溶液添加到人血浆中, 在  $37^\circ\text{C}$  的恒温槽中温育 4 小时。使用胆固醇酯转移蛋白活性试剂盒 (Roar Biomedical, 目录号: RB-CETP) 测定上述血浆中的 CETP 活性。即, 向 96 孔板中加入  $95\ \mu\text{L}$  缓冲液 (10mM tris、150mM NaCl、2mM EDTA, pH7.4)、 $2\ \mu\text{L}$  供体颗粒和  $2\ \mu\text{L}$  受体颗粒, 再加入  $1\ \mu\text{L}$  温育完毕的人血浆, 在  $37^\circ\text{C}$  的恒温槽内温育 2 小时。温育结束后, 使用荧光板阅读仪测定荧光强度 (FLU) (激发波长 465nm、荧光波长 535nm)。由下述式 1 求出各实施例化合物在多种浓度下的 CETP 活性 (% / 对照)。

[0552]  $\text{CETP 活性} (\% / \text{对照}) = (\text{样品 FLU} - \text{空白 FLU}) \times 100 / (\text{对照 FLU} - \text{空白 FLU})$  (式 1)

[0553] 式中:

[0554] 空白 FLU: 未添加血浆的样品的荧光强度

[0555] 对照 FLU: 未添加化合物溶液的血浆的荧光强度

[0556] 样品 FLU: 添加了化合物溶液的血浆的荧光强度

[0557] 从 100 中减去 CETP 活性值, 以所得值作为实施例化合物的 CETP 抑制率, 对于各实施例化合物, 由多种浓度下的 CETP 抑制率的值算出抑制 50% CETP 活性的浓度 ( $\text{IC}_{50}$ )。结果见表 2。

[0558] 【表 2】

[0559]

实施例编号	IC <sub>50</sub> (μ M)	实施例编号	IC <sub>50</sub> (μ M)
2	0.04	20	0.8
3	0.03	22	0.5
5	0.05	24	0.3
7	0.3	26	0.25
9	0.07	28	0.2
11	0.25	30	0.045
13	0.1	32	0.03
15	0.3	45	0.12
16	0.15	47	0.4

[0560] 试验例 2

[0561] 正常仓鼠的血中 HDL 胆固醇增加作用的测定

[0562] 将 N-{1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙基}-N-({2-[(环戊基甲基)(乙基)氨基]-5-(三氟甲基)苯基}甲基)-5-[2-(甲基磺酰基)乙氧基]嘧啶-2-胺(实施例 3) 或国际公开第 2000/17164 号小册子中公开的 4(S)-[(3,5-双-三氟甲基-苄基)-甲氧基羰基-氨基]-2(R)-乙基-6-三氟甲基-3,4-二氢-2H-喹啉-1-甲酸乙酯(Torcetrapib) 悬浮于 5% 的 Tween80 溶液(对照载体)中,之后使用金属导管经口给予正常仓鼠(雄性叙利亚仓鼠),1 天 1 次,反复给药 7 天。在给药的第 7 天,于给药 2 小时后采集血液,得到血浆。分析血浆中的脂蛋白时,按照 J. Lipid. Res., 43, 第 805-814 页所述的方法,利用使用了后标法的 HPLC 系统自动测定。即,将 15 μ L 血浆样品用含有 1mM EDTA 的 PBS 稀释 10 倍,之后向凝胶过滤柱(Superose 6 柱(柱尺寸:10×300mm)、GE Healthcare Bioscience 制)中注入 80 μ L,该过滤柱连接在 HPLC 系统(送液单元:Shimadzu LC-20A system,岛津制作所制)上。流动缓冲液使用含 1mM EDTA 的 PBS,在流速为 0.5mL/分钟、柱温为 40℃ 的条件下进行分离。以 0.25mL/分钟的流速向从柱中流出的洗脱液中混合胆固醇测定试剂(胆固醇 E Test Wako、和光纯药工业社制),在反应管(0.5mm×15m)中、送液于 40℃ 进行反应。在波长 600nm 检测来自反应管的洗脱液中的胆固醇。求出 HDL 组分在所得胆固醇的总峰面积中所占的面积比例,将 HDL 组分的面积比例乘以事先使用胆固醇 E Test Wako 测定的总胆固醇量,算出 HDL 胆固醇量。

[0563] 需要说明的是,对照组(对照载体给药组)和各化合物给药组(实施例化合物 3 的 10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg 给药组;Torcetrapib 的 10mg/kg、100mg/kg 给药组)各使用 5 只事先以血浆总胆固醇值为指标进行分组的正常仓鼠。

[0564] 各组的血浆中 HDL 胆固醇浓度(HDL-C、mg/dl)见图 1 和表 3。需要说明的是,图 1、表 3 中的 \* 号和 \*\*\* 号分别表示在对照组和各化合物给药组之间进行的多组比较检验

(Dunnett 多重比较检验) 的结果, 在显著水平 5% 以下 ( $p < 0.05$ ) 和显著水平 0.1% 以下 ( $p < 0.001$ ) 存在显著差异。另外, 由下述式 2 算出各化合物给药组相对于对照组的 HDL 胆固醇量的增加率, 作为 HDL 胆固醇增加率, 以 % 表示。结果见表 3。

[0565] HDL 胆固醇增加率 (%) = [(各化合物给药组的平均 HDL 胆固醇量 - 对照组的平均 HDL 胆固醇量) / 对照组的平均 HDL 胆固醇量] × 100 (式 2)

[0566] 【表 3】

化合物	用量(mg/kg)	平均 HDL 胆固醇量±标准偏差 (mg/dl)	HDL 胆固醇增加率 (%)
对照	-	86.4±3.7	-
[0567] 实施例 3	10	118.5±7.6***	37.1
	30	124.4±8.4***	43.9
	100	126.9±13.2***	46.8
Torcetrapib	10	90.6±7.7	4.8
	100	113.0±23.2*	30.7

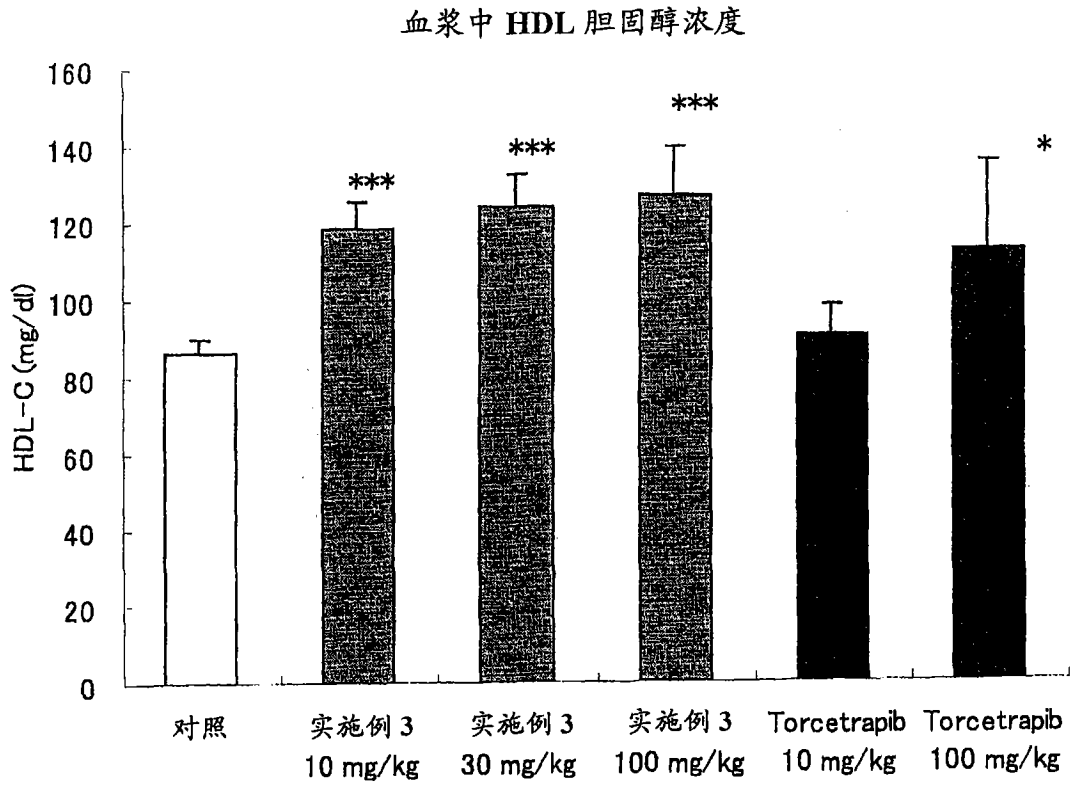
[0568] (n = 5)

[0569] 由以上的药理试验结果可知: 本发明的化合物或其盐、或它们的溶剂合物具有强效的 CETP 抑制活性和血中 HDL 胆固醇增加作用, 适合用作 CETP 抑制剂和 HDL 升高剂的有效成分。并且, 由于其 CETP 抑制活性和血中 HDL 胆固醇增加作用, 还适合用作药物的有效成分, 更具体而言, 适合用作用于治疗或预防血脂异常、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的药物的有效成分。

[0570] 产业实用性

[0571] 具体如试验例所示, 本发明的化合物或其盐、或它们的溶剂合物对 CETP 显示出强抑制活性, 并且具有强效的血中 HDL 胆固醇增加作用, 适合用作 CETP 抑制剂的有效成分以及 HDL 升高剂的有效成分。并且, 由于其 CETP 抑制活性和血中 HDL 胆固醇增加作用, 还适合用作药物的有效成分, 更具体而言, 适合用作用于治疗或预防血脂异常 (高脂血症)、动脉硬化、粥样动脉硬化、末梢血管疾病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、家族性高胆固醇血症、心血管功能障碍、心绞痛、缺血、心肌缺血、血栓症、心肌梗塞、再灌注障碍、血管成形术后再狭窄或高血压等疾病的药物的有效成分。而且, 还适合用作 CYP 抑制作用少的上述药物的有效成分。

[0572] 本申请享有 2007 年 4 月 13 日提出的美国临时申请 60/911, 620 的优先权利益, 其内容通过参照而全部包含在本说明书中。



\* p<0.05, \*\*\* p<0.001 v.s. 对照 (Dunnett)

图 1