

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 239/42 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480025431.8

[45] 授权公告日 2009年3月4日

[11] 授权公告号 CN 100465164C

[22] 申请日 2004.8.24

[21] 申请号 200480025431.8

[30] 优先权

[32] 2003.9.5 [33] US [31] 60/500,733

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002744 2004.8.24

[87] 国际公布 WO2005/023780 英 2005.3.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.3

[73] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 约翰·查理斯·凯斯

丹尼尔·泰勒·理奇特

迈克尔·约瑟夫·卢兹欧

[56] 参考文献

WO03030909A1 2003.4.17

Fluorinated Pyrimidines. XXXVI. Synthesis of Some 2,4 - , Substituted 5 - Trifluoromethylpyrimidines. DIRINGER ET AL. Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 13 No. 1. 1970

审查员 沙 磊

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 16 页

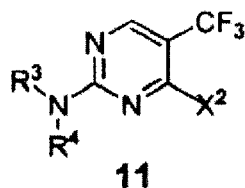
[54] 发明名称

CF₃-取代嘧啶的选择性合成

[57] 摘要

本发明涉及一种制造式 11 的化合物的方法，其中 X¹、X² 及 R³ 至 R⁴ 如本申请中所定义。该方法包括在路易斯酸及非亲核碱的存在下使式 10 的化合物与式 3 (HNR³R⁴) 的胺反应。2,4 - 二氨基嘧啶部分是多种生物活性类药物分子的共同组份，且人们已发现嘧啶衍生物适用于哺乳动物中异常细胞生长 (例如癌症) 的治疗。

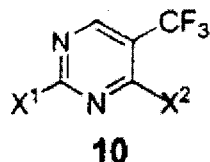
1. 一种制造下式的化合物的方法



其中 X^2 是离去基团，且

R^3 及 R^4 是独立选自由氢、芳族基及脂族基组成的组的取代基；或结合在一起 $-NR^3R^4$ 可形成 4 至 11 元芳族环或脂族环；

其中该方法包括在路易斯酸及非亲核碱的存在下，使嘧啶 10 的化合物与式 3 HNR^3R^4 的胺反应，以形成式 11 的化合物，



其中 X^1 和 X^2 相同，并且所述路易斯酸是选自 Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag、Na、K、Ca、Va、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、In、Zr、Sm 和 Cu 的金属离子的盐。

2. 权利要求 1 的方法，其中 X^1 及 X^2 选自由卤化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亚磺酸酯或烷基亚磺酸酯组成的组。

3. 权利要求 2 的方法，其中 X^1 及 X^2 为卤化物。

4. 权利要求 3 的方法，其中 X^1 及 X^2 为氯化物。

5. 权利要求 1 的方法，其中所说的胺， HNR^3R^4 ，为芳族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 0.25 至 10 当量的路易斯酸。

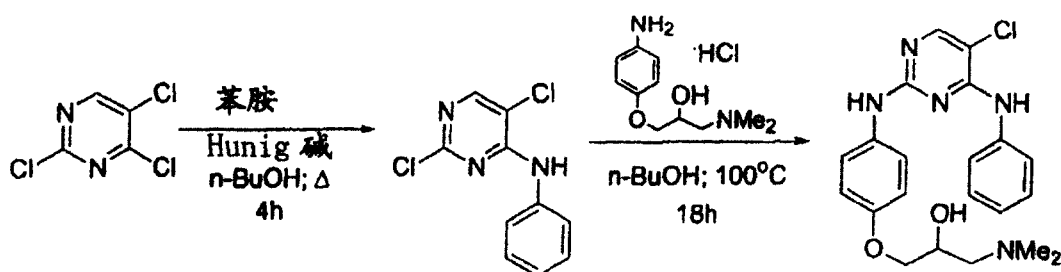
6. 权利要求 1 的方法，其中所说的胺， HNR^3R^4 ，为芳族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 0.5 至 3 当量的路易斯酸。

7. 权利要求 5 的方法，其中所说的路易斯酸为选自由 Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag 及 Cu 组成的组的金属离子的盐。

8. 权利要求 7 的方法，其中所说的路易斯酸为 Zn 或 Mg 的盐。
9. 权利要求 7 的方法，其中所说的路易斯酸为 ZnCl_2 。
10. 权利要求 1 的方法，其中所说的胺， HNR^3R^4 ，为脂族胺或为能充当所述路易斯酸的多齿配位体的芳族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 0.5 至 10 当量的路易斯酸。
11. 权利要求 1 的方法，其中所说的胺， HNR^3R^4 ，为脂族胺或为能充当所述路易斯酸的多齿配位体的芳族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 1 至 4 当量的路易斯酸。
12. 权利要求 10 的方法，其中所述路易斯酸为选自由 Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag 及 Cu 组成的组的金属离子的盐。
13. 权利要求 12 的方法，其中所说的路易斯酸为 Zn 或 Mg 的盐。
14. 权利要求 12 的方法，其中所说的路易斯酸为 ZnCl_2 。

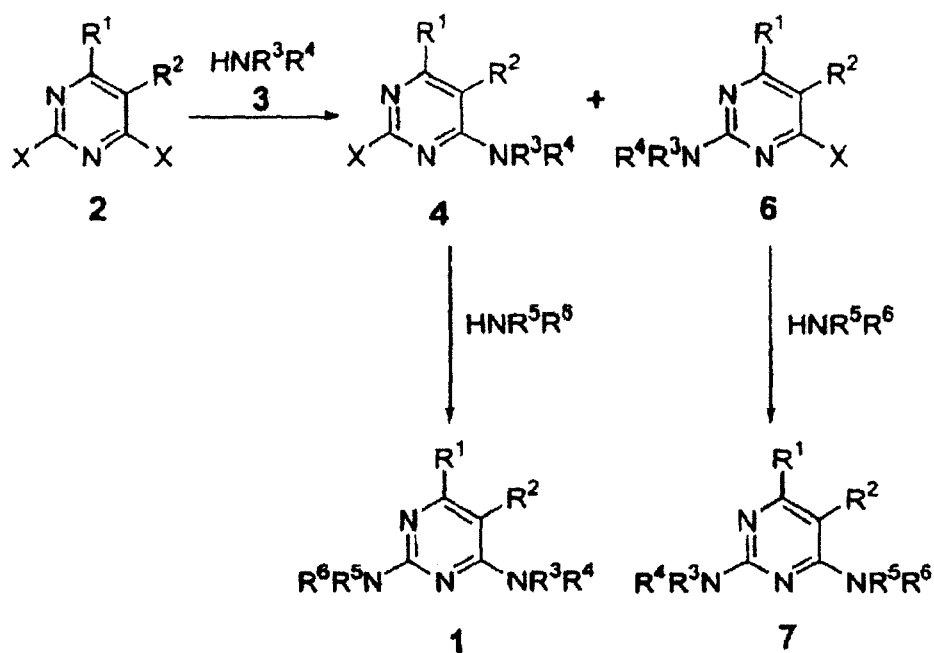
利用此一般合成流程的其它实例包括 Montebugnoli 等人, *Tetrahedron* 2002, (58), p. 2147. *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, 第 52 卷, Wiley, New York 1994, pp. 371-417. 选择性胺加成至 2,4-二氯-5-甲酰氨基 (carboxamido) 嘧啶描述于 WO 02/04429 中。选择性胺加成至 2,4-二氯-5-卤代嘧啶描述于 WO 01/65655 中。

流程 2



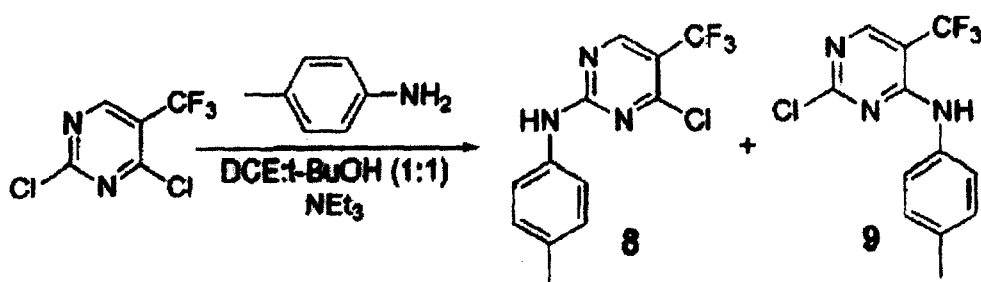
尽管存在许多一般实例, 其中特异性嘧啶 (2)、胺 (3) 或反应条件提供 2-氯-4-氨基-嘧啶 (4) 及异构体 2-氨基-4-氯-嘧啶 (6) 的非选择性混合物 (流程 3), 但是不但由于他们缺乏选择性 (及其对总产量的影响) 而且因为所得异构体的分离通常极其困难, 所以这些反应具有有限的实用性。通常需要制备性 HPLC 作为单独分离纯异构体 (4 及 6) 的工具, 然后所述纯异构体可以进一步被分别转化为化合物, 例如 1 或其异构体 7。

流程 3



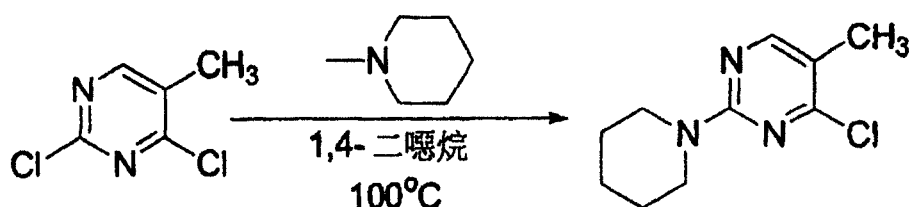
提供异构体的混合物的这类反应的实例是加成 4-甲基-苯胺至 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(流程 4)。该缺电子嘧啶具有胺加成至嘧啶 2-位置的轻微偏好。粗反应混合物的 HPLC 分析显示(4-氯-5-三氟甲基嘧啶-2-基)-对-甲苯基-胺(8)及(2-氯-5-三氟甲基嘧啶-4-基)-对-甲苯基-胺(9)的 1.4 比 1 的混合物。非选择性胺加成至 2,4-二卤代嘧啶的其它实例描述于 *Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines*, 第 52 卷, Wiley, New York 1994, pp. 371-417. Luo 等人 *Tetrahedron Lett.* 2002, (43) p. 5739. Yoshida 等人 *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry*, 1992 (7) p. 919. EP 647639 描述了嘧啶至 2,4-二氯嘧啶的加成。

流程 4



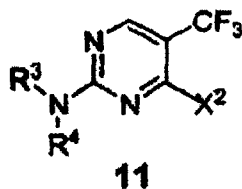
与上述反应形成对比的是，仅有少数非常特异性的实例，其中胺(3)以选择性方式加成至式2的嘧啶以优先提供2-氨基-4-氯-嘧啶6。该类型反应的最值得注意的实例是加成N-甲基哌啶至2,4-二氯-5-甲基嘧啶以提供4-氯-5-甲基-2-哌啶基嘧啶(流程5)，其见于Yoshida等人 J. Chem. Soc, Perkin Trans. I: Organic and Bioorganic Chemistry, 1992 (7) p.919。在该情况下，5-甲基取代基对嘧啶的空间效应结合胺亲核体是叔(而非伯或仲)胺的事实为哌啶至嘧啶2-位置的选择性加成做好了准备。

流程 5



发明概述

已令人惊奇地发现：通过加成路易斯酸至反应媒介中，人们可选择性加成胺官能度至 CF_3 取代嘧啶环的 C-2 位置。因此，本发明涉及一种制造式 11 的化合物的方法，

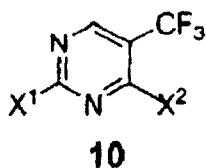


其中 X^2 为离去基团，例如卤化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亚磺酸酯或烷基亚磺酸酯；且

R^3 及 R^4 为独立选自氢、芳族基及脂族基组成的组的取代基；或结合在一起 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 可形成 4 至 11 页的芳族环或脂族环；

其中该方法包含在路易斯酸及非亲核碱存在下，使式 10 的化合物

与式 3 (HNR^3R^4) 的胺反应以形成式 11 的化合物,



其中 X^1 为离去基团, 例如卤化物、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯、全氟烷基磺酸酯、芳基亚磺酸酯或烷基亚磺酸酯。

在优选的实施方案中, 胺 3 为芳族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 0.25-10 当量的路易斯酸, 且优选使用相对于嘧啶 10 的 0.5-3.0 当量的路易斯酸。

在另一优选的实施方案中, 胺 3 为脂族胺且使用相对于嘧啶 10 的量的 0.5-10 当量的路易斯酸, 且优选使用相对于嘧啶 10 的 1-4 当量的路易斯酸。

在另一优选的实施方案中, X^1 及 X^2 相同或不同且各自独立为卤化物, 且路易斯酸为锌盐或镁盐。

在最优选的实施方案中, X^1 及 X^2 为氯化物且路易斯酸为氯化锌。

通过本发明的方法制备的化合物包括式 11 的化合物的所有立体异构体 (例如, 顺式及反式异构体) 及所有光学异构体 (例如, R 及 S 对映体) 以及这类异构体的外消旋混合物、非对映异构体混合物及其它混合物。

通过本发明的方法制备的化合物及盐可以数种互变异构形式存在, 包括烯醇及亚胺形式、酮及烯胺形式及其几何异构体和混合物。所有这类互变异构形式的制备包括在本发明范围内。互变异构体作为一组互变异构体的混合物存在于溶液中。以固态形式存在时, 通常某一互变异构体占优势。虽然也许已经描述某一互变异构体的制备, 但是本发明包涵本发明化合物的所有互变异构体的制备。

本发明亦包括本发明的阻转异构体 (atropisomer) 的制备。阻转异构体是指能够被分离成旋转受限制的异构体的式 11 化合物。

通过本发明的方法制备的化合物可含有类烯烃双键。在这类键存在时, 所述化合物以顺式及反式构型以及以其混合物的形式存在, 且

本发明涵盖了这类化合物的制备。

如本文所用，术语"芳族"，且特定而言，"芳基"是指如本文所定义的芳基或杂芳基。

此外，"芳族胺"或"芳族胺基"是指任何结合于至少一个属于芳基或杂芳基一部分的 sp^2 碳原子的胺或胺基。即使胺氮原子除了与一个 sp^2 碳原子结合外，还与氢或 sp^3 碳原子结合，胺或胺基也将被称作芳族胺或芳族胺基。因此，例如，尽管存在各个胺氮原子连接于非芳族取代基的事实， $-HN(C_6-C_{10})$ 芳基及 $-N((C_1-C_6) \text{ 烷基})((C_6-C_{10}) \text{ 芳基})$ 均是指如本文所定义的芳族胺基。

术语"芳基"是指芳族基，例如苯基、萘基、四氢萘基、二氢茚基及其类似物。"芳基"基团可任选被 1 至 3 个如本文所定义的适当取代基取代。"芳基"亦指稠合于非芳族杂环的苯基。这类基团的实例包括但不局限于任选被 1 至 3 个适当取代基取代的 2-氧代-吡啶基、苯并二氢吡喃基、吡啶基及 2-氧代-3,4-二氢喹啉基。

如本文所用，术语"杂芳基"是指芳族杂环基，该基通常在环中有一个选自 O、S 及 N 的杂原子，其中该芳族杂环基可被至多三个如本文所定义的适当取代基取代。除所说的一个杂原子外，芳族杂环基可任选在环中具有至多 4 个 N 原子。杂芳基的实例包括但不局限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基，哒嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡咯基、噁唑基(例如，1,3-噁唑基、1,2-噁唑基)、噻唑基(例如，1,2-噻唑基、1,3-噻唑基)、吡唑基、四唑基、三唑基(例如，1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基)、噁二唑基(例如，1,2,3-噁二唑基)、噻二唑基(例如，1,3,4-噻二唑基)、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基及其类似物；其任选被 1 至 3 个适当取代基取代。或者，上述杂芳基的任何环碳、 $-CH-$ 可被选自 $-C=O$ 或 $-SO_2$ 的基团置换。"杂芳基"亦指稠合于非芳族杂环的上述杂芳基之一。这类基团的实例包括但不局限于 1,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-酮，3,4-二氢-1H-[1,8]萘啶-2-酮，1,3-二氢-吡咯并[2,3-b]吡啶及 3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶。

"脂族基"是指如本文所定义的烷基、环烷基、杂环烷基。脂族基

可被至多三个如本文所定义的适当取代基取代。

如本文所用，术语"脂族胺"或"脂族氨基"是指任何胺或胺基，其中该胺或胺基氮原子与属于烷基、环烷基或杂环烷基一部分的 sp^3 碳结合。脂族胺基可被至多三个如本文所定义的适当取代基取代。

术语"烷基"是指 C_1 - C_{10} 线性或分支的烷基(诸如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等)，其任选被 1 至 3 个如本文所定义的适当取代基取代。

术语"环烷基"或"环基"是指 C_3 - C_{12} 单环、双环或三环碳环(诸如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环戊烯基、环己烯基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.2.1]辛烷基及双环[5.2.0]壬烷基等)，其可任选被 1 至 3 个如本文所定义的适当取代基取代。双环或三环物质可为稠合、桥接或螺环的。因此，如本文所定义，"环烷基"或"环基"基团的实例包括但不局限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.1.0]己基及螺[2.4]庚基。

术语"杂环烷基"或"杂环基"或"杂环"是指单环、双环或三环基团，其含有 3 至 9 个碳原子及 1 至 4 个选自-N、-NR、-O-、-S-、-SO 或-SO₂ 的杂原子，其中环基任选被 1 至 3 个如本文所定义的适当取代基取代。双环或三环物质可为稠合、桥接或螺环的。这类基团的实例包括但不局限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢咪喃基、氧杂环丁烷基、硫代吗啉基、喹宁啶基、5-氮杂-螺[2.4]庚基及 3-氮杂-双环[3.1.0]己基。

如本文所用，术语"卤素"包括氟、氯、溴或碘，或氟化物、氯化物、溴化物或碘化物。

如本文所用，术语"羰基"或" $(C=O)$ "(如在诸如烷基羰基、烷基- $(C=O)$ -或烷氧基羰基短语中所用)是指 $>C=O$ 部分与第二部分如烷基或氨基(即酰氨基)的结合体(joinder)。

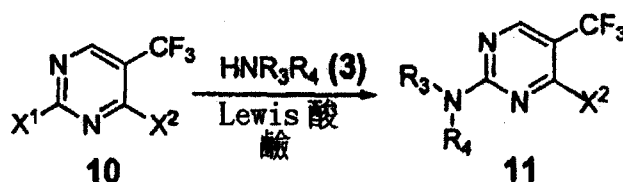
当 $-NR^3R^4$ 或 $-NR^5R^6$ 结合在一起形成环胺时，该胺可为单环、双环或三环，其包含 3 至 9 个碳原子及 0 至 3 个选自-N、-O-、-S-、-SO 或

-SO₂的杂原子(不包含-NR³R⁴或-NR⁵R⁶中的氮原子)。该环胺可任选被1至3个如本文所定义的适当取代基取代。双环或三环物质可为稠合、桥接或螺环的。这类环胺的实例包括但不限于吗啉、氮杂环丁烷基、哌嗪、哌啶、吡咯烷、吲哚啉、硫代吗福啉。

"适当取代基"是用以指化学和医药学上可接受的官能基。上述芳基、杂芳基、烷基、环烷基、杂环烷基的这类适当取代基可由本领域的技术人员进行常规描述。这类适当取代基的说明性实例包括但不限于氢、卤基、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羟基、氧代基、烷硫基、芳硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基磺酸酯基、芳基磺酸酯基、全氟烷基磺酸酯基、烷氧基、芳基或杂芳基、环烷基或杂环烷基、芳氧基或杂芳氧基、芳烷基或杂芳烷基、芳烷氧基或杂芳烷氧基、HO-(C=O)-基、氨基、烷基-及二烷基氨基、氨基甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、磺酰氨基、烷基磺酰氨基、二烷基磺酰氨基、酰氨基、N-酰基、芳基羰基、芳氧基羰基及其类似物。亚甲基亦可用于取代羰基(C=O)。本领域的技术人员将了解,许多取代基可被另外的取代基取代。

如本文所用的"实施方案"是指化合物的特异性分组或形成不连续亚属的用途。这类亚属可根据一个特定取代基例如特异性R³或R⁴基团来辨识。其它亚属可根据不同取代基的组合来辨识,例如其中R³为氢且R⁴为任选被-(C₃-C₁₀)环基取代的(C₁-C₆)烷基的所有化合物。

本发明的详细说明



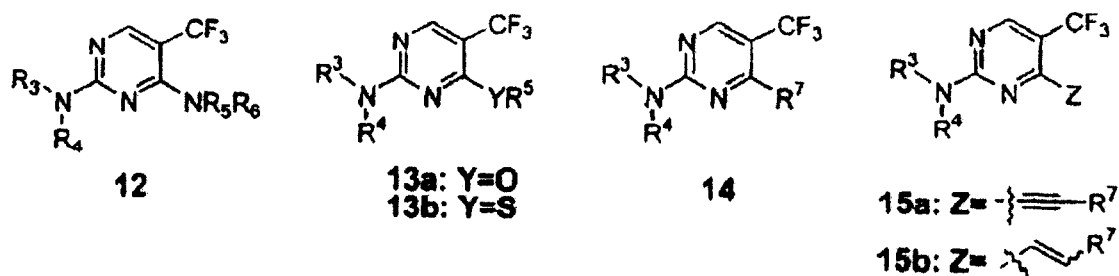
X=离去基团

式11的化合物可通过嘧啶10与伯或仲胺亲核体(3)于路易斯酸及非亲核碱存在下于有机溶剂或溶剂混合物中反应而制备。嘧啶10上适

合置换的离去基团 (X^1 , X^2 , 其可相同或不同) 包括但不局限于卤化物、磺酸酯及亚磺酸酯。优选地, 各个离去基团均是卤化物。在更优选的实施方案中, 卤化物是氯化物。适当伯及仲胺亲核体包括上述的芳族胺、脂族胺或环胺。路易斯酸包括但不局限于 Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag、Na、K、Ca、Ba、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、In、Zr、Sm 及 Cu 的盐。在一个优选的实施方案中, 优选 Zn、Mg、Sn、Ti、Al、B、Li、Ag 及 Cu 的盐。最优选地, 使用 Zn 或 Mg 盐作为路易斯酸。为实现选择性胺加成所必需的相对于嘧啶 10 的路易斯酸的适当当量数, 当胺亲核体为芳族时是介于自 0.25-10 当量(且优选的 0.5-3 当量) 范围内, 或当胺为脂族(或为能够与路易斯酸形成多齿配位体的芳族胺) 时是介于 0.5-10 当量(且优选的 1-4 当量) 范围内。适当有机溶剂包括但不局限于四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、叔-丁醇、醚、二氯甲烷、乙腈、甲醇、乙醇、2-丙醇、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、甲苯、氯仿、乙酸乙酯或其混合物, 优选是卤化溶剂及醇溶剂的混合物。适当非亲核碱包括但不局限于三乙胺、N,N-二异丙基-乙胺、二氮杂-双环十一碳烯(DBU) 或树脂结合碱例如 MP-碳酸酯。此过程的温度介于自 -30°C 至 50°C 范围内; 优选该反应在 0°C 至室温下进行。

该反应可以单一步骤或以几个连续步骤进行, 其对反应总产量或反应选择性无任何不良效应。

式 11 的化合物在与伯或仲胺 HNR^5R^6 (5) 相组合时可适用于式 12 的化合物的制备, 式 12 的化合物中 R^5 及 R^6 独立代表氢、芳族基或脂族基, 或 NR^5R^6 结合在一起可形成 4 至 11 元芳族环或脂族环。或者, 式 11 的化合物可通过分别加成氧或硫亲核体而适用于式 13a 或 13b 的化合物的制备。式 11 的化合物(其中 X 是卤化物或全氟烷基磺酸酯) 亦可经由钨催化的碳-碳键形成而适用于制备式 14 或 15a/b 的化合物, 其中 R^7 是芳族基或脂族基团。



式 12 至 15 的化合物例如适用于哺乳动物中异常细胞生长 (例如癌症) 的治疗。例如, 化合物 12 至 15 是蛋白激酶的抑制剂。尤其是, 式 12 的化合物是某些受体及非受体酪氨酸激酶 (例如 FAK (局部黏着斑激酶)) 的选择性抑制剂。诸如这些的化合物描述于美国专利申请案第 10/734, 039 号 (律师案号 PC25339) 及第 10/733215 号 (律师案号 PC25937) 中。

实施例

下列实例说明了本发明的化合物的制备。NMR 数据以百万分之一份数来报导且其参照了来自样本溶剂的氘锁峰信号。商业级试剂未经进一步纯化而使用。THF 是指四氢呋喃且 DMF 是指 N,N-二甲基甲酰胺。色谱法是指柱色谱法, 其使用 .040 mm 硅胶来进行且于急骤色谱法条件下执行。低分辨率质谱 (LRMS) 记录于 Fisons 大气压化学离子化平台, 其使用以 0.1% 蚁酸作为离子化剂的乙腈/水的 50/50 混合物。所有非水溶液反应为了便利及使产量最大化起见而于氮气氛下进行。在减压下浓缩意指使用了旋转蒸发器。芳族或脂族胺亲核体按以下两种方式的任一种获得: 其经购买且未经进一步纯化就使用或通过已为本领域的技术人员所知的胺合成的标准方法来制备。

当在以下制备过程及实施例中涉及分析性 HPLC 色谱法时, 除非另有说明, 否则使用如下一般条件。所用的柱是 ZORBAX RXC18 柱 (由 Hewlett Packard 制造), 其长为 150 mm 且内直径为 4.6 mm。样本在 Hewlett Packard-1100 系统上进行处理。使用梯度溶剂法, 该方法使用 10 分钟内 100% 乙酸铵/乙酸缓冲液 (0.2 M) 直至 100% 乙腈而进行。然后该系统使用 100% 乙腈 1.5 分钟, 再使用 100% 缓冲溶液 3 分钟来进行洗涤循环。此期间的流速是恒定 3 mL/分钟。

实施例 1

2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶的制备:

将 5-三氟甲基尿嘧啶 (250 g, 1.39 mol) 及磷酸酐 (655 ml, 6.94 mol, 5 当量) 装入一 3L 四颈烧瓶中, 该烧瓶配备顶置式搅拌器、回流冷凝器、添加漏斗及内热电偶。当浓磷酸 (85 重量%, 9.5 mL, 0.1 当量) 以一份式加入浆状物中而产生适度放热时, 内含物维持于氮气氛中。然后, 经 15 分钟以使得在添加结束时反应内部温度达到 85 至 90 °C 的速率逐滴加入二异丙基乙胺 (245 mL, 1.39 mol, 1 当量)。胺加成结束时反应混合物是均质浅橘黄色溶液。开始加热且维持橘黄色溶液在 100 °C 下历经 20 h, 此时反应混合物的 HPLC 分析说明起始原料已消耗。移除外部加热且将烧瓶内含物冷却至 40 °C, 且然后将其逐滴加入 3N HCl (5 L, 10 当量) 及二乙醚 (2 L) 已冷却的混合物中, 并保持骤冷罐温度介于 10 至 15 °C 的间。分离各层, 且用醚 (1 L) 萃取水层一次。将组合的有机层组合, 用水洗涤直至洗出液呈中性 (5 × 1.5 L 洗出液), 经 MgSO₄ 干燥且浓缩以提供 288 g (产率 95%) 纯度为 96% (HPLC) 的浅黄色-橘黄色油状物。该材料可经一步通过蒸馏来纯化 (在 79 mmHg 下 bp 为 109 °C)。

实施例 2:

非选择性胺加成的一般程序:

方法 A: (2-氯-5-三氟甲基-嘧啶-4-基)-对-甲苯基-胺 (9) 及 (4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-对-甲苯基-胺 (8) 的混合物。向 DCE/叔丁醇 (20 mL) 中的 5-三氟甲基-2,4-二氯嘧啶 (500 mg, 2.3 mmol) 的溶液中加入 4-甲基苯胺 (247 mg; 1 当量), 然后逐滴加入三乙胺 (1.1 当量)。搅拌隔夜后, 浓缩反应物且将其置于乙酸乙酯中, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 且去除溶剂。分析性 HPLC 分析揭示粗反应物含有 8:9 的 1.4:1 混合物。所得异构体的混合物在 Shimadzu 制备性 HPLC 系统上使用标准梯度 (Waters XTerra Prep MS C₁₈ 柱 5 m, 50 × 50 mm; 0.1% NH₄OH 于 40-90% ACN/水中的溶液, 75 mL/min, 15 min 梯度洗脱) 以提供; (2-氯-5-三氟甲基-嘧啶-4-基)-对-甲苯基-胺 (9) (122

mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H), 6.99 (br s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 163.9, 157.6, 156.0 (q, $J = 5$ Hz), 136.1, 133.7, 130.0, 123.8 (q, $J = 270$ Hz), 122.8, 106.6 (q, $J = 32$ Hz), 21.2; HPLC 保留时间: 7.236 min; LRMS (M^+): 288.1, 290.1; 及 ((4-氟-5-三氟甲基-咪唑-2-基)-对-甲苯基-胺 (8) (205 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 2.33 (s, 3H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.46 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) 160.9, 157.6 (br), 134.9, 134.8, 129.9, 122.8 (q, $J = 269$ Hz), 121.1, 113.7 (q, $J = 34$ Hz), 21.1; HPLC 保留时间: 8.137 min. LRMS (M^+): 288.1, 290.1。两种异构体的结构的证实可通过单晶 X-射线分析来获得。

使用路易斯酸选择性加成胺的一般程序:

方法 B: (4-氟-5-三氟甲基-咪唑-2-基)-对-甲苯基-胺 (8)。于 0°C 下向 5-三氟甲基-2,4-二氟咪唑 (2 g, 9.2 mmol) 于 1:1 DCE/叔-BuOH (80 mL) 中的溶液加入氯化锌 (11 mL 于醚中的 1 M 溶液; 1.2 当量)。一小时后, 加入 4-甲基苯胺 (988 mg; 1 当量), 然后逐滴加入三乙胺 (1.03 g; 1.1 当量) 于 10 mL DCE/叔-BuOH 中的溶液。搅拌 1.5 小时后浓缩反应物。分析性 HPLC 分析揭示粗反应物含有 <5% 的异构体 9。自甲醇结晶后获得白色固体形式的所要的产物 8 (2.25 g; 85%)。HPLC 保留时间: 8.169 min. LRMS (M^+): 288.2, 290.1。

以多种其它胺来应用方法 B 可容许多种其它 2-氨基-4-氟-5-三氟甲基咪唑的制备, 其包括但不限于下面概述的这些化合物。

5-(4-氟-5-三氟甲基-咪唑-2-基氨基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.29 (s, 2H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.49 (s, 1H). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 177.0, 161.3, 158.7 (br), 140.7, 132.8, 126.9, 123.7 (q, $J = 268$ Hz), 121.0, 118.7, 111.2 (q, $J = 32$ Hz), 109.6, 36.7; HPLC 保留时间: 5.759

min. LRMS (M+) 329.1, 331.1.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ . 161.1, 157.6 (br), 157.2, 130.3, 123.2, 122.9 (q, $J = 269$ Hz), 114.5, 113.5 (q, $J = 34$ Hz), 112.5, 55.7; HPLC 保留时间: 7.550 min. LRMS (M+) 304.2, 306.1.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-硝基-苯基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.80 (br s, 1H), 7.82 (d, $J = 24$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 23$ Hz, 2H), 8.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 160.7, 158.9 (q, 4.5 Hz), 158.6, 145.7, 142.7, 125.6, 123.3 (q, $J = 269$ Hz), 120.0, 113.8 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 7.720 min. LRMS (M+) 318.3, 320.3.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(3,4-二氯-苯基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.39 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.2, 159.8, 157.6 (q, $J = 5$ Hz), 137.2, 133.2, 130.9, 127.9, 112.6 (q, $J = 270$ Hz), 121.9, 119.5, 115.0 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 8.837 min. LRMS (M+) 342.1, 344.1.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-邻-甲苯基-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.30 (s, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.5, 159.7, 157.8 (q, $J = 4.5$ Hz), 135.4, 131.1, 127.0, 126.3, 124.0, 122.8 (q, $J = 270$ Hz), 113.8 (q, $J = 34$ Hz), 18.3; HPLC 保留时间: 7.663 min. LRMS (M+) 288.1, 290.1.

(3-氯-苯基)-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.11 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 60.4, 159.7, 157.6 (q, $J = 4.5$ Hz), 138.8, 135.1, 124.6, 122.6 (q, $J = 269$ Hz), 120.4, 118.3,

114.7 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 8.301 min. LRMS (M+) 308.1, 310.1.

(4-氯-苯基)-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.56 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.5, 159.7, 157.6 (q, $J = 5$ Hz), 136.2, 129.8, 129.4 122.7 (q, $J = 270$ Hz), 118.6, 114.4 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 8.316 min. LRMS (M+) 308.1, 310.0.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-甲基-对-甲苯基-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.39 (br s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162.4, 159.1, 157.2, 141.3, 137.3, 130.4, 126.4, 123.2 (q, $J = 269$ Hz), 111.7 (q, $J = 34$ Hz), 39.6, 21.4; HPLC 保留时间: 8.708 min. LRMS (M+) 302.2, 304.1.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(3-噁唑-5-基-苯基)-胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.44 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.78 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 161.2, 158.9 (br), 158.4, 152.6, 151.0, 139.8, 130.2, 128.5, 123.6 (q, $J = 269$ Hz), 122.9, 121.2, 120.1, 116.4, 112.3 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 7.374 min. LRMS (M+) 341.2, 343.1.

4-(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基氨基)-苯甲酰胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7.26 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ 168.0, 161.0, 158.9 (br), 158.4, 141.8, 129.6, 129.0, 123.5 (q, $J = 268$ Hz), 119.9, 112.6 (q, $J = 34$ Hz); HPLC 保留时间: 5.605 min. LRMS (M+) 317.1, 319.3.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-甲烷磺酰基-苯基)-胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.15 (s, 3H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H),

7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 11.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 60.9, 158.9 (br), 158.5, 143.9, 135.3, 128.8, 123.4 (q, $J = 269$ Hz), 120.4, 113.3 (q, $J = 34$ Hz), 44.5; HPLC 保留时间: 6.542 min. LRMS (M+) 352.1, 354.1.

4-(4-氯-5-三氟甲基-咪唑-2-基氨基)-苯磺酰胺: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.25 (s, 2H), 7.76 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.1$, 2H), 8.85 (s, 1H), 10.98 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 161.0, 158.9 (br), 158.5, 142.2, 139.2, 127.3, 123.5 (q, $J = 269$ Hz), 120.3, 113.0 (q, $J = 33$ Hz); HPLC 保留时间: 5.983 min. LRMS (M+) 353.2, 355.2.

对于其中胺亲核体是脂族胺或是能充当用于路易斯酸的多齿配位体的芳族胺的那些情况, 需要额外当量数的路易斯酸以使反应能选择性进行。

方法 C: N-(4-氯-5-三氟甲基-咪唑-2-基)-N',N'-二甲基-苯-1,4-二胺: 于 0°C 下向 5-三氟甲基-2,4-二氯咪唑 (500 mg, 2.3 mmol) 于 1:1 DCE/叔-BuOH (20 mL) 中的溶液中加入氯化锌 (5.1 mL 于醚中的 1 M 溶液; 2.2 当量)。一小时后, 加入 N,N-二甲基-1,4-苯二胺 (313 mg; 1 当量), 然后逐滴加入三乙胺 (279 mg; 1.1 当量) 于 5 mL DCE/叔-BuOH 中的溶液。搅拌 24 小时后浓缩反应物。自 25% H_2O /甲醇结晶后获得淡绿色固体形式的产物 (531 mg; 73%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 2.83 (s, 6H), 6.69 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 161.3, 158.8 (br), 158.5 (br), 148.3, 128.2, 123.8 (q, $J = 268$ Hz), 123.0, 113.1, 110.8 (br), 41.0; HPLC 保留时间: 7.901 min. LRMS (M+) 317.3, 319.3.

以多种其它胺来应用方法 C 可容许多种其它 2-氨基-4-氯-5-三氟甲基咪唑的制备, 其包括但不限于下面概述的这些化合物。

(4-氯-5-三氟甲基-咪唑-2-基)-(2-甲氧基-苯基)-胺: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H),

8.57 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.4, 159.3, 157.5 (q, $J = 4.5$ Hz), 148.6, 127.4, 124.1, 122.9 (q, $J = 269$ Hz), 121.1, 119.8, 113.7 (q, $J = 34$ Hz), 110.4, 56.0; HPLC 保留时间: 8.151 min. LRMS (M+) 304.2, 306.2.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-(4-甲基-苄基)-胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 2.23 (s, 3H), 4.46 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 8.57 (2s, 1H), 8.98 (m, 1H); HPLC 保留时间: 8.238 min. LRMS (M+) 302.0, 304.0.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-环己基-胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 1.10 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 1.55 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.55 (2 br s, 1H); HPLC 保留时间: 8.548 min. LRMS (M+) 280.1, 282.1.

(4-氯-5-三氟甲基-嘧啶-2-基)-环己基甲基-胺: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 0.86 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.64 (m, 4H), 3.12 (m, 2H), 8.55 (m, 2H); HPLC 保留时间: 9.039 min. LRMS (M+) 294.1, 296.1.

4-氯-2-嘧啶-1-基-5-三氟甲基-嘧啶: ^1H NMR (CDCl_3-d_6 , 400 MHz) δ 1.60 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 8.36 (s, 1H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz). δ 161.5, 159.1, 157.2 (q, $J = 4.5$ Hz), 123.4 (q, $J = 268$ Hz), 109.8 (q, $J = 34$ Hz), 45.4, 25.9, 24.7; HPLC 保留时间: 8.915 min. LRMS (M+) 266.1, 268.2.

本发明在范围上不局限于本文所描述的特异性实施方案。实际上, 对于本领域的技术人员来说, 从以上描述及其附图中, 除本文所描述的那些外的本发明不同变体形式将变得显而易见。规定这类变体形式落于附加的专利申请范围中。

通过参考, 将本发明所引用的所有专利、申请、公开、试验方法、文献及其它材料以其全文并入本文。