



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 105263923 B

(45)授权公告日 2017.06.23

(21)申请号 201480032083.0

(22)申请日 2014.06.03

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105263923 A

(43)申请公布日 2016.01.20

(30)优先权数据

1350685-2 2013.06.04 SE

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.12.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/061503 2014.06.03

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/195323 EN 2014.12.11

(73)专利权人 阿克图拉姆生命科学股份公司

地址 瑞典索德塔尔杰

(72)发明人 Y. 贝西德斯基 U. 英格夫

K. 保尔森 C. 林德 I. 麦克斯里

J. 马姆博格 A. 帕普奇克海因

P. 阿维森

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉 牟科

(51)Int.Cl.

C07D 403/12(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件

W0 2009/103652 A1, 2009.08.27,

W0 00/25780 A1, 2000.05.11,

W0 2007/053452 A1, 2007.05.10,

审查员 李帅

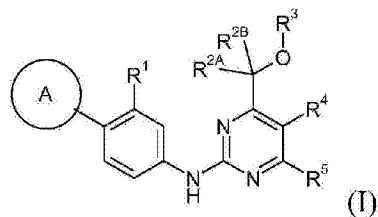
权利要求书4页 说明书78页

(54)发明名称

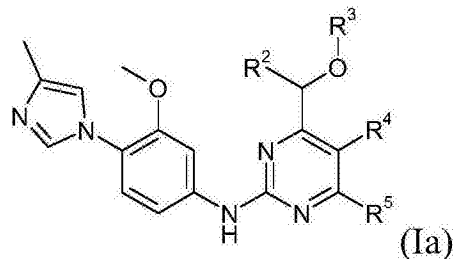
嘧啶化合物及它们作为 γ 分泌酶调节剂的用途

(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物及其药学上可接受的盐。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合、制备这些化合物的方法以及它们作为药物在治疗和/或预防AB相关的疾病中的用途。



1. 式 (Ia) 化合物, 或其药学上可接受的盐



其中:

R^2 为氢或 C_{1-3} -烷基;

R^3 为氟- C_{1-3} -烷基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基, 其中 C_{3-6} -环烷基任选地被一个或多个氟取代基取代;

R^4 为氢或 C_{1-3} -烷基;

R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$ 、 $-OR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$ 、 $-C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B}$ 或氰基- C_{1-6} -烷基;

R^{6A} 为氢、 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基; C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、杂环基、杂环基- C_{1-6} -烷基、苯基或苯基- C_{1-6} -烷基;

或者当 R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$ 时, R^{6A} 与 R^4 一起为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 从而形成含有一个氮原子的 4-至 6-元环;

R^{6B} 为氢或 C_{1-6} -烷基;

或 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成 4-至 6-元饱和杂环, 其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 氟和 C_{1-3} -烷基;

R^7 为 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基;

或者当 R^5 为 OR^7 时, R^7 与 R^4 一起为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$, 从而形成含有一个氧原子的 4-至 6-元环;

R^{8A} 为氢、 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、苯基或苯基- C_{1-6} -烷基; 和

R^{8B} 、 R^{9A} 和 R^{9B} 各自独立地选自: 氢和 C_{1-3} -烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为氢或甲基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 2, 2, 2-三氟乙基或环丙基甲基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为氢或甲基。

5. 权利要求 1-4 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$, 其中 R^{6A} 为甲基或 2-丙基且 R^{6B} 为氢, 或其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环; 或

R^5 为 $-OR^7$, 其中 R^7 为甲基; 或

R^5 为 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$, 其中 R^{8A} 为氢、甲基、三氟甲基或环丙基甲基且 R^{8B} 为氢或甲基; 或

R^5 为氰基甲基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

• 4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺;

- N⁴-甲基-N²-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- 2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)嘧啶-4-基]乙腈;
- N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N^{4,5}-二甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙醇;
- N⁴-异丙基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- (2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇;
- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- 2,2,2-三氟-1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- 2-环丙基-1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇;
- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- 4-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;
- 2-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- 4-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;
- N⁴-苄基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,

2-(三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

- 环丙基(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇;

- 2-(6-((环丙基甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

- 6-((环丙基甲氧基)甲基)-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基嘧啶-2,4-二胺;

- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;

- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

- N⁴-(环丙基甲基)-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

- N⁴-环丙基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

- N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-(氧杂环丁烷-3-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙-2-醇;

- N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-(2-甲氧基乙基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

- 3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)丙腈;

- 4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

- 4-((二甲基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

- 4-(1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

- 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;

- 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丁-2-醇;

- (2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)(苯基)甲醇;

- 2-(6-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

• 4-(环丙基甲氧基)-N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-2-胺;和

• 2-(6-(1-乙氧基-2,2-二氟环丙基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

或任意前述化合物的药学上可接受的盐。

7. 药物组合物,其包含作为活性成分的治疗有效量的权利要求1-6中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

8. 药物组合物,其包含 (i) 根据权利要求1-6中任一项的式 (Ia) 化合物、或其药学上可接受的盐, (ii) 至少一种其它治疗剂、或其药学上可接受的盐,以及 (iii) 药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

9. 根据权利要求8的药物组合物,其中至少一种其它治疗剂选自:乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗炎剂、认知增强剂、记忆增强剂和非典型抗精神病药。

10. 药物组合物,其包含 (i) 权利要求1-6中任一项的式 (Ia) 化合物,或其药学上可接受的盐, (ii) 至少一种选自以下的药物:多奈哌齐、加兰他敏、利斯的明、他克林和美金刚、奥氮平、阿立哌唑、利培酮、喹硫平、氯氮平、齐拉西酮和奥氮平/氟西汀,和 (iii) 药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

11. 权利要求1-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防AB相关的病状的药物中的用途,其中所述病状选自:唐氏综合征、β淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、认知损伤相关的障碍、MCI (“轻度认知障碍”)、阿尔茨海默病、记忆力减退、与阿尔茨海默病相关的注意缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年痴呆、与帕金森病有关的痴呆、进行性核上麻痹和皮质基底变性。

12. 权利要求1-6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防阿尔茨海默病的药物中的用途。

13. 权利要求7的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防AB相关的病状的药物中的用途,其中所述病状选自:唐氏综合征、β淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、认知损伤相关的障碍、MCI (“轻度认知障碍”)、阿尔茨海默病、记忆力减退、与阿尔茨海默病相关的注意缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年痴呆、与帕金森病有关的痴呆、进行性核上麻痹和皮质基底变性。

14. 权利要求7的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防阿尔茨海默病的药物中的用途。

15. 权利要求8-10中任一项的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防AB相关的病状的药物中的用途,其中所述病状选自:唐氏综合征、β淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、认知损伤相关的障碍、MCI (“轻度认知障碍”)、阿尔茨海默病、记忆力减退、与阿尔茨海默病相关的注意缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆、变性起源的痴呆、早老性痴呆、老年痴呆、与帕金森病有关的痴呆、进行性核上麻痹和皮质基底变性。

16. 权利要求8-10中任一项的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防阿尔茨海默病的药物中的用途。

嘧啶化合物及它们作为 γ 分泌酶调节剂的用途

[0001] 本发明涉及嘧啶化合物及其药学上可接受的盐。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物、制备这些化合物的方法以及它们作为药物在治疗和/或预防各种AB相关的疾病中的用途。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病(AD)特殊的主要神经病理学事件是 β -淀粉样肽(AB)在脑实质和脑血管中的沉积。许多遗传、生物化学和体内数据证明了AB在最终导致AD的病理级联中的关键作用。患者通常在他们60多岁或70多岁出现早期症状(通常是记忆力减退)。该疾病的进展伴有渐增的痴呆和AB的沉积增加。同样地,微管相关蛋白tau的高度磷酸化形式在神经元中积累,导致对神经元功能过多的有害影响。关于AB和tau病理学之间的时间关系的现行假说认为:在该疾病的人和动物模型中,AB沉积早于tau的聚集。在上下文中,值得一提的是,介导这一病理学作用的AB确切的分子性质是目前重点研究的主题。最有可能的是,存在一连串的有毒物质,从低量级的AB寡聚体到超分子组合体,例如AB原纤维。

[0003] 该AB肽是I型蛋白APP(AB淀粉样前体蛋白)的完整片段,所述蛋白广泛表达于人组织。AB可见于血浆、脑脊髓液(CSF)和培养细胞的培养基中,并且AB的产生是APP蛋白水解的结果。存在导致AB产生的两种主要的APP裂解,即所谓的 β -和 γ -裂解。产生AB的N-末端的所述 β -裂解经跨膜天冬氨酰蛋白酶BACE1催化。产生所述AB的C末端并随后释放该肽的 γ -裂解受名为 γ -分泌酶的多亚基天冬氨酰蛋白酶的影响。BACE1和 γ -分泌酶在不同位点加工APP,从而形成具有不同长度和异源N-和C-末端的AB肽。本文所描述的发明涵盖了AB全部的N-末端变体。因此,为了简单起见,所有的N-末端变体将涵盖在名称AB中。

[0004] γ -分泌酶的活性导致许多AB肽的释放,例如AB37、AB38、AB39、AB40、AB42和AB43,其中AB40是最常见的。这些肽显示出不同的聚集倾向,且尤其AB42易形成寡聚体和纤维状沉积物。有趣的是,人类遗传学强烈支持AB42作为阿尔茨海默病的发病机制的关键介质的重要作用。事实上,有超过150种不同的导致家族性阿尔茨海默病的突变,其或者导致产生的AB42/40肽的比例增加或者影响AB的内在聚集行为。基于这一认识,AB42已成为治疗干预AD的主要靶点(Beher D, Curr Top Med Chem 2008;8(1):34-7)。但是在 γ -分泌酶活性水平上靶向AB42必须谨慎进行,因为 γ -分泌酶催化许多具有重要生理功能的蛋白的蛋白水解。其中许多底物是Notch受体家族,其信号传导对于许多不同的细胞命运决定(cell fate determination)过程(例如在胚胎发育过程和在成人中)是必要的。因此,在 γ -分泌酶水平降低AB42的策略必须与维持Notch信号传导相容。

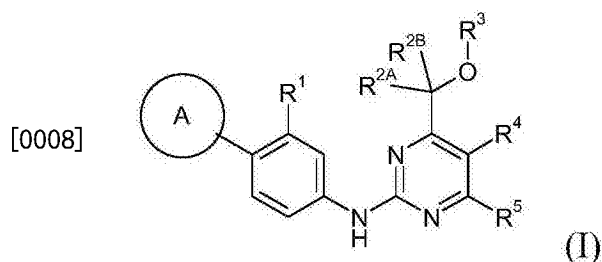
[0005] 已经提出,可能将 γ -分泌酶的干扰与AB42产生的降低结合而不会由于减弱Notch信号传导得到毒副作用。例如,存在这样的报道,其假定 γ -分泌酶的变构调节将AB42产生降低与Notch信号传导维持相结合(Weggen等人Nature 414(6860),212-216(2003); Kounnas等人Neuron 67,769-780(2010); Zettl等人Trends Pharmacol.Sci.31,402-410(2010))。此外,许多干扰 γ -分泌酶和AB产生的化合物在以下文件中提出,例如,W02005/054193、W02005/013985、W02004/073705、W02007/135969、W02007/139149、W02005/115990、

W02008/097538、W02008/099210、W02008/100412、W02007/125364、W02009/020580、W02009/087127、W02009/103652、W02010/053438、W02010/132015、W02010/083141、W02010/052199、W02011/014535、W02011/092272、W02011/086098、W02011/086099和W02012/009309。

[0006] 本发明涉及抑制AB40和AB42产生、提高AB37和AB38水平并维持Notch信号传导的新化合物。因此,这些化合物用于预防和/或治疗,例如,阿尔茨海默病(AD)。相比于已知化合物,所述化合物优选具有改善的药代动力学和药效学性质,例如改善的选择性、口服给药后改进的吸收、改善的首过效应和更快起效,以及降低的副作用,例如没有或最小化Notch信号传导减弱。也优选改善对血脑屏障的通过。

发明内容

[0007] 本发明涉及式(I)化合物



[0009] 其中:

[0010] A为包含至少一个氮原子的5-或6-元杂芳基,其中所述5-或6-元杂芳基任选地被选自以下的一个取代基取代:C₁₋₃-烷基、C₁₋₃-烷氧基和卤素;

[0011] R¹为氢、C₁₋₃-烷氧基、C₁₋₃-烷基、氰基或卤素;

[0012] R^{2A}和R^{2B}各自独立地选自:氢、C₁₋₃-烷基和氟-C₁₋₃-烷基;

[0013] 或者R^{2A}和R^{2B}与它们所连接的碳原子一起形成3-至6-元饱和碳环,其任选地被一个或多个氟取代基取代;

[0014] R³为C₁₋₃-烷基、氟-C₁₋₃-烷基或C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基,其中C₃₋₆-环烷基任选地被一个或多个氟取代基取代;

[0015] R⁴为氢、C₁₋₃-烷基、氟或氯;

[0016] R⁵为-NR^{6A}R^{6B}、-OR⁷、-CH₂OR⁷、-C(R^{8A})(R^{8B})OH、-C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B}或氰基-C₁₋₆-烷基;

[0017] R^{6A}为氢、C₁₋₆-烷基、氟-C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基;C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基、氰基-C₁₋₆-烷基、C₃₋₇-环烷基、C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₆-烷基、苯基或苯基-C₁₋₆-烷基;

[0018] 或者当R⁵为-NR^{6A}R^{6B}时,R^{6A}与R⁴一起为-CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-,从而形成含有一个氮原子的4-至6-元环;

[0019] R^{6B}为氢或C₁₋₆-烷基;

[0020] 或者R^{6A}和R^{6B}与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元饱和杂环,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:氟和C₁₋₃-烷基;

[0021] R⁷为C₁₋₆-烷基、氟-C₁₋₆-烷基或C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基;

[0022] 或者当R⁵为OR⁷时,R⁷与R⁴一起为-CH₂-、-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-CH₂-,从而形成含有

一个氧原子的4-至6-元环；

[0023] R^{8A} 为氢、 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、苯基或苯基- C_{1-6} -烷基；和

[0024] R^{8B} 、 R^{9A} 和 R^{9B} 各自独立地选自：氢和 C_{1-3} -烷基；

[0025] 或其药学上可接受的盐。

[0026] 已经令人惊奇地发现，这些化合物，尤其是当 R^3 、 R^4 和 R^5 取代基相对短时，例如含有2-10，或2-7个原子的取代基，显示出极好的pIC₅₀值。认为，该 R^4 基团改善对AB42的选择性并可用于降低AB42/40肽的比例。所述化合物预期具有改善的血脑通过性，并因此具有改善的药代动力学和动力学性质，例如更快起效和降低的副作用。

[0027] 在本发明的一个实施方案中，A为以下基团：哒嗪基、咪唑基和噁唑基，且任选地被选自以下的一个取代基取代： C_{1-3} -烷基、 C_{1-3} -烷氧基和卤素；

[0028] R^1 为氢或 C_{1-2} -烷氧基；

[0029] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地选自：氢和 C_{1-3} -烷基；

[0030] 或 R^{2A} 和 R^{2B} 与它们所连接的碳原子一起形成3-至6-元饱和碳环，其任选地被一个或多个氟取代基取代；

[0031] R^3 为 C_{1-3} -烷基、氟- C_{1-3} -烷基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基，其中 C_{3-6} -环烷基任选地被一个或多个氟取代基取代；

[0032] R^4 为氢或 C_{1-3} -烷基；

[0033] R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$ 、 $-OR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$ 、 $-C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B}$ 或氰基- C_{1-6} -烷基；

[0034] R^{6A} 为氢、 C_{1-6} -烷基，羟基- C_{1-6} -烷基； C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、杂环基或苯基- C_{1-6} -烷基；

[0035] R^{6B} 为氢或 C_{1-6} -烷基；

[0036] 或 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元饱和杂环；

[0037] R^7 为 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基；

[0038] R^{8A} 为氢、 C_{1-6} -烷基，氟- C_{1-6} -烷基， C_{3-7} -环烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基；和

[0039] R^{8B} 、 R^{9A} 和 R^{9B} 各自独立地选自：氢和 C_{1-3} -烷基；

[0040] 或其药学上可接受的盐。

[0041] 在本发明的一个实施方案中，A为选自以下的5-或6-元杂芳基环：吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基和噻二唑基，其中所述环任选地被一个 C_{1-3} -烷基取代基取代。

[0042] 在另一实施方案中，A选自：吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基和三唑基，且被一个甲基取代基取代。

[0043] 在另一实施方案中，A选自：哒嗪基、咪唑基和噁唑基，且被一个甲基取代基取代。

[0044] 还在另一实施方案中，A为被甲基取代的咪唑基。

[0045] 还在另一实施方案中，A为4-甲基-1H-咪唑-1-基。

[0046] 在本发明的一个实施方案中， R^1 为氢、甲氧基或氰基。

[0047] 在另一实施方案中， R^1 为甲氧基。

[0048] 在本发明的一个实施方案中， R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢或 C_{1-3} -烷基；或 R^{2A} 和 R^{2B} 与它

们所连接的碳原子一起形成环丙基环,其任选地被一个或多个氟取代基取代。

[0049] 在另一实施方案中, R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢或甲基。

[0050] 在本发明的一个实施方案中, R^3 为 C_{1-2} -烷基、氟- C_{2-3} -烷基或 C_{3-4} -环烷基- C_{1-3} -烷基,其中 C_{3-4} -环烷基任选地被一个或多个氟取代基取代。

[0051] 在另一实施方案中, R^3 为甲基、乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1,3-二氟丙-2-基、3,3,3-三氟丙基、环丙基甲基或(3,3-二氟环丁基)甲基。

[0052] 在另一实施方案中, R^3 是2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基。

[0053] 在本发明的一个实施方案中, R^4 为氢或 C_{1-3} -烷基。

[0054] 在另一实施方案中, R^4 为氢或甲基。

[0055] 在另一实施方案中, R^5 是 $-NR^{6A}R^{6B}$,其中 R^{6A} 为甲基或2-丙基且 R^{6B} 为氢,或其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环。

[0056] 在另一实施方案中, R^5 是 $-OR^7$,其中 R^7 是甲基。

[0057] 在另一实施方案中, R^5 是 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$,其中 R^{8A} 为氢、甲基、三氟甲基或环丙基甲基,且 R^{8B} 为氢或甲基。

[0058] 在另一实施方案中, R^5 是氰基甲基。

[0059] 在本发明的优选实施方案中,A选自:哒嗪基、咪唑基和噁唑基,且被一个甲基取代基取代;

[0060] R^1 为氢、甲氧基或氰基;

[0061] R^{2A} 和 R^{2B} 各自独立地为氢或甲基;

[0062] R^3 是2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基;

[0063] R^4 为氢或甲基;和

[0064] R^5 是 $-NR^{6A}R^{6B}$,其中 R^{6A} 是甲基或2-丙基和 R^{6B} 为氢,或其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环;或

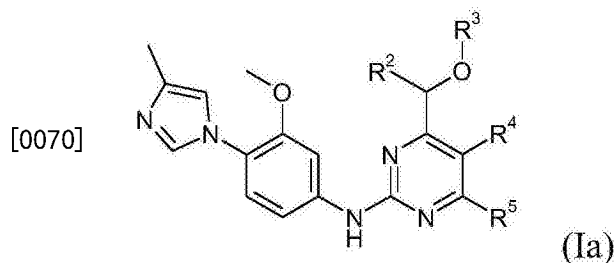
[0065] R^5 是 $-OR^7$,其中 R^7 是甲基;或

[0066] R^5 是 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$,其中 R^{8A} 为氢、甲基、三氟甲基或环丙基甲基且 R^{8B} 为氢或甲基;或

[0067] R^5 是氰基甲基。

[0068] 在本发明的另一优选实施方案中,A是4-甲基-1H-咪唑-1-基且 R^1 是甲氧基。

[0069] 在另一实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物



[0071] 其中:

[0072] R^2 为氢或 C_{1-3} -烷基;

[0073] R^3 为氟- C_{1-3} -烷基或 C_{3-6} -环烷基- C_{1-3} -烷基,其中 C_{3-6} -环烷基任选地被一个或多个氟取代基取代;

- [0074] R^4 为氢或 C_{1-3} -烷基;
- [0075] R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$ 、 $-OR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$ 、 $-C(R^{9A})(R^{9B})-NR^{6A}R^{6B}$ 或氰基- C_{1-6} -烷基;
- [0076] R^{6A} 为氢、 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基、羟基- C_{1-6} -烷基; C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基、氰基- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、杂环基、杂环基- C_{1-6} -烷基、苯基或苯基- C_{1-6} -烷基;
- [0077] 或者当 R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$ 时, R^{6A} 与 R^4 一起为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$,从而形成含有一个氮原子的4-至6-元环;
- [0078] R^{6B} 为氢或 C_{1-6} -烷基;
- [0079] 或 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成4-至6-元饱和杂环,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:氟和 C_{1-3} -烷基;
- [0080] R^7 为 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基或 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基;
- [0081] 或者当 R^5 为 OR^7 时, R^7 与 R^4 一起为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-CH_2-$,从而形成含有一个氧原子的4-至6-元环;
- [0082] R^{8A} 为氢、 C_{1-6} -烷基、氟- C_{1-6} -烷基、 C_{3-7} -环烷基、 C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基、苯基或苯基- C_{1-6} -烷基;和
- [0083] R^{8B} 、 R^{9A} 和 R^{9B} 各自独立地选自:氢和 C_{1-3} -烷基,或其药学上可接受的盐。
- [0084] 在一个实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中 R^2 为氢或甲基。
- [0085] 在一个实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中 R^3 为2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基。
- [0086] 在另一实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中 R^4 为氢或甲基。
- [0087] 在另一实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中:
- [0088] R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$,其中 R^{6A} 为甲基或2-丙基,且 R^{6B} 为氢,或其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环;或
- [0089] R^5 为 $-OR^7$,其中 R^7 为甲基;或
- [0090] R^5 为 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$,其中 R^{8A} 为氢、甲基、三氟甲基或环丙基甲基,且 R^{8B} 为氢或甲基;或
- [0091] R^5 为氰基甲基。
- [0092] 在优选的实施方案中,本发明涉及式(Ia)化合物,其中:
- [0093] R^2 为氢或甲基;
- [0094] R^3 为2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基;
- [0095] R^4 为氢或甲基;和
- [0096] R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$,其中 R^{6A} 为甲基或2-丙基,且 R^{6B} 为氢,或其中 R^{6A} 和 R^{6B} 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷环;或
- [0097] R^5 为 $-OR^7$,其中 R^7 为甲基;或
- [0098] R^5 为 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$,其中 R^{8A} 为氢、甲基、三氟甲基或环丙基甲基,且 R^{8B} 为氢或甲基;或
- [0099] R^5 为氰基甲基。
- [0100] 在另一实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其选自:

- [0101] • 4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺;
- [0102] • N^4 -甲基- N^2 -(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0103] • 2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)嘧啶-4-基]乙腈;
- [0104] • N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 ,5-二甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0105] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0106] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- [0107] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙醇;
- [0108] • N^4 -异丙基- N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0109] • N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;
- [0110] • (2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇;
- [0111] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0112] • 2,2,2-三氟-1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- [0113] • 2-环丙基-1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;
- [0114] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇;
- [0115] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0116] • 4-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;
- [0117] • 2-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0118] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0119] • 2-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;
- [0120] • 4-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,

2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0121] • 4-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0122] • 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0123] • N^4 -异丙基- N^2 -(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0124] • N^2 -(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)- N^4 -甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0125] • N^4 -苄基- N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0126] • 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0127] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0128] • 环丙基(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇;

[0129] • 2-(6-((环丙基甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0130] • 6-((环丙基甲氧基)甲基)- N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -甲基嘧啶-2,4-二胺;

[0131] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;

[0132] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0133] • N^4 -(环丙基甲基)- N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0134] • N^4 -环丙基- N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0135] • N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -(氧杂环丁烷-3-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0136] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙-2-醇;

[0137] • N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -(2-甲氧基乙基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺;

[0138] • 3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)丙腈;

[0139] • 4-((苄基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0140] • 4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0141] • 4-((二甲基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0142] • 4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0143] • 4-(1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺;

[0144] • 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇;

[0145] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丁-2-醇;

[0146] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0147] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0148] • 2-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基丁-2-醇;

[0149] • (2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)(苯基)甲醇;

[0150] • 2-(6-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇;

[0151] • 4-(环丙基甲氧基)-N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-2-胺;和

[0152] • 2-(6-(1-乙氧基-2,2-二氟环丙基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇。

[0153] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0154] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗和/或预防A β 相关的病状。

[0155] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防A β 相关的病状,所述A β 相关的病状选自:唐氏综合征、 β 淀粉样血管病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血、认知损伤相关的障碍、MCI(“轻度认知障碍”)、阿尔茨海默病、记忆力减退、与阿尔茨海默病相关的注意缺陷症状、与阿尔茨海默病相关的神经变性、混合型血管起源的痴呆(dementia of mixed vascular origin)、变性起源的痴呆(dementia of degenerative origin)、早老性痴呆(pre-senile dementia)、老年痴呆(senile dementia)、与帕金森病有关的痴呆、进行性核上麻痹和皮质基底变性(cortical basal degeneration)。

[0156] 在另一实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗 and/或预防阿尔茨海默病。

[0157] 在另一方面,本发明涉及式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and/或预防AB相关的病状的药物中的用途。

[0158] 在另一方面,本发明涉及治疗和/或预防哺乳动物中的AB相关的病状的方法,其包括向所述哺乳动物给药治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0159] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。在一个方面,本发明涉及用于治疗药物组合物。

[0160] 治疗本文所定义的AB-相关病状可以单一疗法施用,或者除了本发明化合物外可包括有效治疗一种或多种本文所提及的疾病病症的常规疗法的联合治疗。这样的常规疗法可包括一种或多种以下药物类型:乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗炎剂、认知和/或记忆增强剂或非典型抗精神病药物。认知增强剂、记忆增强剂和乙酰胆碱酯酶抑制剂包括多奈哌齐(安理申)、加兰他敏(Reminy1或Razadyne)、里斯的明(艾斯能)、他克林(Cognex)和美金刚(钠门达、Axura或Ebixa)。非典型抗精神病药物包括奥氮平(市售为再普乐)、阿立哌唑(市售为Abilify)、利培酮(市售为维思通)、喹硫平(市售为思瑞康)、氯氮平(市售为Clozaril)、齐拉西酮(市售为Geodon)和奥氮平/氟西汀(市售为Symbyax)。

[0161] 这种联合治疗可通过以下方式实现:同时、依次或单独给药的各组分。这种组合产品采用的是本发明的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0162] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含(i)式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,(ii)其他治疗剂,或其药学上可接受的盐,和(iii)药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0163] 在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含(i)式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,(ii)至少一种选自以下的药物:乙酰胆碱酯酶抑制剂、抗炎剂、认知增强剂、记忆增强剂和非典型抗精神病药物,和(iii)药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0164] 在一个方面,本发明涉及药物组合物,其包含(i)式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,(ii)至少一种选自以下的药物:多奈哌齐(安理申)、加兰他敏(Reminy1或Razadyne)、里斯的明(艾斯能)、他克林(Cognex)和美金刚(钠门达、Axura或Ebixa)。非典型抗精神病药物包括奥氮平(市售为再普乐)、阿立哌唑(市售为Abilify)、利培酮(市售为维思通)、喹硫平(市售为思瑞康)、氯氮平(市售为Clozaril)、齐拉西酮(市售为Geodon)和奥氮平/氟西汀(市售为Symbyax),和(iii)药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0165] 其他常规化学疗法或疗法可包括一种或多种以下药物类型:

[0166] (i) 抗抑郁药,例如阿戈美拉汀、阿米替林、阿莫沙平、安非他酮、西酞普兰、氯米帕明、地昔帕明、多塞平、度洛西汀、艾扎索南(elzasonan)、依他普仑、氟伏沙明、氟西汀、吉哌隆、丙米嗪、伊沙匹隆、马普替林、去甲替林、奈法唑酮、帕罗西汀、苯乙肼、普罗替林、雷美尔通、瑞波西汀、罗巴佐坦、舍曲林、西布曲明、thionisoxetine、强内心百乐明(tranlycypromaine)、曲唑酮、曲米帕明和文拉法辛。

[0167] (ii) 非典型抗精神病药物,例如喹硫平。

[0168] (iii) 抗精神病药,例如氨磺必利、阿立哌唑、阿塞那平(asenapine)、benzisoxidil、bifeprunox、卡马西平、氯氮平、氯丙嗪、脱苯扎平(debenzapine)、双丙戊酸钠、度洛西汀、左旋佐匹克隆、氟哌啶醇、伊潘立酮、拉莫三嗪、洛沙平、美索达嗪、奥氮平、帕

潘立酮、哌拉平、奋乃静、吩噻嗪、苯基丁基哌啶、匹莫齐特、丙氯拉嗪、利培酮、舍吡啶、舒必利、舒普罗酮、舒立克隆、疏利达嗪、三氟拉嗪、曲美托嗪、丙戊酸盐、丙戊酸、佐匹克隆、佐替平和齐拉西酮。

[0169] (iv) 抗焦虑药, 例如阿奈螺酮、阿扎哌隆、苯二氮卓类、巴比妥类, 例如阿地唑仑、阿普唑仑、半拉西泮 (balezepam)、苯他西泮、溴西泮、溴替唑仑、丁螺环酮、氯硝西泮、氯拉卓酸、氯氮卓、环丙西泮、地西泮、苯海拉明、艾司唑仑、非诺班、氟硝西泮、氟西泮、麟西泮、劳拉西泮、氯甲西泮、甲丙氨酯、咪达唑仑、硝西泮、奥沙西泮、普拉西泮、夸西泮、瑞氯西泮、曲卡唑酯、曲匹泮、替马西泮、三唑仑、乌达西泮和唑拉西泮。

[0170] (v) 抗惊厥药, 例如卡马西平、氯硝西泮、乙琥胺、非尔氨酯、磷苯妥英、加巴喷丁、拉科酰胺 (lacosamide)、拉莫三嗪 (lamotrigine)、左乙拉西坦、奥卡西平、苯巴比妥、苯妥英、普加巴林 (pregabalin)、卢非酰胺、托吡酯、丙戊酸盐、氨己烯酸 (vigabatrin) 和唑尼沙胺。

[0171] (vi) 阿尔茨海默病治疗剂, 例如多奈哌齐、美金刚、利斯的明、加兰他敏和他克林。

[0172] (vii) 帕金森病治疗剂, 例如司来吉兰、L-多巴、罗匹尼罗 (Requip)、普拉克索、MAOB抑制剂 (例如selegine和雷沙吉兰)、comP抑制剂 (例如托卡朋)、A-2抑制剂、多巴胺再摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂和神经元一氧化氮合酶抑制剂。

[0173] (viii) 偏头痛治疗剂, 例如阿莫曲普坦、金刚烷胺、溴隐亭、布他比妥、卡麦角林、氯醛比林、双氢麦角胺、依来曲普坦、夫罗曲普坦、利舒脲、那拉曲坦、培高利特、pizotiphen、普拉克索、利扎曲普坦、罗匹尼罗、舒马普坦、佐米曲普坦和佐米曲坦 (zomitriptan)。

[0174] (ix) 中风治疗剂, 例如阿昔单抗、激活酶、NXY-059、胞磷胆碱、克罗奈汀、去氨普酶、瑞匹洛坦 (repinotan)、氯吡格雷、依替巴肽、米诺环素和 曲索罗地 (traxoprodil)。

[0175] (x) 尿失禁治疗剂, 例如达非那新 (darifenacin)、黄酮哌酯 (falvoxate)、奥昔布宁、丙哌维林、罗巴佐坦、索非那辛和托特罗定。

[0176] (xi) 神经性疼痛治疗剂, 包括例如利多卡因 (lidocain) 和辣椒辣素, 和抗惊厥药, 例如加巴喷丁和普瑞巴林, 和抗抑郁药, 例如度洛西汀、文拉法辛、阿米替林和氯米帕明 (klomipramine)。

[0177] (xii) 伤害性疼痛治疗剂, 例如扑热息痛; NSAIDs, 例如双氯芬酸、洛索洛芬、萘普生、酮洛芬、布洛芬、萘普酮、美洛昔康和吡罗昔康; 昔布类, 例如塞来考昔、艾托考昔、芦米考昔、罗非考昔、伐地考昔和帕瑞考昔; 和阿片类, 例如吗啡、羟考酮、丁丙诺啡 (buprenorphin) 和曲马多。

[0178] (xiii) 失眠治疗剂, 例如阿戈美拉汀、阿洛巴比妥、阿洛米酮、异戊巴比妥、苯佐他明、仲丁巴比妥、卡普脲、水合氯醛、氯哌啶酮、氯乙双酯、环庚吡奎醇、乙氯维诺、依托咪酯、格鲁米特、哈拉西泮、羟嗪、甲氯喹酮、褪黑激素、甲苯比妥、甲喹酮、咪达氟、尼索氨酯、戊巴比妥、苯巴比妥、丙泊酚、雷美尔通、咯来米特、三氯福司、司可巴比妥、扎来普隆和唑吡坦。

[0179] (xiv) 情绪稳定剂, 包括例如卡马西平、双丙戊酸钠、加巴喷丁、拉莫三嗪、锂剂 (lithium)、奥氮平、喹硫平、丙戊酸盐、丙戊酸和维拉帕米。

[0180] 这些组合产品使用在本申请所述剂量范围内的本发明化合物和在所批准的剂量范围和/或出版文献所述的剂量内的其它药物活性剂。

[0181] 定义

[0182] 本申请所给出的定义旨在阐明在本申请各处所使用的术语。术语“本文”指整个申请。

[0183] 本文单独使用或用作后缀或前缀的术语“C₁₋₆-烷基”旨在包括具有1-6个碳原子的支链和直链饱和脂肪烃基团。C₁₋₆-烷基的实例包括,但不限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。同样地,术语“C₁₋₃-烷基”表示具有1、2或3个碳原子的烷基。

[0184] 本文单独使用或用作后缀或前缀的术语“氟-C₁₋₆-烷基”旨在包括具有至少一个氟取代基且具有1-6个碳原子的支链和直链饱和脂肪烃基团。氟-C₁₋₆-烷基的实例包括,但不限于,氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氟乙基和3-氟丙基。

[0185] 本文单独使用或用作前缀的术语“氰基-C₁₋₆-烷基”是指如上文所定义的C₁₋₆-烷基,其被氰基取代。示例性的氰基-C₁₋₆-烷基包括2-氰基乙基和3-氰基丙基。

[0186] 本文单独使用或用作前缀的术语“羟基-C₁₋₆-烷基”是指如上文所定义的C₁₋₆-烷基,其被至少一个羟基取代。示例性的羟基-C₁₋₆-烷基包括羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基和1-羟基-1-甲基乙基。

[0187] 本文单独使用或用作后缀或前缀的术语“C₁₋₆-烷氧基”是指C₁₋₆-烷基,其通过氧原子连接至该分子的其余部分。C₁₋₆-烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和正己氧基。同样地,术语“C₁₋₃-烷氧基”表示具有1、2或3个碳原子的烷氧基。

[0188] 本文所用术语“C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基”是指如上文定义的C₁₋₆-烷氧基,其连接至上文定义的C₁₋₆-烷基。C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆-烷基的实例包括甲氧基乙基和乙氧基丙基。

[0189] 本文所用的“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0190] 本文所用术语“杂芳基”是指具有5或6个环成员且其中至少一个环成员是氮的单环杂芳环。实例包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基和噻二唑基。

[0191] 本文单独使用或用作后缀或前缀的术语“C₃₋₇-环烷基”表示具有3-7个碳原子的环大小的环状饱和烷基且包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0192] 本文所用术语“C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基”是指C₃₋₇-环烷基,其通过C₁₋₆-烷基连接。C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基的实例包括环丙基甲基、2-环丙基乙基和2-环己基乙基。

[0193] 本文所用术语“杂环基”表示含有3-7个环原子的饱和单环,其中1或2个环原子独立地选自:氮、硫和氧,且其余环原子是碳。如果存在硫原子,则该硫原子可为氧化形式(即, S=O或O=S=O)。杂环基的实例包括,但不限于,哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吗啉基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃1-氧化物和四氢噻喃1,1-二氧化物。

[0194] 本文所用术语“杂环基-C₁₋₆-烷基”是指通过C₁₋₆-烷基连接的杂环基。杂环基-C₁₋₆-烷基的实例包括四氢吡喃-4-基甲基、哌啶-4-基甲基、四氢呋喃-2-基甲基、氧杂环丁烷-3-基甲基、2-(4-吗啉基)甲基和2-(哌嗪-1-基)乙基。

[0195] 本文所用术语“苯基-C₁₋₆-烷基”是指通过C₁₋₆-烷基连接的苯基。苯基-C₁₋₆-烷基的实例包括苯基甲基(苄基)、1-苯基乙基和2-苯基乙基。

[0196] 当 R^{2A} 和 R^{2B} 与它们所连接的碳原子一起形成3-至6-元饱和碳环时,则该环为环丙基环、环丁基环、环戊基环或环己基环。

[0197] 本文所用术语“任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能但不是一定会发生,且该描述包括发生该事件或情况的实例以及不发生该事件或情况的实例。

[0198] 如本文所用,在本文中所使用的“药学上可接受的”指的是这样的化合物、物质、组合物和/或剂型,它们在合理的医学判断范围内适用于与人类组织和动物组织接触,而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症,且与合理的利益/风险比相称。

[0199] 本文所用的短语“保护基”是指临时的取代基,其保护具有潜在反应性的官能团,使之不发生不期望的化学转化。这些保护基的实例包括羧酸的酯、醇的硅烷基醚以及醛和酮相应的缩醛和缩酮。已对保护基化学领域进行了综述(参见,例如Jarowicki, K.; Kocienski, P. *Perkin Trans.1*, 2001, issue 18, 第2109页)。

[0200] 本文所用的“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的形式,其中所述母体化合物通过制备其酸加成盐或碱加成盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性残基(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱加成盐或有机盐;等。该药学上可接受的盐包括所形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐,例如从无毒的无机酸或有机酸制备。这些常规的无毒盐包括从无机酸(例如盐酸)衍生的那些盐。

[0201] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法,从含有碱性或酸性基团的母体化合物来合成。通常,这些盐可通过以下方法进行制备:将游离酸形式或游离碱形式的这些化合物与化学计量的合适的碱或酸在水或有机溶剂或二者的混合物中反应;通常,可使用非水介质,例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。

[0202] 本发明的多种化合物可以特定的几何异构形式或立体异构形式存在。本发明考虑所有这些化合物,包括互变异构体、R和S对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物,这些都涵盖在本发明的范围内。额外的不对称碳原子可存在于取代基(例如烷基)中。所有这些异构体及它们的混合物都旨在包括在本发明中。本文所述化合物可具有不对称中心。可将含有不对称取代原子的本发明化合物分离成光学活性形式或外消旋形式。如何制备光学活性形式是本领域众所周知的,例如通过拆分外消旋形式,或通过从具有光学活性的起始原料合成。如果需要,外消旋物质的分离可通过本领域已知的方法来实现。所有手性形式、立体异构物形式和外消旋形式都旨在包括在本发明中,除非具体指定了特定的立体化学或异构形式。

[0203] 本文所使用的“互变异构体”指由于氢原子迁移形成的平衡存在的其它结构异构体。例如酮-烯醇互变异构,其中所得到的化合物具有酮和不饱和醇的性质。

[0204] 本发明化合物和药学上可接受的盐还包括其水合物和溶剂合物。

[0205] 本说明书中所述的化合物和盐可以是同位素标记的化合物(或“放射性标记的”)。在该实例中,一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中常见原子质量或质量数(即天然存在)的原子代替。可包括在本发明中的合适的同位素的实例包括 ^2H (也写作“D”,表示氘)、 ^3H (也写作“T”,表示氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。所用的放射性核素将取决于所述放射性标记的衍生物的具体应用。例如,就体外受体标记和竞争测定而言,结合有 ^3H 或 ^{14}C 的化合物通常是最有用的。就放射性成像应用而言, ^{11}C 或 ^{18}F 通常是最有用的。在一些实施方案中,所述放射性核素是

^3H 。在一些实施方案中,所述放射性核素是 ^{14}C 。在一些实施方案中,所述放射性核素是 ^{11}C 。且在一些实施方案中,所述放射性核素是 ^{18}F 。

[0206] 本发明化合物可通过口服、胃肠外、口腔、阴道、直肠、吸入、吹入、舌下、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、鞘内、脑室内和注射到关节内进行给药。

[0207] 给药的最佳剂量和频率将取决于所治疗的具体病症及其严重性;具体患者的年龄、性别、体型大小和体重、膳食和一般身体健康状况;该患者可能摄入的其他药物;给药途径;制剂;和医生和其他本领域技术人员已知的各种其他因素。

[0208] 化合物的给药量随所治疗的患者而变化,并且化合物的给药量为每天约100ng/kg体重至100mg/kg体重。例如,剂量可由本领域技术人员根据本申请所公开的内容和本领域的知识来容易地确定。因此,本领域技术人员可容易地确定组合物中化合物和任选的添加剂、载剂和/或载体的量,也可容易地确定在本发明的方法中待给药的量。

[0209] 对于由本发明化合物制备药物组合物,惰性的药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、可分散颗粒剂、胶囊剂、扁胶囊剂和栓剂。

[0210] 固体载体可以是一种或多种物质,其也可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂或片剂崩解剂;其也可以是包囊物质。

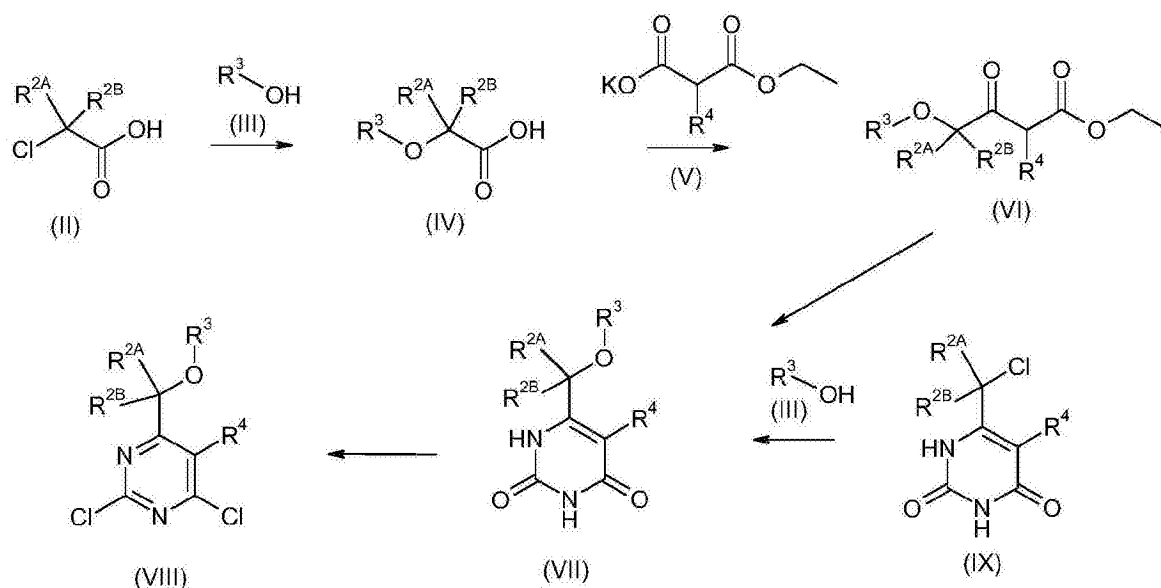
[0211] 化合物的制备

[0212] 本发明化合物可通过下述方法以游离碱或其药学上可接受的盐制备。对这些方法的以下描述,应理解,在适当的情况下,将引入适当的保护基,并随后以有机合成领域技术人员容易知晓的方式从各反应物和中间体中脱除。使用该保护基的常规操作以及适当保护基的实例例如描述在Protective Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene, P.G.M Wutz, 第3版, Wiley-Interscience, New York, 1999。必要时,可改变反应操作步骤(例如引入取代基)的顺序。

[0213] 本发明化合物可根据反应式1-8合成。

[0214] 反应式1. 二氯嘧啶中间体的合成

[0215]



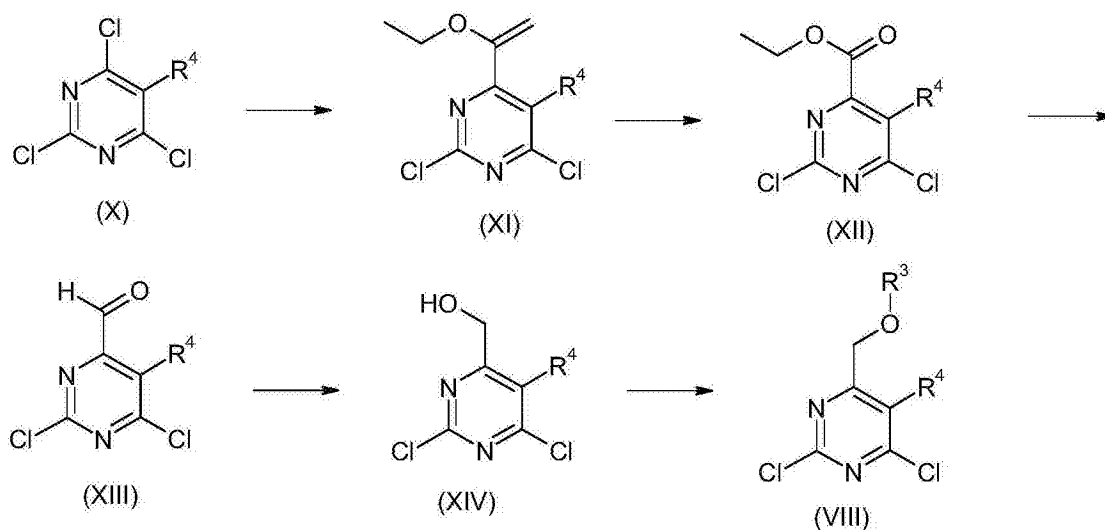
[0216] 将式(II)化合物与式(III)的醇在碱(例如氢氧化钠)的存在下,于溶剂(例如THF)中

反应,得到式(IV)化合物。该反应在20℃至100℃的温度进行。将该式(IV)化合物与式(V)化合物在例如二(1H-咪唑-1-基)甲酮、氯化镁和三乙胺的存在下,于溶剂(例如乙腈)中反应,得到式(VI)化合物。然后将化合物(VI)在尿素或者硫脲的存在下环化,然后用例如溴乙酸处理,得到式(VII)化合物。该环化反应在100℃-170℃的温度范围内进行。然后将式(VII)化合物用氯化剂(例如三氯氧磷)处理,任选地在4-二甲基苯胺的存在下,在50℃-150℃的温度范围进行,得到式(VIII)化合物。

[0217] 或者,当 R^{2A} 和 R^{2B} 各为H时,式(IX)化合物可用式(III)的醇,在碱(例如碳酸铯)的存在下,于溶剂(例如DMF)中,在50℃-150℃的温度范围内处理,得到式(VII)化合物。

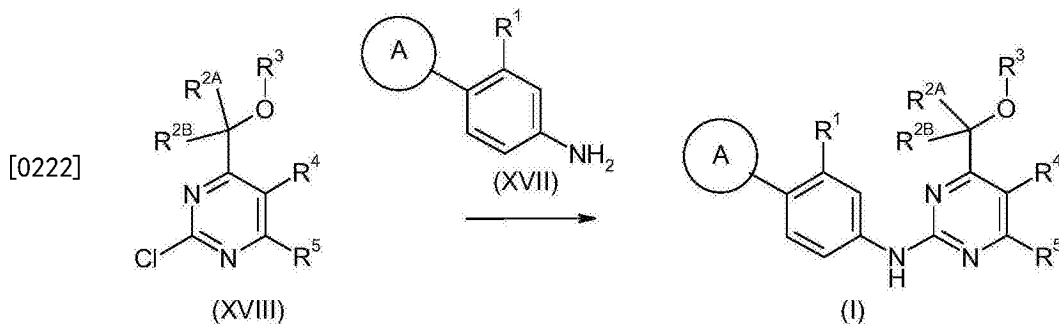
[0218] 反应式2. 二氯嘧啶中间体的合成(另一路线; $R^{2A}=R^{2B}=H$)

[0219]



[0220] 当 R^{2A} 和 R^{2B} 各为H时,式(I)化合物还可按反应式2所示进行制备。将式(X)化合物与有机金属乙氧基乙烯基化合物(例如乙氧基乙烯基三丁基锡),在Stille条件下,在催化剂(例如[双(三苯基膦)]二氯化钯(II))的存在下反应,得到式(XI)化合物。然后将式(XI)化合物使用例如高碘酸钠和高锰酸盐,于溶剂混合物(例如二噁烷和水)中氧化裂解成式(XII)化合物,然后经式(XIII)化合物,以两步还原成式(XIV)化合物。在第一步中所用的条件的实例是DIBAL-H,于溶剂混合物(例如己烷和DCM)中,在-80℃至0℃的温度范围,且在第二步中所用的条件的实例是硼氢化钠,于溶剂(例如乙醇)中,任选地在酸(例如乙酸)的存在下,在0℃-50℃的温度范围内。然后将式(XIV)化合物与醇 R^3OH 在Mitsunobu条件下,使用例如三丁基膦和(偶氮二羰基)二哌啶,于溶剂(例如DCM)中,在0℃至-50℃的温度范围内反应,或与式 R^3X 的烷基卤化物,在碱(例如氢氧化钠)的存在下反应,得到式(VIII)化合物,其中 R^{2A} 和 R^{2B} 各为氢。或者,可将式(XIV)化合物转化成其相应的磺酰基氧基化合物,例如通过与甲磺酰氯,在碱(例如二异丙基乙胺)的存在下,在-50℃至室温的温度反应,然后与醇 R^3OH ,在碱(例如氢氧化钠)的存在下,任选地在相转移催化剂(例如四丁基硫酸铵)的存在下,且于溶剂(例如苯)中反应,得到式(VIII)化合物。

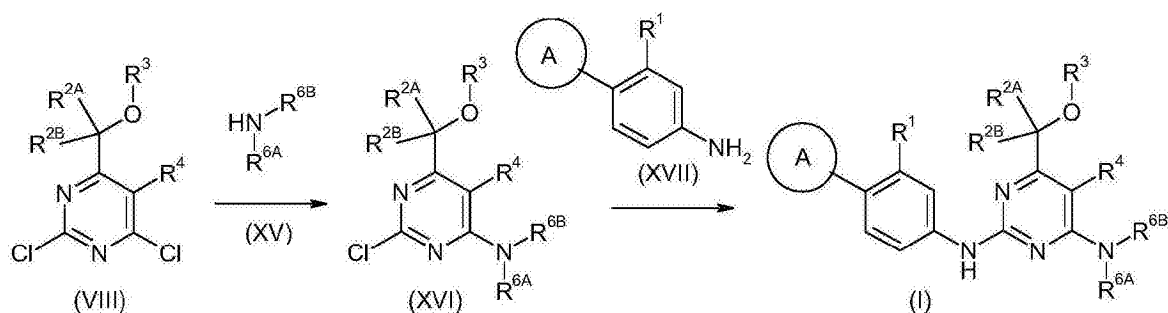
[0221] 反应式3. 式(I)化合物的合成。



[0223] 式 (XVIII) 化合物 (其中存在适当的 R^5 基团) 可与式 (XVII) 化合物在 Buchwald-Hartwig 条件下反应, 得到式 (I) 化合物。在这一反应中所用的试剂的实例是作为催化剂的乙酸铯, 作为配体的 2-(二环己基膦) 联苯, 作为碱的碳酸铯和作为溶剂的二噁烷。

[0224] 反应式 4. 式 (I) 化合物 (其中 R^5 为 $-NR^{6A}R^{6B}$) 的合成。

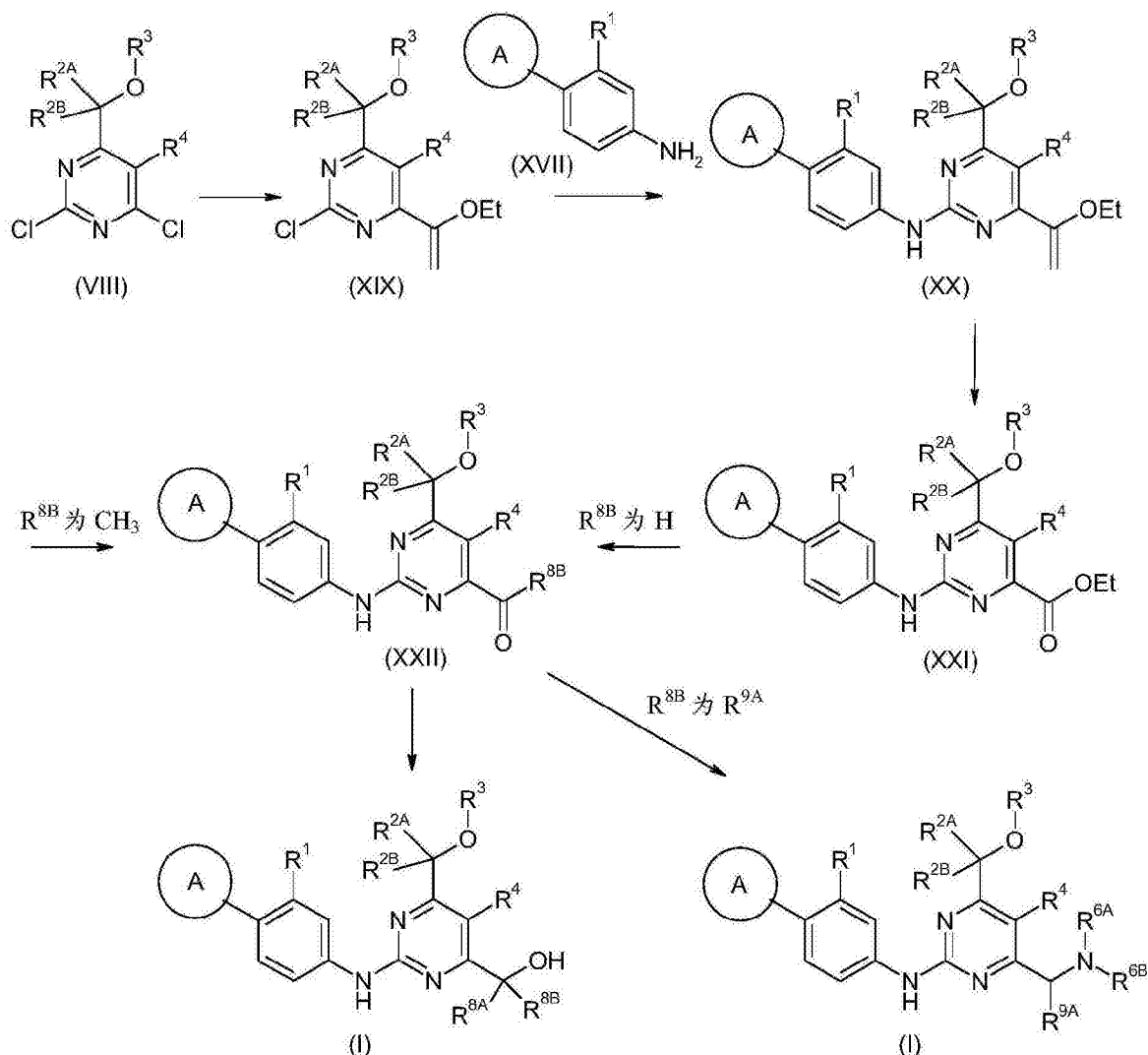
[0225]



[0226] 将式 (VIII) 化合物与式 (XV) 的胺, 任选地在碱 (例如甲醇钠或三乙胺) 的存在下反应, 得到式 (XVI) 化合物。这一反应在溶剂 (例如乙腈或 DMF) 中, 在 -10°C 至 100°C 的温度范围内进行。然后将式 (XVI) 化合物与式 (XVII) 化合物在 Buchwald-Hartwig 条件下反应, 得到式 (I) 化合物, 其中 R^5 是 $-NR^{6A}R^{6B}$ 。在 Buchwald-Hartwig 反应中所用的试剂的实例是作为催化剂的乙酸铯, 作为配体的 2-(二环己基膦) 联苯, 作为碱的碳酸铯和作为溶剂的二噁烷。

[0227] 反应式 5. 式 (I) 化合物 (其中 R^5 是 $-C(R^{8A})(R^{8B})OH$ 或 $-CH(R^{9A})-NR^{6A}R^{6B}$) 的合成。

[0228]



[0229] 将式 (VIII) 化合物与有机金属乙氧基乙烯基化合物 (例如乙氧基乙烯基三丁基锡) 在Stille条件下反应,得到式 (XIX) 化合物。然后将式 (XIX) 化合物与式 (XVII) 化合物在Buchwald-Hartwig条件下反应,得到式 (XX) 化合物。可将该式 (XX) 化合物在酸性条件下水解成式 (XXI) 化合物 (其中R^{8B}是甲基),在酸 (例如盐酸) 的存在下,在溶剂 (例如水和二噁烷) 中,且在20℃至100℃的温度范围进行。或者,式 (XX) 化合物可在例如高碘酸钠和高锰酸钾的存在下,在溶剂 (例如水和二噁烷) 中氧化裂解,得到式 (XXI) 化合物。然后将式 (XXI) 化合物,在合适的还原剂 (例如DIBAL-H) 的存在下,在溶剂 (例如己烷和二氯甲烷) 中,在-78℃至20℃的温度范围内转化成式 (XXII) 化合物 (其中R^{8B}为氢)。

[0230] 式 (XXII) 化合物通过以下反应转化成式 (I) 化合物 (其中R⁵为-C(R^{8A})(R^{8B})):其与有机金属试剂 (例如格氏试剂R^{8A}MgCl或R^{8A}MgBr),任 选地在添加剂 (例如氯化锂) 的存在下,在醚溶剂 (例如THF、二噁烷或乙醚) 中,且在-78℃至30℃的温度范围反应。

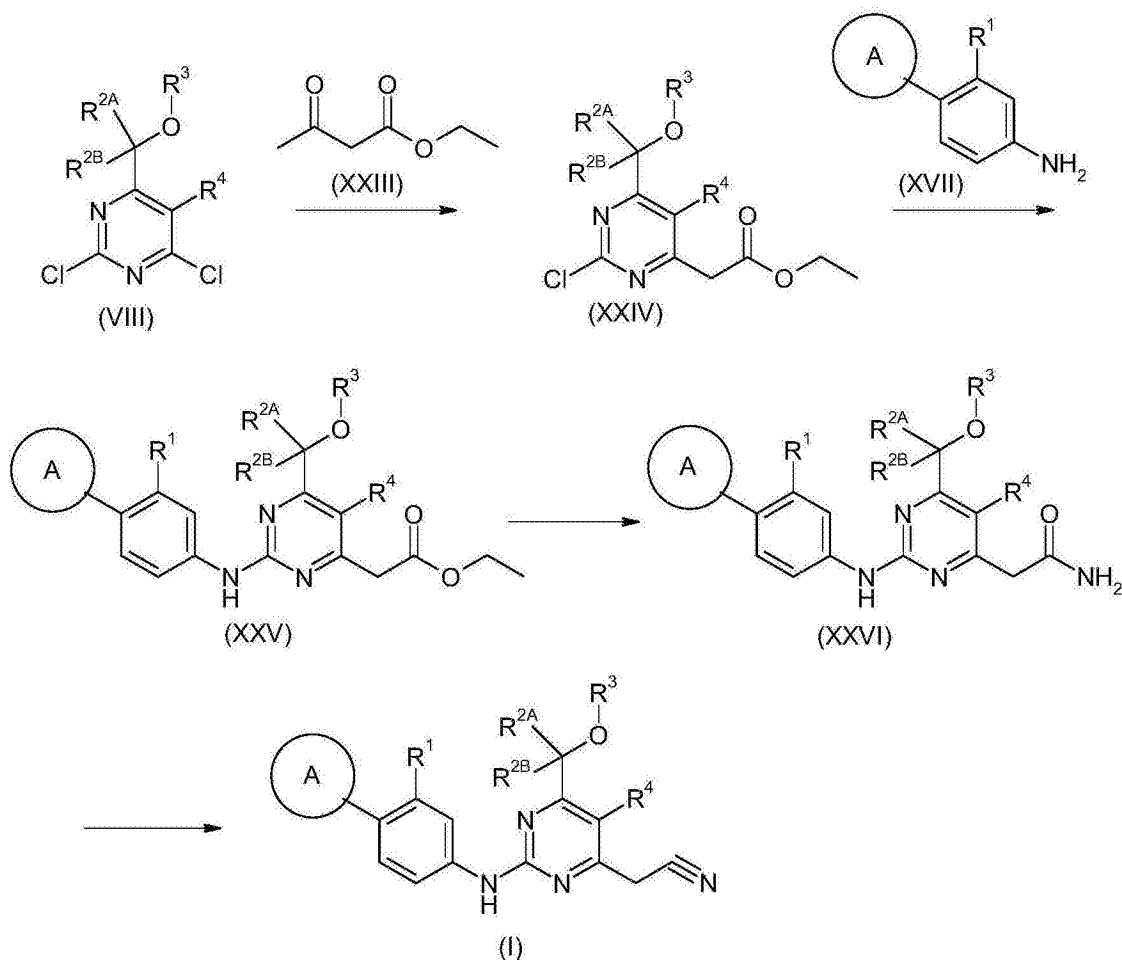
[0231] 或者,式 (XXII) 化合物在合适的还原剂 (例如DIBAL-H) 的存在下,在溶剂 (例如己烷和二氯甲烷) 中,以-78℃至20℃的温度范围,转化成式 (I) 化合物 (其中R^{8A}为氢)。

[0232] 式 (XXII) 化合物通过还原胺化反应,使用合适的胺 (R^{6A})(R^{6B})NH和还原剂 (例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠),任选地在酸 (例如柠檬酸或乙酸) 的存在下转化成式

(I) 化合物。

[0233] 反应式6. 式(I) 化合物(其中R⁵是氰基甲基)的合成。

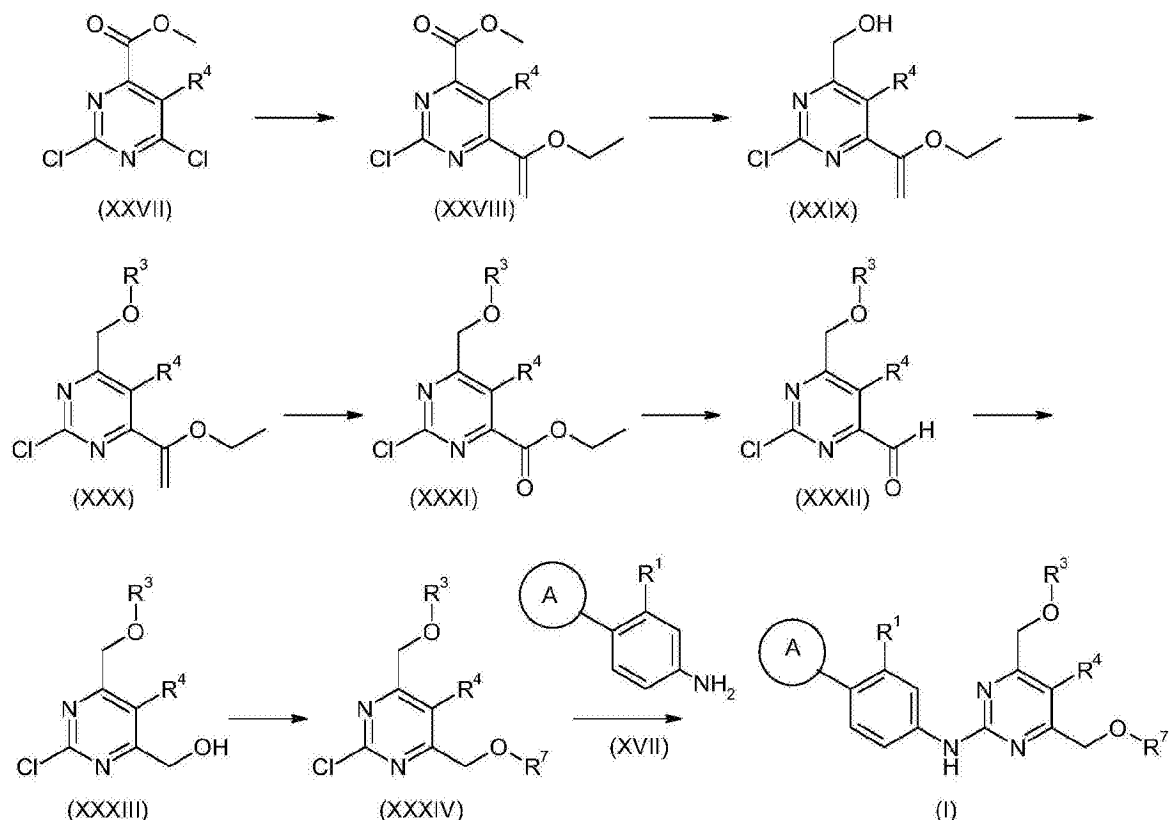
[0234]



[0235] 式(VIII) 化合物可通过与式(XXIII) 化合物的钠盐反应,转化成式(XXIV) 化合物,其可在碱(例如氢化钠)的存在下,于溶剂(例如THF)中,且在-20℃至25℃的温度范围内形成。与式(VIII) 的反应是在溶剂(例如甲苯)中,在20℃至150℃的温度范围内进行的。式(XXIV) 化合物可与式(XVII) 化合物在 Buchwald-Hartwig条件下反应,得到式(XXV) 化合物,其可使用例如氢氧化铵,在催化量的氰化钾的存在下转化成式(XXVI) 化合物。可将式(XXVI) 化合物使用例如三氯氧磷,任选地在二甲基苯胺的存在下脱水成式(I) 化合物(其中R⁵为氰基甲基)。

[0236] 反应式7. 目标化合物I (其中R⁵=-CH₂OR⁷)的合成。

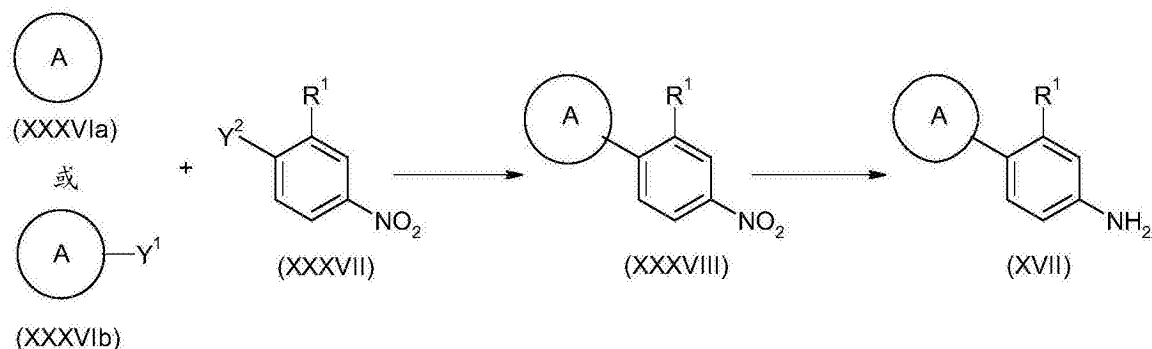
[0237]



[0238] 式 (XXVII) 化合物可转化成式 (XXVIII) 化合物, 其使用与式 (X) 化合物转化成式 (XI) 化合物相同的方法 (反应式 2)。然后可将所述式 (XXVIII) 化合物使用还原剂 (例如 DIBAL-H), 在溶剂 (例如己烷和二氯甲烷) 中, 在 -78℃ 至 20℃ 的温度范围内转化成式 (XXIX) 化合物。可将式 (XXIX) 化合物转化成式 (XXX) 化合物, 其使用上述转化式 (XIV) 化合物成式 (VIII) 化合物的方法。式 (XXX) 化合物经式 (XXXI) 和 (XXXII) 化合物向式 (XXXII) 化合物的进一步转化可使用式 (XI) 化合物经式 (XII) 和 (XIII) 化合物转化成式 (XIV) 化合物所描述的方法。式 (XXXIII) 化合物可通过与化合物 R⁷OH 或 R⁷X (其中 X 为离去基, 例如氯、溴、碘或磺酰基氧基) 的反应, 使用转化式 (XIV) 化合物成式 (VIII) 化合物所述的条件, 转化成式 (XXXIV) 化合物。将式 (XXXIV) 化合物与式 (XVII) 化合物反应, 使用 Buchwald-Hartwig 的条件, 得到式 (I) 化合物 (其中 R⁵ 为 -CH₂OR⁷)。

[0239] 反应式 8. 式 (XVII) 中间体化合物的合成。

[0240]



[0241] 如果环 A 是通过氮原子连接至苯环, 那么将式 (XXXVIa) 的杂芳基化合物与式

(XXXVII) 化合物反应, 其中 Y^2 是氟、氯或溴, 得到式 (XXXVIII) 化合物。该反应是在碱 (例如碳酸钾或氢氧化钠) 的存在下, 在溶剂 (例如乙腈、DMSO 或 DMF) 中, 在约 20°C 至 150°C 的温度范围内进行。或者, 该反应可用例如碘化亚铜 (I) 催化。

[0242] 如果环A是通过碳原子连接至苯环, 那么将式 (XXXVIb) 的杂芳基化合物 (其中 Y^1 是例如三烷基锡、硼酸或硼酸酯) 与式 (XXXVII) 化合物 (其中 Y^2 是氯、溴、碘或三氟甲磺酸) 反应, 得到式 (XXXVIII) 化合物。这个反应是在Stille或Suzuki条件下, 在例如钯催化剂、配体和碱的存在下进行的。

[0243] 或者, 所述杂环A还可在苯环上形成。例如, 式 (XXXVII) 化合物 (其中 Y^2 是 $-C(O)CH_2Br$) 可在多个步骤中转化形成适当取代的噁唑环。

[0244] 可使用标准条件, 例如用钯/炭催化氢化, 将式 (XXXVIII) 化合物转化成式 (XVII) 化合物。

[0245] 一般方法

[0246] NMR波谱记录在配有适当配置的探针的400MHz或500MHz NMR波谱仪上。除非另外提及, 否则波谱在室温记录。化学位移以ppm参照TMS (0.00ppm) 的低场和高场给出。使用以下参考信号传导: TMS δ 0.00, 或DMSO- d_6 的剩余溶剂信号传导 δ 2.50, CD₃OD的剩余溶剂信号传导 δ 3.30, 丙酮- d_6 的剩余溶剂信号传导2.04或CDCl₃的剩余溶剂信号传导 δ 7.27 (除非 另外提及)。共振多重性表示为s、d、t、q、m、br和app, 分别指的是单峰、双峰、三重峰、四重峰、多重峰、宽峰和表观峰。

[0247] 制备型或分析型高效液相色谱 (HPLC) 在反相 (RP) 柱上进行。使用例如流动相A (0.1%甲酸在MilliQ H₂O中或0.1%NH₃在MilliQ H₂O中或10mM NH₄OAc和5%CH₃CN在MilliQ H₂O中) 和流动相B (CH₃OH或CH₃CN) 得到线性梯度。质谱仪 (MS) 分析以正和/或负离子模式进行, 使用电喷雾电离 (ESI+/-)、大气压光电离 (APPI+/-) 和/或大气压化学电离 (APCI+/-)。

[0248] 气相色谱 (GC) 是在装配有质谱仪 (MS) 或火焰离子化检测器 (FID) 的GC上进行的。所述MS离子源可以是电子轰击 (EI) 或为化学电离 (CI, 反应物气体甲烷)。

[0249] 超临界流体色谱法 (SFC) 在正相 (straight phase) 柱上进行。使用流动相A (CO₂) 和例如流动相B (任选地含有DEA的MeOH、EtOH或IPA) 得到均一液流 (isocratic flow)。

[0250] 该化合物已使用CambridgeSoft MedChem ELN v2.1, 即reaxys (reaxys.com) 上的命名工具进行命名或该化合物是根据IUPAC约定进行命名。

[0251] 缩写

[0252]	Aq.	含水的
[0253]	DCE	二氯乙烷
[0254]	DCM	二氯甲烷
[0255]	DMA	二甲基乙酰胺
[0256]	DMF	二甲基甲酰胺
[0257]	EtOAc	乙酸乙酯
[0258]	MeOH	甲醇
[0259]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0260]	rt	室温
[0261]	Sat.	饱和的

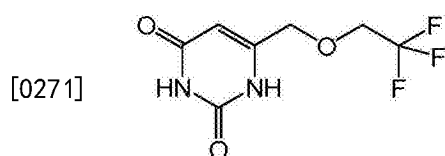
- [0262] (s) 固体
 [0263] TFA 三氟乙酸
 [0264] THF 四氢呋喃
 [0265] TMS 四甲基硅烷
 [0266] 起始原料的制备
 [0267] 合成实施例的起始原料是市售可得的或通过文献中所述的标准方法制备。

实施例

[0268] 在本说明书中所述的化合物在以下实施例中进行进一步说明。这些实施例仅以说明而非限制性的方式给出。

[0269] 中间体1

[0270] 6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

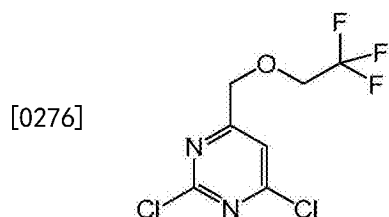


[0272] 将6-(氯甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1g,6.23mmol)、2,2,2-三氟乙醇(2.235mL, 31.14mmol)和碳酸铯(6.09g,18.68mmol)在二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在100℃微波炉中加热30min。将该混合物过滤并将挥发物真空除去。将残余物用稀HCl(pH 4.5)处理并冷却至0℃。将得到的结晶通过过滤收集并在通风橱中干燥,得到标题化合物,0.92g(66%)。

[0273] MS(APCI⁻) m/z 223 (M-H)⁻. ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δppm 4.18(q, 2H) 4.36(s, 2H) 5.49(s, 1H) 10.93(br.s., 1H) 11.03(br.s., 1H)。

[0274] 中间体2

[0275] 2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶



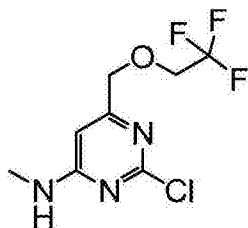
[0277] 在氮气下,将(二甲基氨基)苯(0.990mL,7.81mmol)加至三氯氧磷(10.40mL, 111.54mmol),同时搅拌。加入6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5g,11.15mmol)并将该混合物在110℃加热,直至其变为均一(大约10-15min)。将该溶液冷却至室温并将其小心地倾倒至冰冷水中。放热反应结束后,将该混合物用二氯甲烷萃取两次。将有机相分离,用硫酸钠干燥,然后经硅胶垫过滤并真空浓缩,得到标题产物,2.67g(92%)。

[0278] MS(APCI⁺) m/z 261 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 4.03(q, 2H) 4.77(s, 2H) 7.51(t, 1H)。

[0279] 中间体3

[0280] 2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺

[0281]



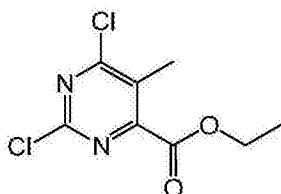
[0282] 将甲胺溶液(0.382mL的33%无水乙醇溶液,3.06mmol)加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(200mg,0.77mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌30分钟。将该溶剂真空除去,并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,135mg,(69%)。

[0283] MS (ES⁺) m/z 256 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 3.01 (br.s., 3H) 3.97 (q, 2H) 4.59 (br.s., 2H) 6.43 (s, 1H)。

[0284] 中间体4

[0285] 2,6-二氯-5-甲基嘧啶-4-甲酸乙酯

[0286]



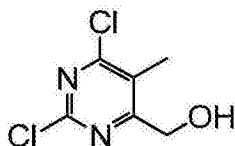
[0287] 将高碘酸钠(2.111g,9.87mmol)混悬于水(20mL)中并超声,直到得到澄清溶液。加入溶于1,4-二噁烷(40mL)的2,4-二氯-6-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲基嘧啶(1.15g,4.93mmol),然后加入高锰酸钾(0.117g,0.74mmol)。将该混合物在室温搅拌2h。将该混合物过滤。将该滤液用碳酸氢钠和氯化钠的饱和溶液稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将有机相用硫酸钠干燥,经硅胶垫过滤并真空浓缩。使用0-30%梯度的乙酸乙酯的庚烷溶液的硅胶柱色谱,得到标题产物,0.67g(58%)。

[0288] MS (APCI⁺) m/z 235 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) :δppm 4.47 (q, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.43 (t, 3H)。

[0289] 中间体5

[0290] (2,6-二氯-5-甲基嘧啶-4-基) 甲醇

[0291]

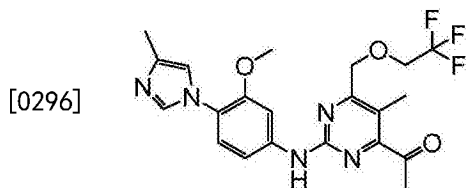


[0292] 在0℃,向2,6-二氯-5-甲基嘧啶-4-甲醛(0.325g,1.70mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(0.032g,0.85mmol)。将该混合物搅拌10分钟。加入乙酸(4滴)并将挥发物真空除去。将残余物用10%甲醇在氯仿中的溶液(10mL)处理。将该浆液经硅胶垫过滤。将该滤液浓缩并用硅胶柱色谱纯化,其使用0-4%梯度的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,得到标题产物,0.23g(71%)。

[0293] MS (APCI⁺) m/z 193 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) :δppm 2.25 (s, 3H), 3.86 (br.s., 1H), 4.72 (s, 2H)。

[0294] 中间体6

[0295] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮

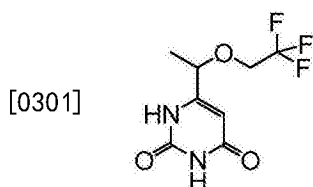


[0297] 将4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺(52mg,0.11mmol)在二噁烷(4mL)、水(0.5mL)和浓盐酸(0.028mL,0.33mmol)中的溶液在40℃加热35min。加入碳酸氢钠(40mg)和水(2mL)。将挥发物真空除去,将残余物与二噁烷共蒸发,得到标题化合物。

[0298] MS (APCI⁺) m/z 450 (M+H)⁺。

[0299] 中间体7

[0300] 6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

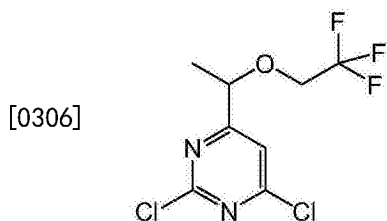


[0302] 将3-氧代-4-(2,2,2-三氟乙氧基)戊酸乙酯(3.29g,13.58mmol)和脲(0.816g,13.58mmol)的混合物在160℃氮气下加热10h。加入碳酸钾(3.8g)在水(30mL)中的溶液并将该混合物用MTBE(20mL)萃取。将水相酸化至pH 2并用MTBE(20mL)萃取。将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到标题产物,1.35g(42%)。

[0303] MS (APCI⁺) m/z 239 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 1.37 (d, 3H) 4.10 (q, 2H) 4.32 (q, 1H) 5.45 (s, 1H)。

[0304] 中间体8

[0305] 2,4-二氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶



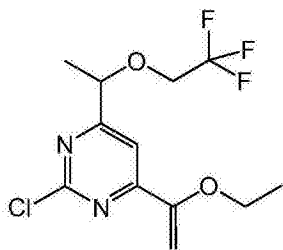
[0307] 将(二甲基氨基)苯(0.503mL,3.97mmol)在氮气下加至搅拌的三氯氧磷(5.28mL,56.68mmol)中,然后加入6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.35g,5.67mmol)。将该混合物在110℃加热30min。将该混合物冷却并倒入冰中并将水相用二氯甲烷萃取两次。将有机相用硫酸钠干燥,经硅胶短垫过滤并真空浓缩,得到标题化合物,0.5g(32%)。

[0308] MS (APCI⁺) m/z 275 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.56 (d, 3H) 3.83-3.98 (m, 2H) 4.63 (q, 1H) 7.50 (s, 1H)。

[0309] 中间体9

[0310] 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶

[0311]



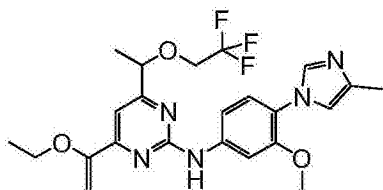
[0312] 在氮气下,将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(0.466mL,1.38mmol)加至2,4-二氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶(0.379g,1.38mmol)和双(三苯基磷)氯化钯(0.019g,0.03mmol)在二甲基甲酰胺(8mL)中的脱气溶液中。将该混合物在80℃加热1.5h,然后冷却并倾倒入氟化钾(2g)在水(40mL)中的溶液中。将该混合物用MTBE(2x50mL)萃取,将有机相用水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥和真空浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷洗脱,得到标题产物,350mg(82%)。

[0313] MS(APCI⁺) m/z 311 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 1.45(t,3H) 1.55(d,3H) 3.86(q,2H) 3.98(q,2H) 4.59(d,1H) 4.63(q,1H) 5.74(d,1H) 7.73(s,1H)。

[0314] 中间体10

[0315] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-2-胺

[0316]



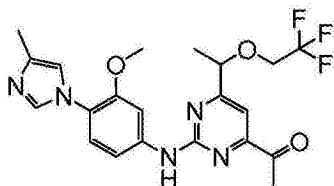
[0317] 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶(0.35g,1.13mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(0.275g,1.35mmol)、乙酸钯(II)(0.038g,0.17mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(0.059g,0.17mmol)、碳酸铯(0.734g,2.25mmol)和二噁烷(4mL)在小瓶中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该反应混合物在120℃微波照射下加热2.5h,冷却并经硅胶垫过滤。将该垫用10%甲醇在乙酸乙酯中洗脱。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化,其使用0-10%梯度的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液,得到标题产物,0.38mg(70%)。

[0318] MS(APCI⁺) m/z 478.4 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 1.47(t,3H) 1.57(d,3H) 2.32(s,3H) 3.83(m,1H) 3.89(s,1H) 3.91(m,1H) 3.98(q,2H) 4.50(d,1H) 4.55(q,1H) 5.60(d,1H) 6.90(s,1H) 7.04(dd,1H) 7.18(d,1H) 7.28(d,1H) 7.44(s,1H) 7.66(d,1H) 7.90(d,1H)。

[0319] 中间体11

[0320] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙酮

[0321]



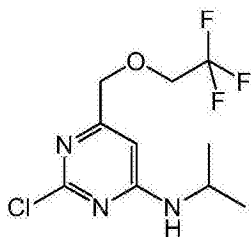
[0322] 将浓盐酸 (0.202mL, 2.39mmol) 加至 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-2-胺 (0.38g, 0.80mmol) 在二噁烷 (30mL) 和水 (3mL) 中的溶液中。将该溶液在 40℃ 加热 0.5h, 冷却并用碳酸氢钠 (1g) 中和。加入盐水 (5mL) 并将水相用乙酸乙酯 (2x10mL) 萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化, 使用 0-4% 梯度的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 得到标题化合物, 330mg (92%)。

[0323] MS (APCI⁺) m/z 450 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.57 (d, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.71 (s, 3H) 3.87-3.95 (m, 2H) 3.90 (s, 3H) 4.60 (q, 1H) 6.90 (s, 1H) 7.13 (dd, 1H) 7.22 (d, 1H) 7.47 (s, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.79 (d, 1H)。

[0324] 中间体12

[0325] 2-氯-N-异丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺

[0326]



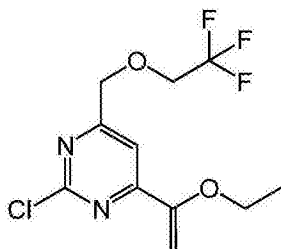
[0327] 将异丙胺 (0.102mL, 1.20mmol) 在甲醇 (2mL) 中的溶液滴加至 2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (104mg, 0.40mmol) 在乙腈 (2.0mL) 中的冰冷溶液中。将该反应混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 63mg (56%)。

[0328] MS (ES⁺) m/z 284 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.21-1.34 (m, 7H), 3.98 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.42 (br. s., 1H)。

[0329] 中间体13

[0330] 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶

[0331]



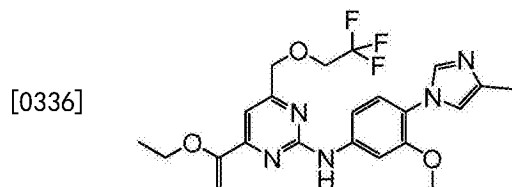
[0332] 将 2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (7g, 26.82mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (9.51mL, 28.16mmol) 和双(三苯基磷)氯化钯 (0.376g, 0.54mmol) 在二甲基甲酰胺 (200mL) 中的脱气溶液在 100℃ 氩气下加热 1.5h。将该混合物倾倒入氟化钾 (20g) 在水 250mL 中的溶液中, 并将该混合物用 MTBE (300mL) 萃取。将有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并经硅胶垫过滤。将残余物从庚烷 (50mL) 中结晶, 得到标题化合物 (4.0g)。将该母液真空浓缩并用硅胶柱色谱纯化, 其使用 0-15% 梯度的乙酸乙酯/庚烷作为洗脱液, 得到额外量的标

题化合物 (2.9g), 总共得到 6.45g (81%)。

[0333] MS (APCI⁺) m/z 297.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (t, 3H) 3.98 (q, 2H) 4.01 (q, 2H) 4.60 (d, 1H) 4.76 (s, 2H) 5.73 (d, 1H) 7.73 (s, 1H)。

[0334] 中间体14

[0335] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

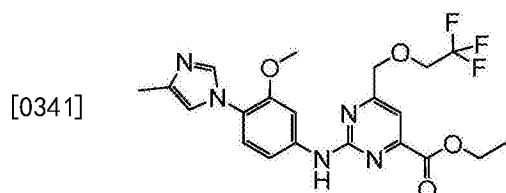


[0337] 将含有 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (0.29g, 0.98mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (0.397g, 1.96mmol)、碳酸铯 (0.637g, 1.96mmol)、乙酸铯 (II) (0.033g, 0.15mmol)、2-(二环己基膦基)联苯 (0.051g, 0.15mmol) 和二噁烷 (14mL) 的小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该混合物用 120℃ 微波照射加热 1.5h。将挥发物真空除去, 并将该残余物用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。将该溶液经硅胶短垫过滤, 将该垫用乙酸乙酯和 10% 甲醇在乙酸乙酯中的溶液洗涤。将该溶剂真空除去, 并将该残余物用柱色谱纯化, 使用 0-5% 梯度的甲醇/二氯甲烷, 得到标题化合物, 418mg (92%)。

[0338] MS (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm: 1.46 (t, 3H) 2.31 (d, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.99 (m, 4H) 4.50 (d, 1H) 4.69 (s, 2H) 5.59 (d, 1H) 6.88 (d, 1H) 7.03 (dd, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.31 (s, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.82 (d, 1H)。

[0339] 中间体15

[0340] 2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯

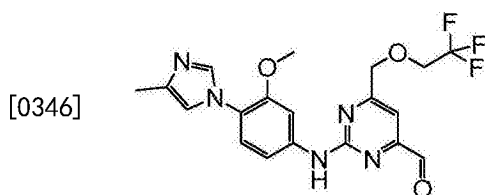


[0342] 在室温, 向高碘酸钠 (1.200g, 5.61mmol) 和 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺 (1.3g, 2.81mmol) 在水 (30mL) 和 1,4-二噁烷 (60mL) 的混合物中的溶液中分批加入高锰酸钾 (0.066g, 0.42mmol), 每批 10-15mg, 间隔 5-8min。将该混合物过滤, 将该沉淀物用二噁烷和乙酸乙酯洗涤。将碳酸氢钠和氯化钠加至该滤液中, 将有机相分离, 并将水相进一步用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物在硅胶柱上分离, 使用 0-5% 梯度的甲醇/二氯甲烷作为洗脱液, 得到标题产物, 0.96g (74%)。

[0343] MS (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (t, 3H) 2.31 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.03 (q, 2H) 4.49 (q, 2H) 4.75 (s, 2H) 6.89 (s, 1H) 7.03 (dd, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.92 (br.s., 1H)。

[0344] 中间体16

[0345] 2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛

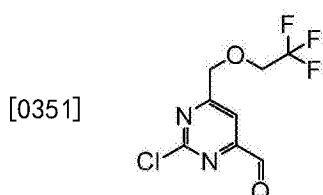


[0347] 在-78℃氮气下,向2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯(0.49g,1.05mmol)在无水二氯甲烷(25mL)中的溶液中加入二异丁基氢化铝(2.63mL,1M己烷溶液,2.63mmol),持续10min。将该混合物在-78℃搅拌1h。加入二异丁基氢化铝溶液(2.8mL)并将该混合物搅拌10min。将该混合物用甲醇淬灭并将其温热至室温。加入水(5mL),将该浆液搅拌20min并经硅藻土垫过滤。将该垫用10%甲醇在二氯甲烷中的溶液洗涤。将有机相分离并将水相用10%甲醇在二氯甲烷中的溶液萃取。将该合并的有机萃取物用硫酸钠干燥和真空浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用0-5%梯度的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物,318mg(72%)。

[0348] MS (APCI⁺) m/z 422 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.32 (s, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.03 (q, 2H) 4.76 (s, 2H) 6.90 (s, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.23 (d, 1H) 7.44 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.74 (d, 1H) 9.95 (s, 1H)。

[0349] 中间体17

[0350] 2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛

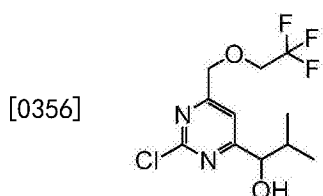


[0352] 在-78℃氮气下,将二异丁基氢化铝(1.21mL,1M己烷溶液,1.22mmol)滴加至2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯(242mg,0.81mmol)在无水二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将该混合物在-78℃搅拌1h。加入二异丁基氢化铝溶液(1mL)并将该混合物搅拌15分钟。将该混合物用甲醇淬灭并将其达到室温。加入水(10mL)和二氯甲烷,将该水相pH通过加入乙酸调整至6。将该混合物经硅胶垫和碳酸氢钠过滤。将该水相用5%甲醇在二氯甲烷中的溶液(3x 10mL)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩,得到标题产物,216mg(100%)。

[0353] MS (APCI⁺) m/z 255 (M+H)⁺。

[0354] 中间体18

[0355] 1-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇

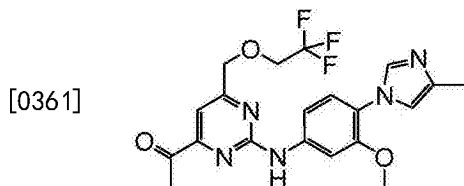


[0357] 在-30℃,将异丙基氯化镁(0.601mL,2M溶液,1.20mmol)滴加至2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(180mg,0.71mmol)在乙醚(10mL)中的溶液中。将该混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭,然后用乙酸乙酯(x2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,得到标题化合物,25mg(12%)。

[0358] MS (APCI⁺) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 0.82 (d, 3H) 1.05 (d, 3H) 2.14 (m, 1H) 3.08 (d, 1H) 4.02 (q, 2H) 4.57 (t, 1H) 4.77 (s, 2H) 7.46 (s, 1H)。

[0359] 中间体19

[0360] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮

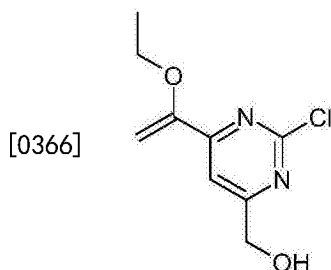


[0362] 向4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺(0.418g,0.90mmol)在二噁烷(60mL)中的溶液中加入水(3mL)和浓盐酸(0.228mL,2.71mmol)。将该溶液在60℃加热15min。将该混合物用过量的碳酸氢钠处理并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩,得到标题产物,其为固体390mg(99%)。

[0363] MS (ES⁺) m/z 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.36 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.03 (q, 2H) 4.75 (s, 2H) 6.92 (s, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.24 (d, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.51 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.78-7.82 (m, 1H)。

[0364] 中间体20

[0365] (2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲醇



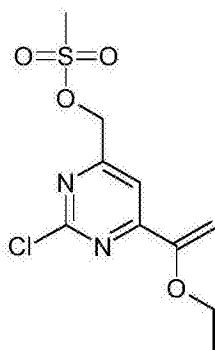
[0367] 将2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-甲酸甲酯(3.5g,14.4mmol)通过小心加热溶于MeOH(35mL)、DMF(24.50mL)和水(3.5mL)中。将该混合物在冰浴上冷却并分小批次(每5分钟大约50mg)加入硼氢化钠(1.47g,38.9mmol),保持温度低于5℃。3.5h后,加入乙酸(3.96mL,69.23mmol)。蒸发MeOH并将水加入。将该混合物用二异丙醚(3x50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将该产物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的EtOAc/庚烷洗脱,得到标题化合物,其为固体1.8g(58%)。

[0368] MS (ES⁺) m/z 215 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (t, 3H) 3.98 (q, 2H) 4.59 (d, 1H) 4.79 (s, 2H) 5.74 (d, 1H) 7.60 (s, 1H)。

[0369] 中间体21

[0370] 甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯

[0371]



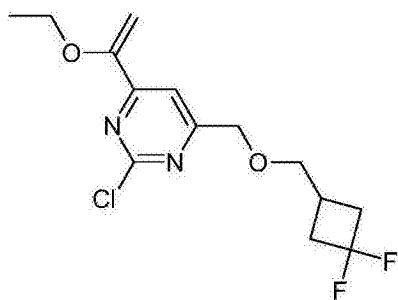
[0372] 将甲磺酰氯(0.369mL, 4.73mmol)加至(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲醇(846mg, 3.94mmol)在含有N,N-二异丙基乙胺(1.0mL, 5.91mmol)的DCM(8mL)中的冰冷溶液中。将该混合物在0℃搅拌10min。加入DCM(30mL)并将该混合物用水(5mL)洗涤。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并蒸发溶剂,得到标题化合物甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯(1249mg, 定量)。

[0373] MS (ES⁺) m/z 293 [M+H]⁺。

[0374] 中间体22

[0375] 2-氯-4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶

[0376]



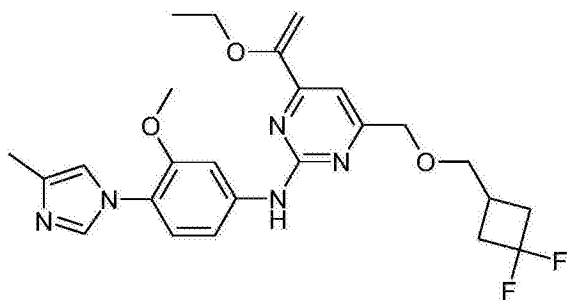
[0377] 向甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯(0.5g, 1.71mmol)在苯(8mL)中的溶液中加入(3,3-二氟环丁基)甲醇(0.313g, 2.56mmol)、氢氧化钠(水溶液, 5M, 0.512mL, 2.56mmol)和四丁基硫酸氢铵(0.058g, 0.17mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌72h。将该混合物用乙醚萃取。将有机相用50%盐水洗涤,用硫酸镁干燥并蒸发溶剂,得到484mg粗产品。加入使用同一方法不同批次合成的123mg的材料。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的EtOAc/庚烷洗脱,得到标题化合物,其为胶状物(0.110g, 20%)。

[0378] MS (ES⁺) m/z 215 [M+H]⁺。 ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (t, 3H) 2.41-2.55 (m, 3H) 2.64-2.76 (m, 2H) 3.63 (d, 2H) 3.94-4.01 (m, 2H) 4.59 (d, 1H) 4.61 (s, 2H) 5.73 (d, 1H) 7.72 (s, 1H)。

[0379] 中间体23

[0380] 4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺

[0381]



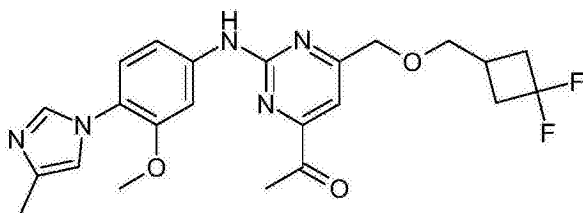
[0382] 在120℃氩气下,将2-氯-4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶(0.048g,0.15mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(0.031g,0.15mmol)、碳酸铯(0.098g,0.30mmol)、乙酸钡(II)(5mg,0.02mmol)和(2-联苯基)二环己基膦(8mg,0.02mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶过滤并用EtOAc洗脱。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物(0.019g,26.0%)。

[0383] MS (ES⁺) m/z 215 [M+H]⁺。

[0384] 中间体24

[0385] 1-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮

[0386]



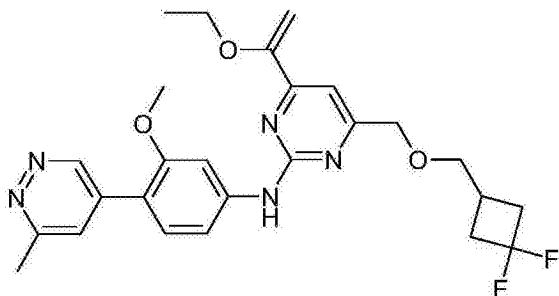
[0387] 向4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(17mg,0.04mmol)在二噁烷(3mL)中的溶液中加入水(0.2mL)和HCl(9μL,0.11mmol)。将该混合物在50℃搅拌20分钟。蒸发溶剂并将该残余物分配于碳酸氢钠水溶液 and DCM 之间。蒸发有机相,得到标题化合物(16mg,100%)。

[0388] MS (ES⁺) m/z 458 [M+H]⁺。

[0389] 中间体25

[0390] 4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)嘧啶-2-胺

[0391]



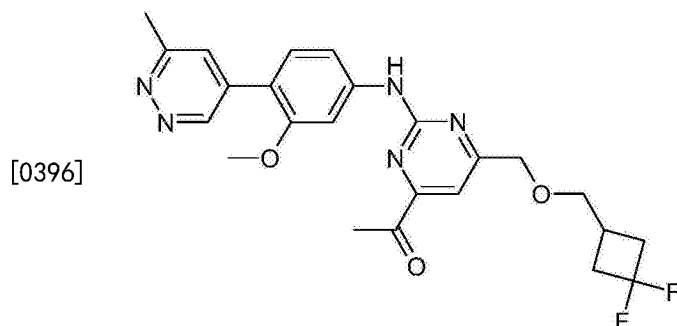
[0392] 在120℃氩气下,将2-氯-4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶(0.068g,0.21mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯胺(0.046g,0.21mmol)、碳酸铯(0.139g,0.43mmol)、乙酸钡(II)(7mg,0.03mmol)和(2-联苯基)二环己基膦(0.011g,

0.03mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波反应器中加热90min。将该混合物经一小段硅胶填料过滤并用10%MeOH的EtOAc溶液洗脱。蒸发溶剂,得到标题化合物 (0.109g, 定量)。

[0393] MS (ES⁺) m/z 498 [M+H]⁺。

[0394] 中间体26

[0395] 1-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基氨基)哒嗪-4-基)乙酮

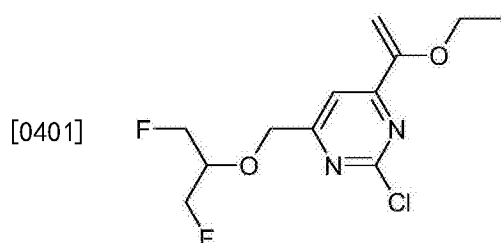


[0397] 向4-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)哒嗪-2-胺 (104mg, 0.21mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液中加入水 (1mL) 和HCl (浓溶液, 0.052mL, 0.63mmol)。将该混合物在50℃搅拌20分钟。蒸发该溶剂并加入50%饱和碳酸氢钠水溶液。将该混合物用DCM萃取。将有机相在分相器上分离并蒸发得到标题化合物 (94mg, 95%)。

[0398] MS (ES⁺) m/z 470 [M+H]⁺。

[0399] 中间体27

[0400] 2-氯-4-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)哒嗪



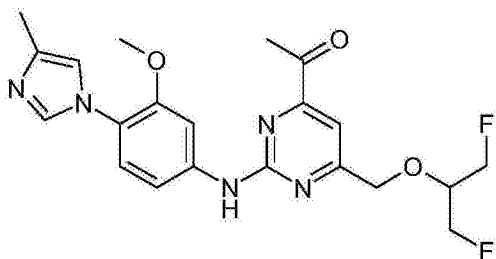
[0402] 向甲磺酸 (2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)哒嗪-4-基) 甲基酯 (0.50g, 1.71mmol) 在苯 (10mL) 中的溶液中加入1,3-二氟-2-丙醇 (0.246g, 2.56mmol)。加入氢氧化钠 (5M (水溶液), 0.512mL, 2.56mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (0.058g, 0.17mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌过夜。将该混合物经掺有硫酸镁的一小段硅胶填料过滤。将该过滤填料用EtOAc洗脱并将溶剂蒸发。将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体 (0.054g, 11%)。

[0403] MS (ES⁺) m/z 293 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.45 (t, 3H) 3.91-4.05 (m, 3H) 4.54-4.59 (m, 3H) 4.66-4.70 (m, 2H) 4.80 (s, 2H) 5.72 (d, 1H) 7.78 (s, 1H)。

[0404] 中间体28

[0405] 1-(6-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)哒嗪-4-基)乙酮

[0406]



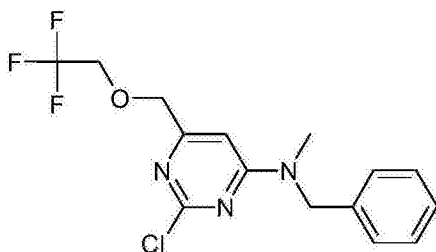
[0407] 向4-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(47mg,0.10mmol)在二噁烷(7.5mL)中的溶液中加入水(0.5mL)和HCl(浓溶液,0.025mL,0.31mmol)。将该混合物在50℃搅拌20分钟。蒸发该溶剂。加入碳酸氢钠溶液(50%饱和)并将该混合物用DCM萃取。将有机相在分相器上分离并蒸发,得到标题化合物(34mg,77%)。

[0408] MS (ES⁺) m/z 432 [M+H]⁺。

[0409] 中间体29

[0410] N-苄基-2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺

[0411]



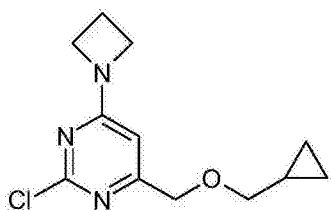
[0412] 向2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(200mg,0.77mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入苄基甲胺(0.296mL,2.30mmol)。将该反应在室温搅拌30分钟。蒸发该溶剂。将该混合物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物(194mg,73%)。

[0413] MS (ES⁺) m/z 346 [M+H]⁺。

[0414] 中间体30

[0415] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)嘧啶

[0416]



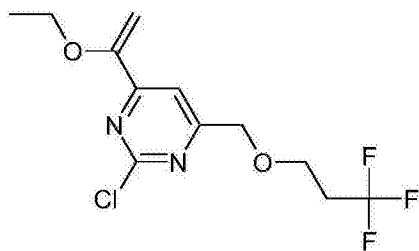
[0417] 向氮杂环丁烷(93mg,0.99mmol)和甲醇钠(30重量%的甲醇溶液,0.135mL,0.73mmol)在乙腈(6mL)中的混合物中加入2,4-二氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)嘧啶(77mg,0.33mmol)。将该反应在室温搅拌30分钟。将该混合物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物(44mg,53%)。

[0418] MS (ES⁺) m/z 254 [M+H]⁺。

[0419] 中间体31

[0420] 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶

[0421]



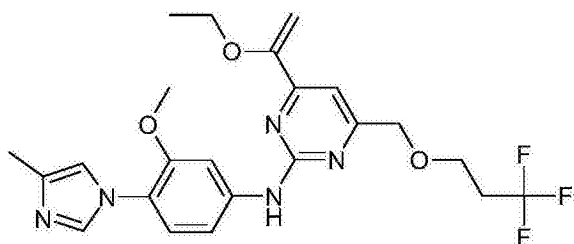
[0422] 向甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯(0.452g, 1.54mmol)在苯(7mL)中的溶液中加入3,3,3-三氟丙-1-醇(0.264g, 2.32mmol)、氢氧化钠(5M, 0.463mL, 2.32mmol)和四丁基硫酸氢铵(0.052g, 0.15mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌过夜。将该混合物经一小段顶部有硫酸镁的硅胶填料过滤。将该过滤器用EtOAc洗涤。将该混合物用制备型HPLC纯化, 得到2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶(0.055g 11%)。

[0423] MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺。

[0424] 中间体32

[0425] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0426]



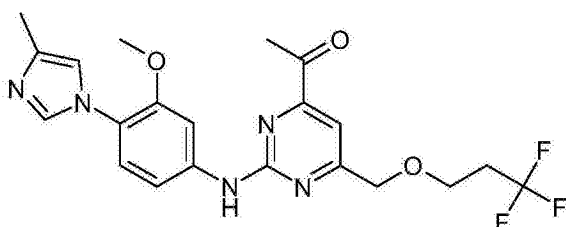
[0427] 在120℃氩气下, 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶(89mg, 0.29mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(58mg, 0.29mmol)、碳酸铯(187mg, 0.57mmol)、乙酸铯(II)(10mg, 0.04mmol)和(2-联苯基)二环己基膦(15mg, 0.04mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物通过一小段硅胶填料, 将其用EtOAc洗脱。将残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 93mg (68%)。

[0428] MS (ES⁺) m/z 478 [M+H]⁺。

[0429] 中间体33

[0430] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮

[0431]



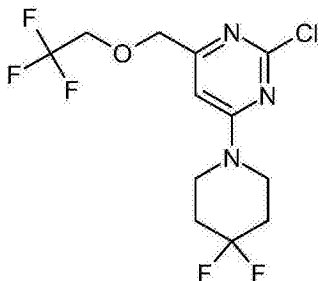
[0432] 向4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-2-胺(93mg, 0.19mmol)在二噁烷(13.5mL)中的溶液中加入水(0.9mL)和HCl(0.048mL, 0.58mmol)。将该混合物在50℃搅拌20分钟。蒸发该溶剂。加入碳酸

氢钠(水溶液,50%饱和)并将该混合物用DCM萃取。将有机相在分相器上分离并蒸发,得到标题化合物,其为胶状物,85mg(97%)。

[0433] MS (ES⁺) m/z 450 [M+H]⁺。

[0434] 中间体34

[0435] 2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶



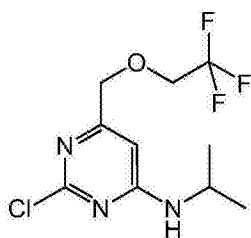
[0436]

[0437] 向2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(0.120g,0.46mmol)在乙腈(2mL)中的冰冷溶液中加入4,4-二氟哌啶(0.217g,1.38mmol)和甲醇钠(30重量%的甲醇溶液,0.188mL,1.01mmol)在MeOH(2mL)中的溶液。将该反应在0℃搅拌2小时。加入水和DMF并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物(0.110g,69%)。

[0438] MS (ES⁺) m/z 346 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.01-2.12 (m, 4H) 3.84 (br.s., 4H) 3.98 (q, 2H) 4.60 (s, 2H) 6.65 (s, 1H)。

[0439] 中间体35

[0440] 2-氯-N-异丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺



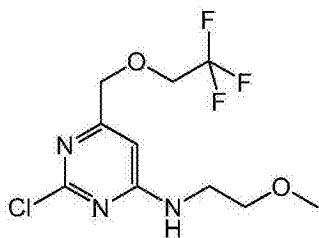
[0441]

[0442] 将异丙胺(0.10mL,1.20mmol)在MeOH(2mL)中的溶液滴加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(104mg,0.40mmol)在乙腈(2mL)中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,63mg(56%)。

[0443] MS (ES⁺) m/z 284 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ1.21-1.34 (m, 7H), 3.98 (q, J=8.51Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.42 (br.s., 1H)。

[0444] 中间体36

[0445] 2-氯-N-(2-甲氧基乙基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺



[0446]

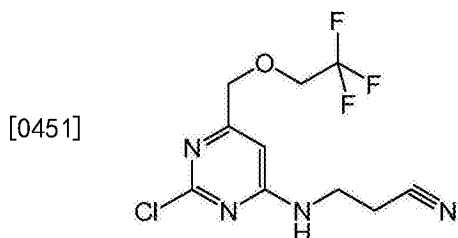
[0447] 将2-甲氧基乙胺(59μl,0.69mmol)在MeOH(2mL)中的溶液滴加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(66mg,0.25mmol)在乙腈(2mL)中的冰冷溶液中。将该反应在室

温搅拌过夜。将该反应混合物真空浓缩并将该粗产物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,43mg (57%)。

[0448] MS (ES⁺) m/z 300 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 3.40 (s, 3H) 3.48-3.75 (m, 4H) 3.97 (q, 2H) 4.62 (s, 2H) 6.47 (br. s., 1H)。

[0449] 中间体37

[0450] 3-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)丙腈

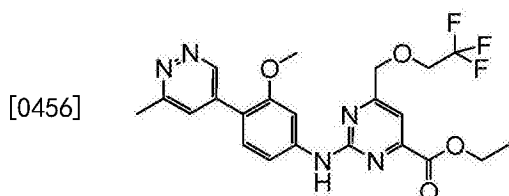


[0452] 将3-氨基丙腈延胡索酸盐 (147mg, 0.74mmol) 和甲醇钠 (1.1mL, 0.54mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液滴加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (64mg, 0.25mmol) 在乙腈 (2mL) 中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物加热至50℃, 持续20h。将该反应混合物真空浓缩并将该粗产物分配于EtOAc和1M NaOH之间。将有机层真空浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,29mg (40%)。

[0453] MS (ES⁺) m/z 295 (M+H)⁺. NMR: ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.78 (t, 2H) 3.78 (d, 2H) 3.98 (q, 2H) 4.60 (s, 2H) 5.44 (br. s., 1H) 6.53 (s, 1H)。

[0454] 中间体38

[0455] 2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯



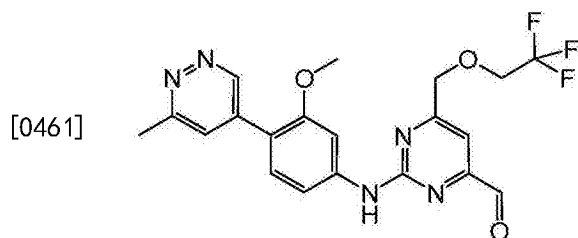
[0457] 将4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺 (0.7g, 1.47mmol) 溶于1,4-二噁烷 (50mL) 中。将高碘酸钠 (0.630g, 2.94mmol) 混悬于水 (25mL) 中并超声,直至得到澄清溶液,然后将其加至所述二噁烷溶液中。加入高锰酸钾 (0.035g, 0.22mmol) 并将该混合物在室温搅拌。每10min加入额外的10-15mg的高锰酸钾。45min后,将该反应混合物过滤并将该过滤器用EtOAc洗涤。向该滤液中加入碳酸氢钠和氯化钠并将该混合物搅拌5min。分离相并将水层用乙酸乙酯萃取 (x2)。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的甲醇/DCM洗脱,得到标题化合物,其为固体,595mg (85%)。

[0458] MS (ES⁺) m/z 478 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.46 (t, 3H) 2.78 (s, 3H) 3.95 (s, 3H) 4.04 (q, 2H) 4.50 (q, 2H) 4.78 (s, 2H) 7.10 (dd, 1H) 7.37 (d, 1H) 7.55 (s, 2H) 7.61 (s, 1H) 7.97 (br. s., 1H) 9.29 (d, 1H)。

[0459] 中间体39

[0460] 2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧

啉-4-甲醛

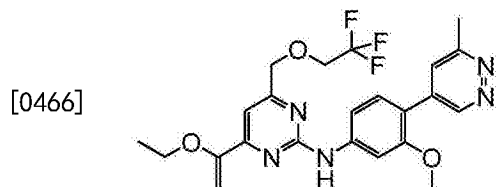


[0462] 在氮气气氛下,将2-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯(595mg,1.25mmol)溶于二氯甲烷(25mL)并在-78℃冷却。加入二异丁基氢化铝(1M在己烷中,4.36mL,4.36mmol),经10min。1h后,加入二异丁基氢化铝(1M在己烷中,1.4mL)并将该混合物搅拌2h。加入MeOH(3mL)并将该混合物放置到室温。加入水(5mL)。将该浆液搅拌20min并经硅藻土垫过滤。将该过滤器垫用10%MeOH的DCM溶液洗涤。分离相并将水相用DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩至硅胶上。将残余物在硅胶柱色谱上纯化,用梯度的甲醇/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物,其为固体,270mg(50%)。

[0463] MS(ES⁺) m/z 466 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 2.84(s,3H) 3.96(s,3H) 4.00-4.09(m,2H) 4.78(s,2H) 7.10(s,1H) 7.41(s,1H) 7.48(s,1H) 7.54(s,1H) 7.66(br.s.,1H) 7.82(s,1H) 9.33(s,1H) 9.98(s,1H)。

[0464] 中间体40

[0465] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺



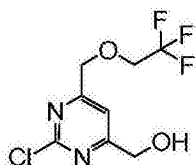
[0467] 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(0.70g,2.36mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯胺(0.508g,2.36mmol)、碳酸铯(1.538g,4.72mmol)、乙酸钡(II)(0.079g,0.35mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(0.124g,0.35mmol)在二噁烷(16mL)中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该反应混合物在120℃加热1.5h。将该混合物过滤并将该过滤器用甲醇和DCM的混合物洗涤。将该滤液浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的甲醇和DCM洗脱,得到标题化合物,其为固体702mg(63%)。

[0468] MS(ES⁺) m/z 476 [M+H]⁺。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 1.47(t,3H) 2.87(s,3H) 3.96(s,3H) 3.97-4.06(m,4H) 4.53(d,1H) 4.71(s,2H) 5.62(d,1H) 7.12-7.17(m,1H) 7.32(s,1H) 7.41(d,2H) 7.66-7.77(m,1H) 7.89-7.95(m,1H) 9.35(d,1H)。

[0469] 中间体41

[0470] (2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇

[0471]



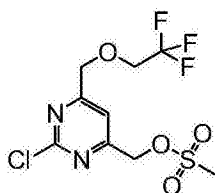
[0472] 将2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(0.6g, 2.36mmol)溶于乙醇(20mL)中。加入硼氢化钠(0.134g, 3.54mmol)并将该混合物在室温搅拌10min。加入丙酮(5mL)并将混合物搅拌10min。加入氯仿(20mL)并将该混合物经硅胶垫过滤。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的甲醇/DCM洗脱,得到标题化合物,0.35g (58%)。

[0473] MS (APCI⁺) m/z 257 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 3.41 (br. s., 1H) 4.00 (q, 2H) 4.75 (s, 2H) 4.78 (s, 2H) 7.55 (s, 1H)。

[0474] 中间体42

[0475] 甲磺酸(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲基酯

[0476]



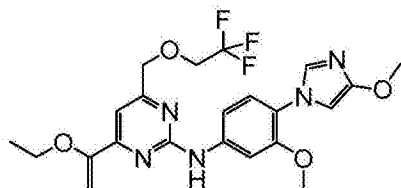
[0477] 将甲磺酰氯(0.13mL, 1.64mmol)在DCM(2mL)中的溶液在-30℃冷却。加入(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇(0.35g, 1.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.45mL, 2.73mmol)在DCM(15mL)。将该混合物搅拌10min。加入盐水(50%, 50mL)。将有机相使用含有硫酸钠的分相器分离。蒸发溶剂,得到标题化合物0.47g (定量)。

[0478] MS (APCI⁺) m/z 335 (M+H)⁺。

[0479] 中间体43

[0480] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0481]

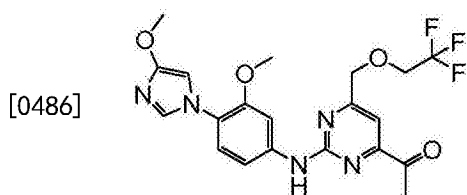


[0482] 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(0.230g, 0.78mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯胺、乙酸钪(II)(0.026g, 0.12mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(0.041g, 0.12mmol)、碳酸铯(0.505g, 1.55mmol)和二噁烷(20mL)在小瓶中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该混合物用120℃微波照射加热1.5h。将该混合物经硅胶垫过滤,且用和含有10%MeOH的EtOAc洗涤硅胶。蒸发溶剂并将该残余物用柱色谱纯化,用梯度的MeOH和DCM洗脱,得到标题化合物其为无水膜状物,0.313g (84%)。

[0483] MS (APCI⁺) m/z 480.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ = 7.83 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.50 (d, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.46ppm (t, 4H)。

[0484] 中间体44

[0485] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮

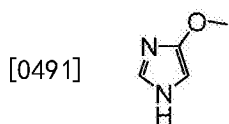


[0487] 将4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺(0.31g, 0.65mmol)溶于二噁烷(30mL)和水(3mL)中。加入盐酸(浓溶液, 0.164mL, 1.94mmol)。将该混合物在40℃加热35min。加入碳酸氢钠(1g)。加入盐水(5mL)并将该混合物用EtOAc(x2)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥并蒸发, 得到标题化合物, 其为固体, 0.28g (98%)。

[0488] MS (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d): δ 2.72ppm (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.02 (q, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.51 (d, 1H), 7.15 (dd, 2.3Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.50 (s, 1H)。

[0489] 中间体45

[0490] 4-甲氧基-1H-咪唑

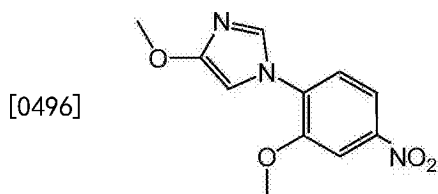


[0492] 向氨基乙腈盐酸盐(4.76g, 51.44mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中加入甲醇钠(30重量%的甲醇溶液, 3.35mL, 18.01mmol), 经5min。将该混合物搅拌20min。将该固体通过过滤除去并蒸发该溶剂。加入三甲氧基甲烷(55g, 514mmol)和硫酸(4滴)。将该混合物加热回流并将甲醇馏出, 经20min。将该混合物冷却, 过滤并将溶剂蒸发。将残余物溶于MeOH(10mL)中。加入甲醇钠(30重量%的甲醇溶液, 3.35mL, 18.0mmol)并将该混合物加热回流2h。加入HCl(水溶液)至中性pH。加入碳酸钾至碱性pH。将该混合物经硅胶垫过滤。蒸发溶剂并将该残余物在一小段硅胶柱上纯化, 用DCM/丙酮/Et3N 50:50:1洗脱。蒸发溶剂, 得到标题化合物, 其为固体0.47g (9%)。

[0493] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d): δ 7.31 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.83ppm (s, 4H)。

[0494] 中间体46

[0495] 4-甲氧基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑

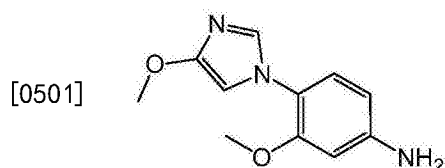


[0497] 将1-氟-2-甲氧基-4-硝基苯(0.785g, 4.59mmol)、4-甲氧基-1H-咪唑(0.45g, 4.59mmol)和碳酸钾(0.697g, 5.05mmol)在无水乙腈(10mL)中混合, 并在90℃加热4天。加入DCM并将该混合物经硅胶垫过滤, 用5%MeOH的DCM溶液洗脱。将该溶剂蒸发并将混合物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的MeOH和DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为胶状物, 0.62g (54%)。

[0498] MS (APCI⁺) m/z 250 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) : δ 3.89ppm (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 6.60 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.89–8.01 (m, 2H)。

[0499] 中间体47

[0500] 3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基) 苯胺

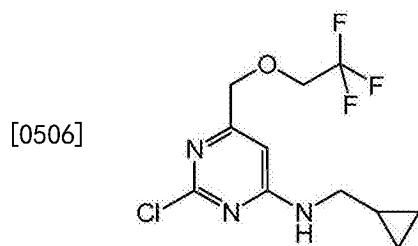


[0502] 将4-甲氧基-1-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-1H-咪唑 (0.62g, 2.49mmol) 溶于EtOH (20mL)。加入钯/炭(10%, 0.106g, 0.10mmol)。将该混合物在氢气氛下振荡2小时。将该混合物过滤, 将过滤器用温热的EtOH洗涤。将该滤液浓缩, 得到标题化合物, 其为油状物, 0.52g (95%)。

[0503] MS (APCI⁺) m/z 220 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) : δ 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.28 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.30 (d, 1H)。

[0504] 中间体48

[0505] 2-氯-N-(环丙基甲基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺

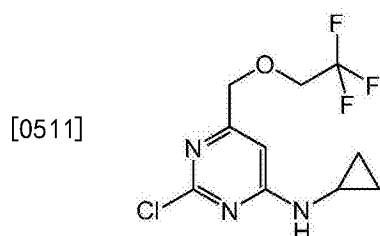


[0507] 将环丙基甲胺 (91mg, 1.28mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (111mg, 0.43mmol) 在乙腈 (2mL) 中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜。将该溶液浓缩并用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为固体, 72mg (58%)。

[0508] MS (ES⁺) m/z 296 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 0.30 (d, J=5.67Hz, 2H), 0.62 (d, 2H), 1.01–1.14 (m, 1H), 1.26 (s, 1H), 3.98 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.44 (s, 1H)。

[0509] 中间体49

[0510] 2-氯-N-环丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺



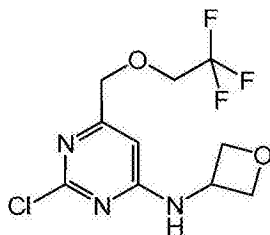
[0512] 将环丙胺 (68mg, 1.20mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液滴加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (104mg, 0.40mmol) 在乙腈 (2mL) 中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC纯化。得到标题化合物 (64mg, 57%)。

[0513] MS (ES⁺) m/z 282 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 0.54–0.69 (m, 2H), 0.92 (dd, 2H), 2.61 (br.s., 1H), 3.99 (d, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.79 (br.s., 1H)。

[0514] 中间体50

[0515] 2-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺

[0516]



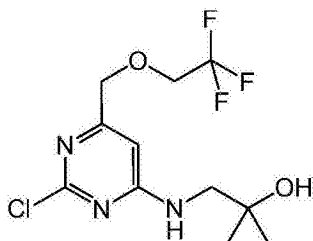
[0517] 将氧杂环丁烷-3-胺 (77mg, 1.06mmol) 在 MeOH (2mL) 中的溶液滴加至 2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (92mg, 0.35mmol) 在乙腈 (2mL) 中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用制备型色谱分离, 得到标题化合物 (58mg, 55%)。

[0518] MS (ES⁺) m/z 298 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 3.97 (q, 2H), 4.54-4.62 (m, 4H), 5.02 (t, 2H), 5.54 (br. s., 1H), 6.43 (br. s., 1H)。

[0519] 中间体51

[0520] 1-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙-2-醇

[0521]



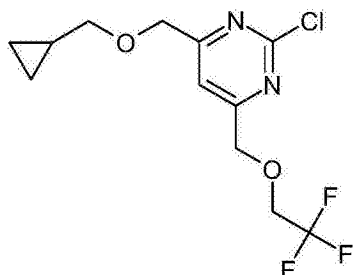
[0522] 将1-氨基-2-甲基丙-2-醇盐酸盐 (221mg, 1.76mmol) 混悬于 MeOH (2mL) 中。加入三乙胺 (0.147mL, 1.06mmol) 并将该混悬液过滤。将该滤液加至 2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (92mg, 0.35mmol) 在乙腈 (2mL) 中的冰冷溶液中。将该混合物在室温搅拌 1h。将该混合物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (35mg, 32%)。

[0523] MS (ES⁺) m/z 314 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 1.31 (s, 6H), 1.77 (br. s., 2H), 3.97 (q, 2H), 4.58 (s, 2H), 6.47 (s, 1H)。

[0524] 中间体52

[0525] 2-氯-4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶

[0526]



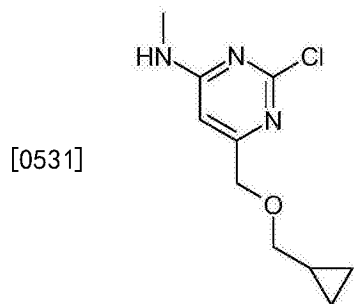
[0527] 将甲磺酸 (2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基) 甲基酯 (0.47g, 1.40mmol) 溶于苯 (8mL)。加入环丙基甲醇 (0.222mL, 2.81mmol)、5M 氢氧化钠 (0.421mL, 2.11mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (48mg, 0.14mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌 3h。加入干冰, 然后加入盐水和 水。将该混合物用乙酸乙酯萃取两次, 将有机相分离并用硫酸钠干燥。将该溶液真空浓缩, 并将该残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的 0-50% 乙酸乙酯/庚烷洗脱。蒸

发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,33mg (7.5%)。

[0528] MS (APCI⁺) 311 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d): δ ppm 0.22-0.30 (m, 2H), 0.56-0.64 (m, 2H), 1.05-1.18 (m, 1H), 3.44 (d, 2H), 4.01 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.67 (s, 1H)。

[0529] 中间体53

[0530] 2-氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)-N-甲基嘧啶-4-胺

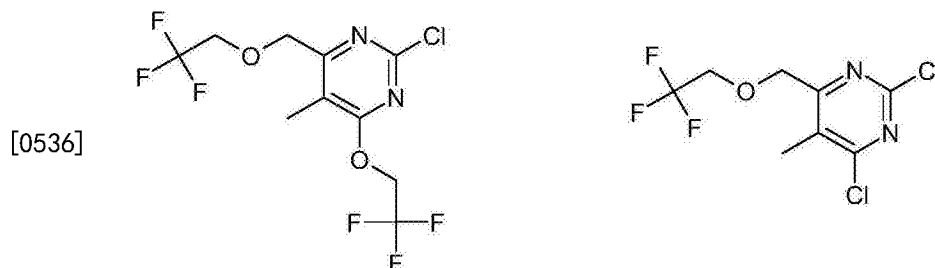


[0532] 将甲胺 (0.124mL, 0.99mmol) 的EtOH溶液加至2,4-二氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)嘧啶 (77mg, 0.33mmol) 在乙腈 (6mL) 中的溶液中。将该混合物在0℃搅拌30分钟。将该混合物浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,42mg (56%)。

[0533] MS (ES⁺) m/z 229 (M+H)⁺。

[0534] 中间体54和55

[0535] 2-氯-5-甲基-4-((2,2,2-三氟乙氧基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶和2,4-二氯-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶



[0537] 在氮气气氛下,将(2,6-二氯-5-甲基嘧啶-4-基)甲醇 (0.23g, 1.19mmol) 与二噁烷共蒸发并溶于二氯甲烷 (5mL) 中。加入2,2,2-三氟乙醇 (0.86mL, 11.92mmol)、三丁基膦 (0.60mL, 2.38mmol) 和1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.601g, 2.38mmol)。将该混合物在室温搅拌15min。将该溶剂蒸发。加入庚烷/AcOEt 1:2 (5mL) 并将该混合物经硅胶垫过滤。将该过滤器用庚烷/EtOAc洗涤。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化,用DCM洗脱,得到标题化合物:

[0538] 中间体542-氯-5-甲基-4-((2,2,2-三氟乙氧基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶,其为液体,120mg (30%)。

[0539] MS (APCI⁺) m/z 339 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d): δ 2.25ppm (s, 3H) 3.94 (q, 2H) 4.73 (s, 2H) 4.82 (q, 3H); 和

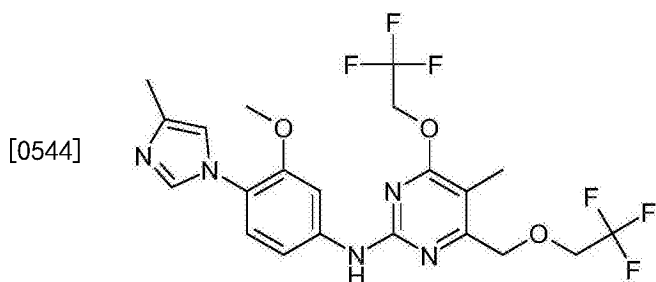
[0540] 中间体542,4-二氯-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶,其为液体,110mg (34%)。

[0541] MS (APCI⁺) m/z 275 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d): δ 2.41ppm (s, 3H) 3.95 (q, 2H)

4.77 (s, 2H)。

[0542] 中间体56

[0543] N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

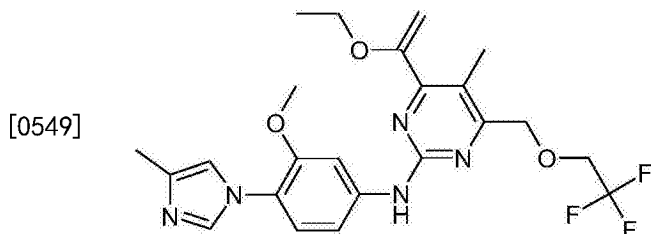


[0545] 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(0.066g, 0.32mmol)、2-氯-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(0.11g, 0.32mmol)、乙酸钡(II)(11mg, 0.05mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(0.017g, 0.05mmol)和碳酸铯(0.212g, 0.65mmol)在二噁烷(3mL)中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该混合物用120℃微波照射加热1.5h。将该混合物过滤并将该残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的甲醇/DCM洗脱,得到标题化合物,135mg(82%)。

[0546] MS(ES⁺) m/z 506 (M+H)⁺。

[0547] 中间体57

[0548] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺



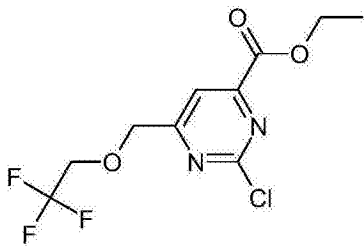
[0550] 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(70mg, 0.23mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(46mg, 0.23mmol)、乙酸钡(II)(8mg, 0.03mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(12mg, 0.03mmol)和碳酸铯(147mg, 0.45mmol)在二噁烷(4mL)中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该反应混合物在120℃微波照射下加热1.5h。将该混合物经硅胶垫过滤并将该硅胶用5%MeOH的DCM溶液洗涤。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物52mg(48%)。

[0551] MS(APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d): δ1.41 (t, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.31 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) 3.96 (q, 2H) 3.98 (q, 2H) 4.50 (d, 1H) 4.65 (d, 1H) 4.75 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 6.99 (dd, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.89 (d, 1H)。

[0552] 中间体58

[0553] 2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯

[0554]



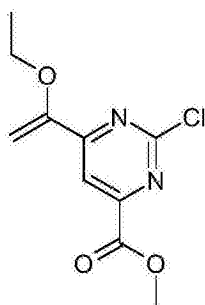
[0555] 将高碘酸钠 (701mg, 3.28mmol) 混悬于水 (10mL) 中并超声, 直至得到澄清溶液。加入 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (486mg, 1.64mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中和高锰酸钾 (39mg, 0.25mmol) 并将该混合物在室温搅拌 30min。将该混合物过滤, 将沉淀物用二噁烷和 DCM 洗涤。将 DCM 和固体碳酸氢钠加至该滤液中。将该混合物用 DCM (x2) 萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用 DCM 洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 385mg (79%)。

[0556] MS (APCI⁺) m/z 299 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.46 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.52 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 8.11 (s, 1H)。

[0557] 中间体 59

[0558] 2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-甲酸甲酯

[0559]



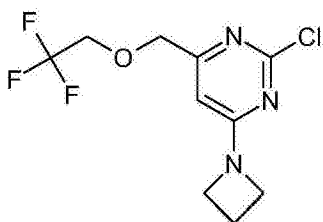
[0560] 将 2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯 (8.44g, 40.77mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (0.572g, 0.82mmol) 的 DMF (80mL) 溶液脱气。在氩气下加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (14.46mL, 42.81mmol)。将该混合物在 94℃ 加热 1h。将该混合物倾倒至氟化钾 (30g) 在水 (400mL) 中的溶液中。加入 MTBE (300mL) 并将该混合物搅拌 10min。将该混合物过滤并将过滤器用 200mL MTBE 洗涤。将该滤液用盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并将溶剂蒸发。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用 DCM 洗脱, 得到标题化合物, 其为固体 (7.40g, 75%)。

[0561] MS (ES⁺) m/z 243 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm: 1.44 (t, 3H), 3.97 (q, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.62 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 8.18 (s, 1H)。

[0562] 中间体 60

[0563] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶

[0564]



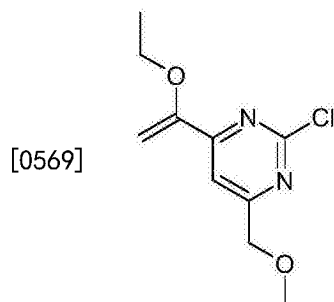
[0565] 将氮杂环丁烷 (0.224g, 2.39mmol) 和甲醇钠 (0.326mL, 1.75mmol) 在 MeOH (2mL) 中

的溶液加至2,4-二氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(0.208g,0.80mmol)在乙腈(2mL)中的冰冷溶液中。将该混合物在0℃搅拌15分钟。加入水。将该混合物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,0.091g(41%)。

[0566] MS (ES⁺) m/z 282 (M+H)⁺。

[0567] 中间体61

[0568] 2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶

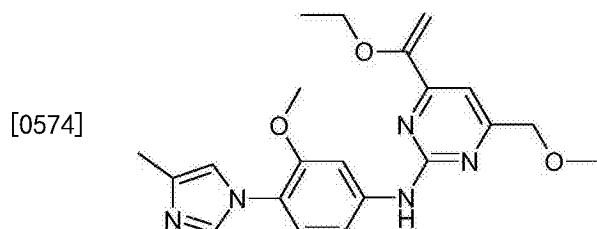


[0570] 将甲醇(1.06g,33.1mmol)和氢氧化钠(5M(水溶液),2.0mL,9.94mmol)加至甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯(1.94g,6.63mmol)在苯(25mL)中的溶液中。加入四丁基硫酸氢铵(0.225g,0.66mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌6h。分离相并将有机相经一小段硅胶填料过滤,将其用10%MeOH的EtOAc溶液(75mL)洗涤并将溶剂蒸发。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物0.287g(19%)。

[0571] MS (ES⁺) m/z 228 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ1.45(t,3H),3.52(s,3H),3.98(q,2H),4.54(s,2H),4.58(d,1H),5.72(d,1H),7.70(s,1H)。

[0572] 中间体62

[0573] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-2-胺



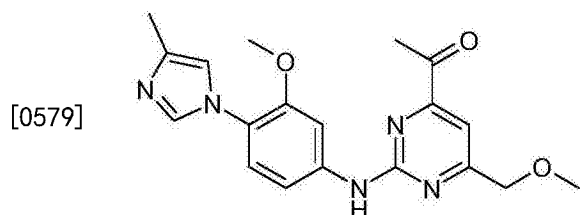
[0575] 在120℃氩气下,将在二噁烷(4mL)中的2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶(167mg,0.73mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(178mg,0.88mmol)、碳酸铯(476mg,1.46mmol)、乙酸钡(25mg,0.11mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(38mg,0.11mmol)在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶填料过滤,用10%MeOH/EtOAc(75mL)洗涤。将该溶剂蒸发并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,150mg(52%)。

[0576] MS (ES⁺) m/z 396 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 1.46(t,3H) 2.31(s,3H) 3.52(s,3H) 3.89(s,3H) 3.98(q,2H) 4.47(s,2H) 4.50(d,1H) 5.59(d,1H) 6.87(s,1H) 7.05(dd,1H) 7.17(d,1H) 7.26(s,1H) 7.71-7.74(m,1H) 7.89-7.93(m,2H)。

[0577] 中间体63

[0578] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-

基) 乙酮

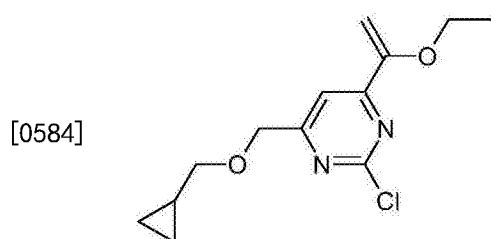


[0580] 向4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-2-胺(172mg, 0.43mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中加入水(2mL)和盐酸(浓溶液, 0.11mL, 1.30mmol)。将该混合物在50℃搅拌20min。将该溶剂蒸发。加入碳酸氢钠(水溶液, 50%饱和)并将该混合物用DCM萃取。将有机相在分相器上分离并蒸发溶剂, 得到标题化合物, 160mg (100%)。

[0581] MS (ES⁺) m/z 368 (M+H)⁺。

[0582] 中间体64

[0583] 2-氯-4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶

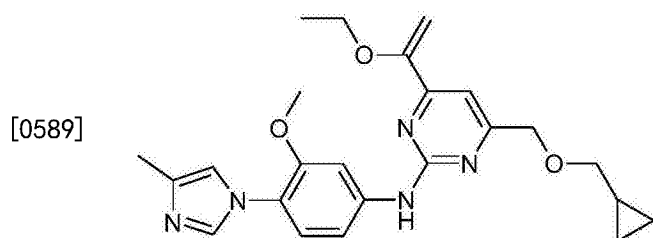


[0585] 将环丙基甲醇(0.368mL, 4.66mmol)和氢氧化钠(水溶液, 5M, 0.70mL, 3.50mmol)加至甲磺酸(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)甲基酯(682mg, 2.33mmol)在苯(8mL)中的溶液中。加入四丁基硫酸氢铵(79mg, 0.23mmol)。将该混合物在室温剧烈搅拌过夜。将有机相经一小段硅胶填料过滤, 将其用10% MeOH/EtOAc (75mL)洗涤并将该溶剂蒸发。将残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物88mg (14%)。

[0586] MS (ES⁺) m/z 269 (M+H)⁺。 ¹H NMR δ 0.25-0.30 (m, 2H), 0.57-0.63 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 1H), 1.46 (t, 3H), 3.44 (d, 2H), 3.98 (q, 2H), 4.57 (d, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 5.72 (d, 1H), 7.76 (s, 1H)。

[0587] 中间体65

[0588] 4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



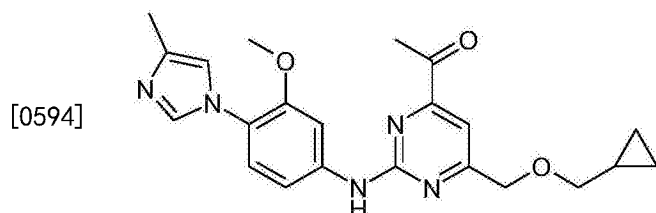
[0590] 在120℃氩气氛下, 将2-氯-4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶(88mg, 0.33mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(67mg, 0.33mmol)、碳酸铯(213mg, 0.65mmol)、乙酸钡(11mg, 0.05mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(17mg, 0.05mmol)在

二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶填料过滤, 将其用10% MeOH/EtOAc洗涤。蒸发溶剂并将该残余物用制备型色谱纯化, 得到标题化合物 98mg (69%)。

[0591] MS (ES⁺) m/z 436 (M+H)⁺。

[0592] 中间体66

[0593] 1-(6-((环丙基甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮

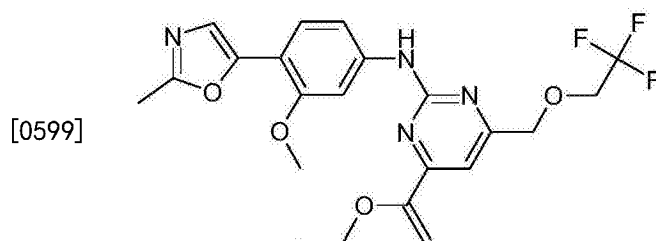


[0595] 向4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺 (98mg, 0.23mmol) 在二噁烷 (15mL) 中的溶液中加入水 (1mL) 和盐酸 (浓溶液, 0.056mL, 0.68mmol)。将该混合物在50℃搅拌20min。将该溶剂蒸发。加入碳酸氢钠 (水溶液, 50%饱和) 并将该混合物用DCM萃取。将有机相在分相器上分离并蒸发溶剂, 得到标题化合物, 90mg (98%)。

[0596] MS (ES⁺) m/z 408 (M+H)⁺。

[0597] 中间体67

[0598] 4-(1-乙氧基乙烯基)-N-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺



[0600] 将2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (0.10g, 0.34mmol) 溶于二噁烷 (5mL)。加入3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯胺 (0.069g, 0.34mmol)、碳酸铯 (0.220g, 0.67mmol)、乙酸钯 (II) (0.011g, 0.05mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (0.018g, 0.05mmol)。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该混合物用120℃微波照射加热1.5h。将该溶剂蒸发。加入EtOAc并将该混合物通过硅胶填料过滤。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化, 用EtOAc洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 138mg (88%)。

[0601] MS (ES⁺) m/z 465 (M+H)⁺。

[0602] 中间体68

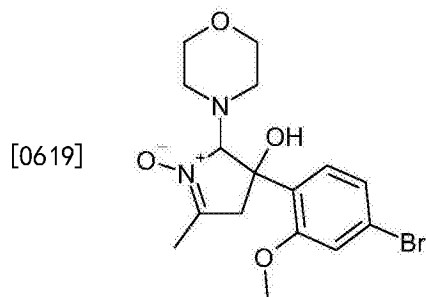
[0603] 1-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮

甲氧基苯基)-2-(N-羟基亚胺基)乙-1-酮的混合物(1:1)。将该粗制混合物直接用于下一步。

[0616] (ESI) m/z 258 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, 氯仿- d) δ ppm 3.88 (s, 3H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 8.10 (s, 1H)。

[0617] 中间体71

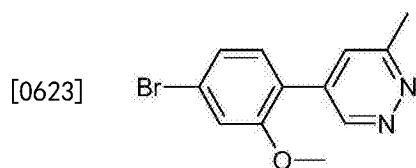
[0618] 3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-羟基-5-甲基-2-(吗啉-4-基)-3,4-二氢-2H-吡咯-1-鎓-1-醇盐(olate)



[0620] 将(2Z)-1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-(N-羟基亚胺基)乙-1-酮、吗啉(0.24mL, 2.75mmol)和丙酮(10mL)的混合物在室温搅拌3天。将该溶剂减压除去并将该残余物在MTBE中研磨,得到标题化合物,其为固体(360mg, 19%, 两步)。(ESI) m/z 385 $[M+H]^+$ 。

[0621] 中间体72

[0622] 5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-甲基吡嗪

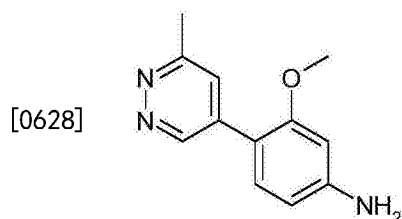


[0624] 将水合肼(4.8mL, 99.0mmol)加至3-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-羟基-5-甲基-2-(吗啉-4-基)-3,4-二氢-2H-吡咯-1-鎓-1-醇盐(9.5g, 24.7mmol)在水(115mL)和AcOH(4.4mL)的混合物中的溶液中。将该混合物在100℃加热20分钟,然后将其冷却至室温。通过过滤收集该沉淀物并真空干燥,得到标题化合物,其为固体,3.5g (51%)。

[0625] (ESI) m/z 279 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.65 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 7.32 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 9.21 (d, 1H)。

[0626] 中间体73

[0627] 3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯胺



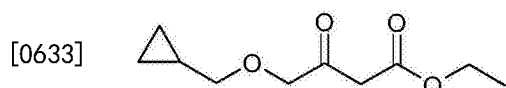
[0629] 将5-(4-溴-2-甲氧基苯基)-3-甲基吡嗪(1.72g, 6.20mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (57mg, 0.062mmol)、BINAP(116mg, 0.19mmol)、叔丁醇钠(833mg, 8.68mmol)、二苯甲酮亚胺(1.25mL, 7.44mmol)和甲苯(30mL)加至密闭管中。将该烧瓶用氮气吹扫三次。将该反应在80

℃搅拌过夜,然后冷却,经硅藻土垫过滤并将该过滤器用MTBE洗涤。将该滤液浓缩。将残余物溶于MeOH (60mL)。加入NaOAc (1.22g, 14.90mmol) 和氢氧化铵盐酸盐 (776mg, 11.2mmol)。将该混合物在室温搅拌1小时。加入碳酸钠 (1.23g, 11.60mmol), 并将该混合物在室温搅拌10分钟,然后减压浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中。将有机相用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶快速色谱纯化,用0%-1% 甲醇/乙酸乙酯洗脱,得到标题化合物,1.24g (93%), 其为固体。

[0630] MS (ES⁺) m/z 216 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 2.71 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.95 (br s, 2H), 6.31 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 9.23 (d, 1H)。

[0631] 中间体74

[0632] 4-(环丙基甲氧基)-3-氧代丁酸乙酯

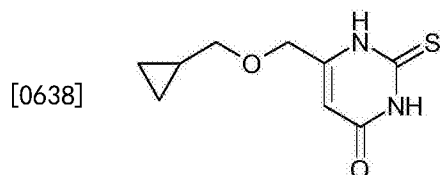


[0634] 将环丙烷甲醇 (7.1mL, 88mmol, 1.0当量) 加至NaH (60%在油中, 7.2g, 180mmol) 在MTBE (176mL) 中的冷的 (0℃) 混悬液中。将该混合物在室温搅拌,直至达到25℃并冷却回0℃。加入4-氯乙酰乙酸乙酯 (12mL, 88.1mmol) 并将该混合物在室温搅拌16h。加入盐酸 (水溶液, 1M)。分离层并将水层用MTBE (x2) 萃取。将合并的有机层干燥 (硫酸钠) 并真空浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的EtOAc/庚烷洗脱,得到标题化合物,其为液体,15.7g (89%)。

[0635] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 0.23 (dd, 2H), 0.57 (dd, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 3.35 (d, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.20 (q, 2H)。

[0636] 中间体75

[0637] 6-[(环丙基甲氧基)甲基]-2-亚硫基-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-酮

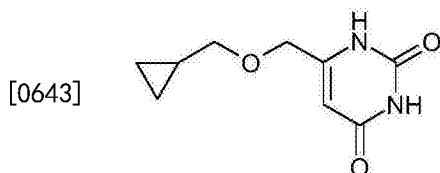


[0639] 将钠 (4.0g, 172mmol) 加至EtOH (80mL) 并搅拌直至在60℃全部溶解。将该溶液冷却至室温并加入4-(环丙基甲氧基)-3-氧代丁酸乙酯 (15.7g, 78.4mmol) 在EtOH (80mL) 中的溶液,然后加入硫脲 (7.2g, 94mmol)。将该混合物在回流条件下搅拌24h。加入盐酸 (水溶液, 1M) 直至pH约4并将该混合物真空浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的EtOAc和DCM洗脱,得到标题化合物,其为固体,15.7g (95%)。

[0640] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 0.18 (dd, 2H), 0.48 (dd, 2H), 0.95-1.08 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.76 (s, 1H), 12.2 (br s, 2H)。

[0641] 中间体76

[0642] 6-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮

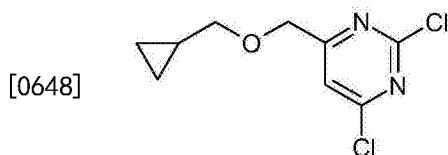


[0644] 将6-[(环丙基甲氧基)甲基]-2-亚硫基-1,2,3,4-四氢嘧啶-4-酮(10.3g, 48.5mmol)加至溴乙酸(21.5g, 155mmol, 3.2当量)在EtOH(108mL)和H₂O(441mL)中。将该反应混合物回流16h,然后冷却至室温并用氢氧化钠(3M,水溶液)碱化至pH约10。将该混合物真空浓缩并加入盐酸(水溶液,10%)。将该混合物冷却至0℃。将该沉淀物通过过滤分离并干燥,得到标题化合物,其为固体(3.5g,37%)。

[0645] ¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δppm 0.19(dd,2H),0.48(dd,2H),0.95-1.08(m,1H),3.29(d,2H),4.15(s,2H),5.44(s,1H),10.85(s,1H),10.97(s,1H)。

[0646] 中间体77

[0647] 2,4-二氯-6-[(环丙基甲氧基)甲基]嘧啶

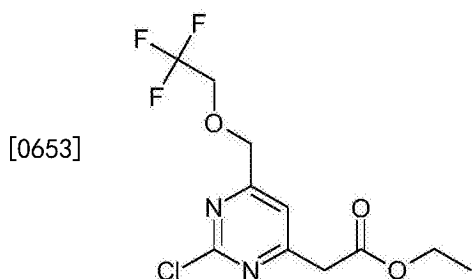


[0649] 将6-[(环丙基甲氧基)甲基]-1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮(2.6g,13.3mmol)加至三氯氧磷(18mL)和二甲基苯胺(2.8mL,22.6mmol)的溶液中。将该混合物在120℃加热10min。将该反应混合物倾倒入冰/DCM浆液中,并搅拌16h。分离层并将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层干燥(硫酸钠)并真空浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的EtOAc/庚烷洗脱,得到标题化合物,其为油状物2.29g(74%)。

[0650] (ES⁺) m/z 233 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 0.26(dd,2H),0.60(dd,2H),1.04-1.17(m,1H),3.43(d,2H),4.60(s,2H),7.54(s,1H)。

[0651] 中间体78

[0652] 2-{2-氯-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基}乙酸乙酯



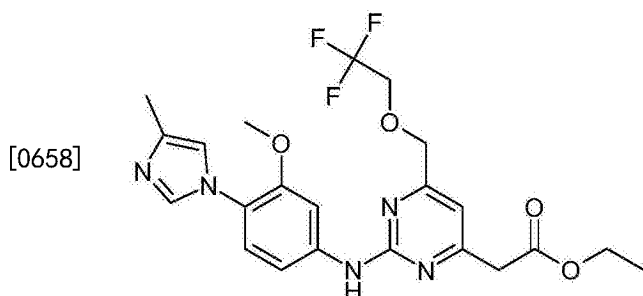
[0654] 向NaH(400mg,9.96mmol,60%在油中)在THF(8mL)中的冷的(0℃)混悬液中缓慢加入乙酰乙酸乙酯(1.45mL,11.5mmol)。将该溶液在室温搅拌10min,然后真空浓缩。将残余物迅速放至氮气下。将2,4-二氯-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶(2.0g,7.66mmol)在甲苯(38mL)中的溶液加至该残余物中。将该反应混合物在回流下搅拌16h。加入氯化铵(水溶液,1mL)并剧烈搅拌10min。加入硅胶并将该混合物浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化,用0%-40%EtOAc/庚烷洗脱,得到乙酯标题化合物,600mg(28%)。

[0655] ¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δppm 1.28(t,3H),3.84(s,2H),4.00(q,2H),4.21(q,

2H), 4.76 (s, 2H), 7.48 (s, 1H)。

[0656] 中间体79

[0657] 2-(2-([3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基)乙酸乙酯

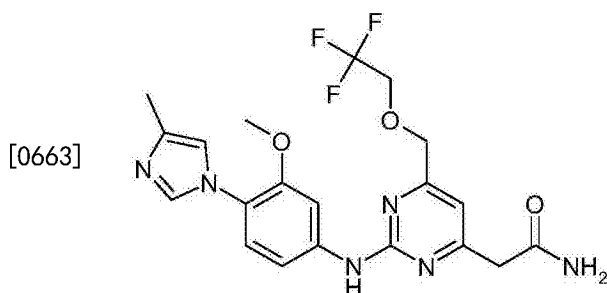


[0659] 将乙酸钡 (21mg, 0.095mmol) 加至3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (155mg, 0.76mmol)、2-{2-氯-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基}乙酸乙酯 (180mg, 0.63mmol)、Cs₂CO₃ (411mg, 1.26mmol)、(2-联苯)二环己基膦 (33mg, 0.95mmol) 在1,4-二噁烷 (4mL) 中的脱气溶液中。将该微波管盖好并将该非均一溶液浸入超声浴中2min, 然后在120℃微波反应器中加热1.5h。将该反应冷却至室温并与硅藻土真空浓缩。将所得混合物在硅胶上纯化, 用0%-5% MeOH/DCM (1% 氢氧化铵) 洗脱。将得到的残余物在C18反相柱上纯化, 用0%-40% MeOH/H₂O (含有0.05% TFA) 洗脱, 得到标题化合物, 其为胶状物, 110mg (38%)。

[0660] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 1.28 (t, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.99 (q, 2H), 4.21 (q, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.16 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.73 (d, 1H)。

[0661] 中间体80

[0662] 2-(2-([3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基)乙酰胺

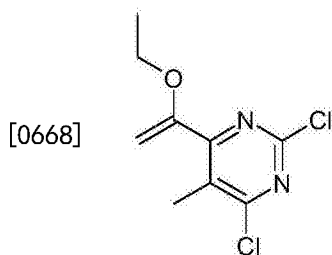


[0664] 2-(2-([3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]氨基)-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基)乙酸乙酯 (140mg, 0.30mmol, 1.0当量) 混悬于氢氧化铵 (3mL), 在密闭管中有少量氰化钾晶体。将该混合物在65℃搅拌4天。将该反应混合物冷却至室温, 加入水并将水层用DCM (5x) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化, 用0%-10% MeOH/DCM (1% 氢氧化铵) 洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 68mg (50%)。

[0665] ¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δppm 2.09 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.99 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

[0666] 中间体81

[0667] 2,4-二氯-6-(1-乙氧基乙烯基)-5-甲基嘧啶

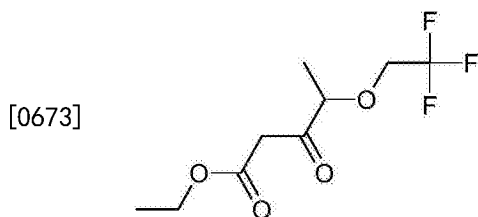


[0669] 将2,4,6-三氯-5-甲基嘧啶 (2.0g, 10.13mmol) 和双(三苯基磷)氯化钯 (0.142g, 0.20mmol) 在DMF (40mL) 中脱气。加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (3.59mL, 10.64mmol)。将该混合物在100℃氮气氛下加热1.5h。将该混合物倾倒至KF (6g) 在水 (100mL) 中的溶液。将加入MTBE (100mL) 的混合物搅拌10min。将该固体通过过滤除去并用MTBE (60mL) 洗涤。将有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将该混合物用柱色谱纯化, 用DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 1.15g (49%)。

[0670] MS (APCI⁺) m/z 333 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) : δppm 1.40 (t, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.94 (q, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.79 (d, 1H)。

[0671] 中间体82

[0672] 3-氧代-4-(2,2,2-三氟乙氧基)戊酸乙酯

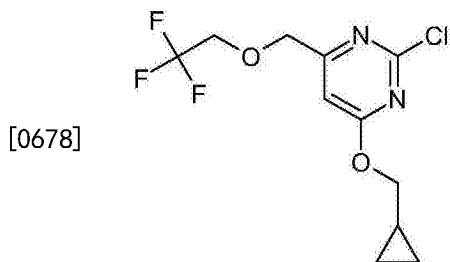


[0674] 将二(1H-咪唑-1-基)甲酮 (3.58g, 22.05mmol) 分批加至2-(2,2,2-三氟乙氧基)丙酸 (3.3g, 19.17mmol) 在乙腈 (12mL) 中的搅拌溶液中。将该混合物在室温搅拌1h, 得到溶液1。将3-乙氧基-3-氧代丙酸钾 (2.53g, 19.17mmol) 在乙腈 (12mL) 中搅拌5min。加入三乙胺 (8.02mL, 57.52mmol) 和氯化镁 (4.38g, 46.02mmol) 并将该混合物在室温搅拌2h。加入溶液1并将该混合物搅拌3h。加入盐酸 (13%, 水溶液, 70mL) 并将该混合物搅拌10min。分离相并将水相用EtOAc萃取三次。将有机相用含有碳酸氢钠的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 经硅胶垫过滤并蒸发溶剂, 得到液体, 4.29g (92%)。

[0675] MS (APCI⁺) m/z 243 (M+H)⁺。

[0676] 中间体83

[0677] 2-氯-4-(环丙基甲氧基)-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶



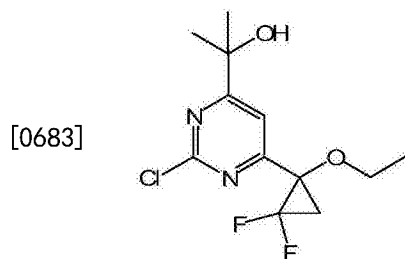
[0679] 在室温, 将氢化钠 (19.0mg, 0.46mmol) 加至环丙基甲醇 (0.037mL, 0.46mmol) 在无

水THF (1mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌5分钟, 然后加入2,4-二氯-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶 (120mg, 0.46mmol) 在无水THF (1mL) 中的溶液。将该反应在室温搅拌2.5小时。加入水并将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶快速色谱纯化, 用0%-10%乙酸乙酯/庚烷混合物洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 40mg, (29%), 其为黄色固体。

[0680] MS (ESI⁺) m/z 297 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 0.34-0.37 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 3.97 (q, 2H), 4.22 (d, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.83 (s, 1H)。

[0681] 中间体84

[0682] 2-(2-氯-6-(1-乙氧基-2,2-二氟环丙基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

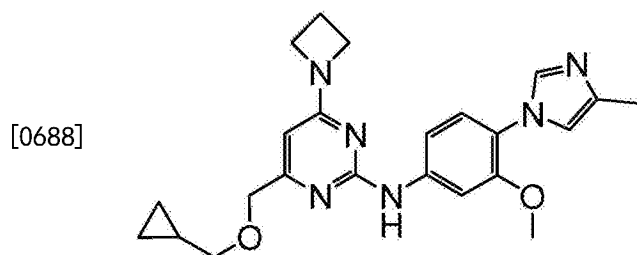


[0684] 将2-(2-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)嘧啶-4-基)丙-2-醇 (130mg, 0.54mmol) 与无水乙腈共蒸发, 然后将其溶于乙腈 (3mL) 中, 并加入碘化亚铜(I) (20mg, 0.11mmol)。将该容器抽真空并用氩气充满。将该混合物加热至45℃并且分三批加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸 (0.072mL, 0.70mmol), 每次10分钟。在最后一次加入后, 将该反应在45℃搅拌50分钟。加入更多的2-(氟磺酰基)二氟乙酸 (0.022mL, 0.21mmol) 并将该混合物在45℃搅拌20min。加入更多的2-(氟磺酰基)二氟乙酸 (0.011mL, 0.11mmol) 并将该混合物在45℃搅拌20分钟。蒸发该溶剂并将该残余物溶于EtOAc。将有机相用盐水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 并将该溶剂蒸发。将残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 11mg (7%)。

[0685] MS (ESI⁺) m/z 293 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δppm 1.30 (t, 3H) 1.59 (d, 6H) 1.84-1.92 (m, 1H) 2.71-2.82 (m, 1H) 3.33 (s, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 7.78 (s, 1H)。

[0686] 实施例1

[0687] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-6-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)嘧啶-2-胺



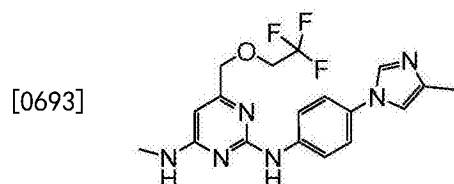
[0689] 在120℃氩气下, 将4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)嘧啶 (44mg, 0.17mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (42mg, 0.21mmol)、碳酸铯 (113mg, 0.35mmol)、乙酸铯 (5.84mg, 0.03mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (9mg, 0.03mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波反应器中搅拌90分钟。将该混合物经一小段硅胶填料过滤, 将其用10%MeOH的EtOAc溶液 (75mL) 洗涤。真空除去该溶剂并将该残余物用制备型HPLC

纯化,得到标题化合物,其为固体56mg (77%)。

[0690] MS (APCI⁺) m/z 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.22-0.26 (m, 2H), 0.54-0.60 (m, 2H), 1.08-1.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (quin, 2H), 3.40 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.13 (t, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.95 (d, 1H)。

[0691] 实施例2

[0692] N⁴-甲基-N²-(4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

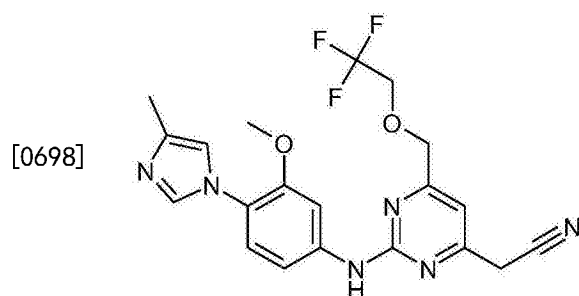


[0694] 在120℃氮气氛下,将2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(85mg, 0.33mmol)、4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(100mg, 0.58mmol)、碳酸铯(217mg, 0.67mmol)、乙酸铯(II)(11mg, 0.05mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(17mg, 0.05mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物在微波反应器中加热90min。将该反应混合物经硅藻土垫过滤,将其用MeOH洗脱。将该混合物分配于EtOAc和氢氧化钠(水溶液, 1M)之间。将有机相分离,用硫酸钠干燥和真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体52mg, (40%)。

[0695] MS (ES⁺) m/z 393 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.15 (s, 3H) 2.86 (br. s., 3H) 4.20 (q, 2H) 4.45 (s, 2H) 6.01 (br. s., 1H) 7.29 (br. s., 1H) 7.32 (s, 1H) 7.42 (d, 2H) 7.91 (d, 2H) 7.98 (s, 1H) 9.21 (s, 1H)。

[0696] 实施例3

[0697] 2-[2-[3-甲氧基-4-(4-甲基咪唑-1-基)苯胺基]-6-(2,2,2-三氟乙氧基甲基)嘧啶-4-基]乙腈



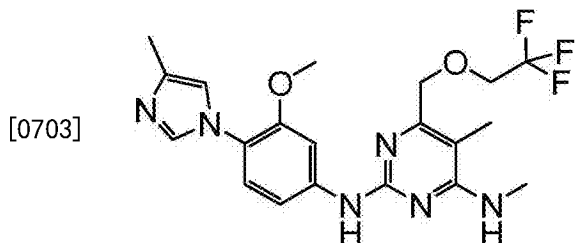
[0699] 将2-(2-{[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]氨基}-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-4-基)乙酰胺(68mg, 0.15mmol, 1.0当量)加至三氯氧磷(4mL)和二甲基苯胺(0.033mL, 0.26mmol, 1.75当量)的溶液中。将该反应混合物浸入120℃预热的油浴,持续10min。将该反应混合物,趁热,倒入冰/DCM浆液中并搅拌16h。分离层并将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化,用梯度的甲醇、DCM和EtOAc洗脱。将残余物在C18反相柱上进一步纯化,用含有0.05% TFA的30%-70%的MeOH/H₂O洗脱,得到标题化合物,8mg (12%)。

[0700] MS (ES⁺) m/z 433 (M+H)⁺. ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : ppm 2.42 (s, 3H), 3.96 (s, 3H),

4.11 (s, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)。

[0701] 实施例4

[0702] N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 ,5-二甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

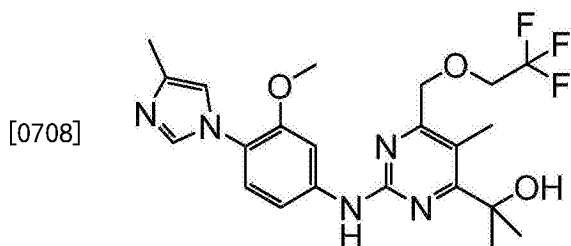


[0704] 将 N -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-5-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺(0.135g, 0.27mmol)和甲胺(1.35mL, 10.7mmol)在丁醇(5mL)中的混合物在160-180°C MW中加热3h。将挥发物真空除去,用二氯甲烷(2x 10mL)将残余物从水(5mL)中萃取。将有机相用硫酸钠干燥和真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,69mg (59%)。

[0705] MS (APCI⁺) m/z 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) : δ ppm 2.03 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10 (d, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.91 (q, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.86 (q, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.89 (d, 1H)。

[0706] 实施例5

[0707] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

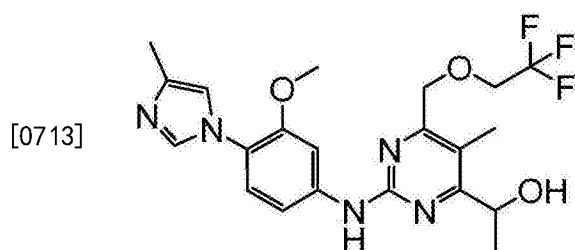


[0709] 将甲基溴化镁(0.199mL的3M溶液, 0.28mmol)缓慢加至1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(25mg, 0.06mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌1h。将该混合物用氯化铵在水(1.5mL)中的饱和溶液淬灭并用盐水(10mL)稀释。将该混合物用EtOAc(2x20mL)萃取。将有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,13mg (45%)。

[0710] MS (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) : δ ppm 1.63 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.98 (q, 2H), 4.76 (s, 2H), 5.50 (br. s., 1H), 6.88 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.64 (s, 1H)。

[0711] 实施例6

[0712] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇

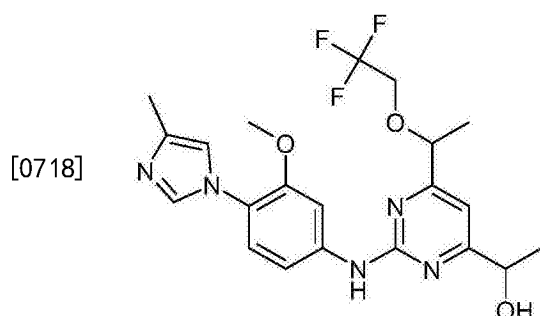


[0714] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-5-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(25mg,0.06mmol)在二噁烷(3mL)和水(3mL)中用硼氢化钠(8mg,0.22mmol)处理。将该混合物在室温搅拌30min。加入乙酸(0.5mL)并将该混合物搅拌25min。将该混合物浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,13mg(48%)。

[0715] MS (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.43 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 4.24 (d, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.99 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.67 (d, 1H)。

[0716] 实施例7

[0717] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙醇



[0719] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙酮(90mg,0.20mmol)溶于乙醇(5mL)中。分批加入硼氢化钠(30.3mg,0.80mmol)。将该混合物在室温搅拌10min。加入丙酮(2mL)并将该混合物搅拌20min。将该混合物过滤,挥发物真空除去,并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其由四种立体异构体组成,64mg(71%)。

[0720] MS (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.49-1.62 (m, 6H) 2.30 (s, 3H) 3.87 (s, 1H) 3.77-3.95 (m, 2H) 4.17 (br. s, 1H) 4.54 (m, 1H) 4.82 (q, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.97 (d, 1H) 7.05 (dd, 1H) 7.18 (d, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.77 (d, 1H)。

[0721] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙醇, 异构体4

[0722] 将上述混合物(62mg)用SFC进行手性拆分,得到四种单一的立体异构体。下文描述的是对映体纯的异构体4,其为手性柱上最后被洗脱出的对映体。蒸发溶剂,得到标题化合物,其为无水膜状物7.7mg(12%)。

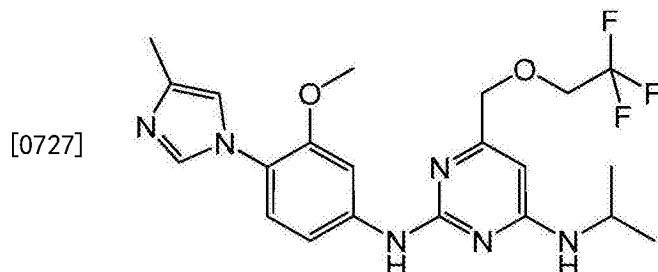
[0723] MS (APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ ppm 1.45 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 2.19 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 4.70 (q, 1H), 6.94 (s, 1H),

7.05 (s, 1H), 7.16–7.25 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[0724] 分析型SFC: 手性柱AD-H; 4.6*250mm; 5 μ m, 流动相: 20% EtOH+0.1% 二乙胺; 80% CO₂, 流速3mL/min, t_R=8.69min。

[0725] 实施例8

[0726] N⁴-异丙基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

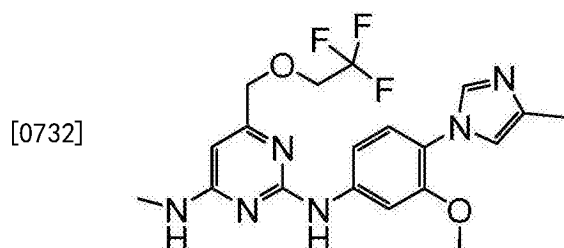


[0728] 在氮气氛下, 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (90mg, 0.44mmol)、2-氯-N-异丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺 (63mg, 0.22mmol)、碳酸铯 (145mg, 0.44mmol)、乙酸钡 (7.48mg, 0.03mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (11.68mg, 0.03mmol) 在二噁烷 (1.5mL) 在小瓶中混合。将该混合物在120℃微波反应器中加热90分钟。将该混合物经硅藻土过滤并将该过滤器填料用甲醇洗涤。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为固体60mg (60%)。

[0729] MS (APCI⁺) m/z 451 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ 1.21ppm (d, 6H), 2.18–2.21 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 4.12–4.31 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.85 (br. s., 1H)。

[0730] 实施例9

[0731] N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

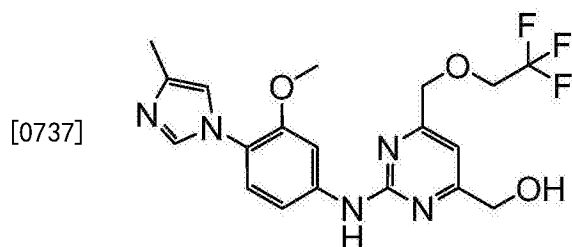


[0733] 在氮气氛下, 将2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺 (161mg, 0.63mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (256mg, 1.26mmol)、碳酸铯 (410mg, 1.26mmol)、乙酸钡 (II) (21mg, 0.09mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (33mg, 0.09mmol) 在二噁烷 (10mL) 中混合。将该小瓶在120℃微波反应器中加热90min。将该混合物经硅藻土过滤, 将其用MeOH洗脱。将该混合物分配于EtOAc和氢氧化钠 (1M, 水溶液) 之间。有机层用硫酸钠干燥和真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为固体136mg (51%)。

[0734] MS (ES⁺) m/z 423 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.13 (s, 3H) 2.88 (br. s., 3H) 3.78 (s, 3H) 4.20 (q, 2H) 4.46 (s, 2H) 6.03 (br. s., 1H) 7.01 (s, 1H) 7.15 (d, 1H) 7.26 (d, 1H) 7.34 (br. s., 1H) 7.63 (s, 1H) 8.08 (br. s., 1H) 9.26 (s, 1H)。

[0735] 实施例10

[0736] 2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇

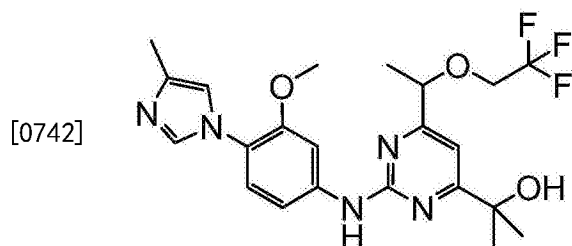


[0738] 将2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲酸乙酯(0.38g,0.82mmol)在乙醇(20mL)中的溶液加热至45°。分批加入柠檬酸(1.255g,6.53mmol)和硼氢化钠(0.309g,8.16mmol)(每次5-10mg),保持pH在5-7的范围,持续3h。加入丙酮(2mL)并将该反应混合物搅拌15min。加入氯仿(40mL)。将该混合物过滤并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱柱纯化,用梯度的MeOH和DCM洗脱,得到标题化合物,其为固体,0.24g(69%)。

[0739] MS(APCI⁺) m/z 424 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 2.29(s,3H) 3.85(s,3H) 3.99(q,2H) 4.68(s,2H) 4.72(s,2H) 6.88(s,1H) 6.99(s,1H) 7.09(dd,1H) 7.17(d,1H) 7.41(s,1H) 7.63(s,1H) 7.67(d,1H)。

[0740] 实施例11

[0741] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)丙-2-醇



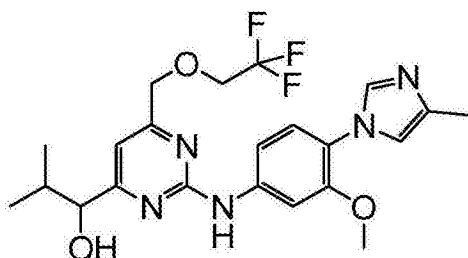
[0743] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(1-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)嘧啶-4-基)乙酮(120mg,0.27mmol)与二噁烷共蒸发并溶于THF(5mL)中。将该混合物缓慢加至剧烈搅拌的甲基溴化镁溶液(0.712mL的3M溶液,2.14mmol)。将该混合物搅拌10分钟。将该混合物在冰浴中冷却并用氯化铵在水中的饱和溶液(10mL)缓慢淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将有机相分离,用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体81mg(64%)。

[0744] MS(APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 1.56-1.58(m,9H) 2.31(s,3H) 3.84-3.90(m,2H) 3.88(s,3H) 4.55(q,1H) 6.89(s,1H) 7.03(s,1H) 7.05(dd,1H) 7.20(d,1H) 7.38(s,1H) 7.66(s,1H) 7.75(d,1H)。

[0745] 实施例12

[0746] 2,2,2-三氟-1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇

[0757]



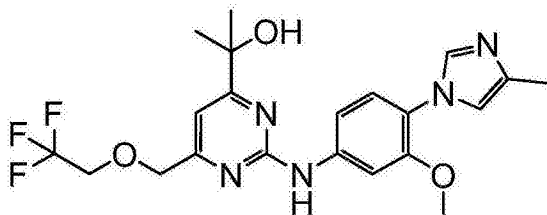
[0758] 将1-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-2-甲基丙-1-醇(20mg, 0.07mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(13.61mg, 0.07mmol)、乙酸铯(II)(2.255mg, 10.04 μ mol)、2-(二环己基膦基)联苯(3.52mg, 10.04 μ mol)和碳酸铯(43.6mg, 0.13mmol)在二噁烷(3mL)中混合。将该小瓶用氮气吹扫,盖好并用在130℃的微波照射加热2.5h。将该混合物经硅胶垫过滤,将该垫用DCM和5%MeOH的DCM溶液洗脱。将该溶剂蒸发。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,9mg(27%)。

[0759] MS(APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.83(d, 3H) 1.09(d, 3H) 2.11(m, 1H) 2.30(d, 3H) 3.29(bs, 1H) 3.86(s, 3H) 4.00(q, 2H) 4.51(d, 1H) 4.69(s, 2H) 6.88(s, 1H) 6.92(s, 1H) 7.06(dd, 1H) 7.18(d, 1H) 7.42(s, 1H) 7.66(d, 1H) 7.67(d, 1H)。

[0760] 实施例15

[0761] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

[0762]



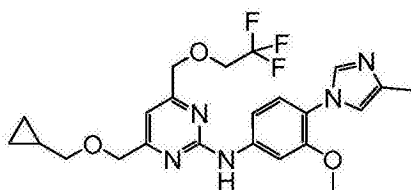
[0763] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(178mg, 0.41mmol)溶于THF(5mL)中。将该混合物加至甲基溴化镁(3M在THF中, 1.090mL, 3.27mmol)在THF(5mL)中。将该混合物在室温搅拌5min。将该混合物在0℃冷却并加入氯化铵(水溶液)。将该混合物用EtOAc萃取,将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化,用梯度的甲醇/DCM洗脱,得到标题化合物,其为固体, 107mg(58%)。

[0764] MS(APCI⁺) m/z 452 (M+H)⁺. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.47(s, 6H) 2.14(d, 3H) 3.80(s, 3H) 4.28(q, 2H) 4.69(s, 2H) 5.40(s, 1H) 7.03(t, 1H) 7.22(m, 2H) 7.29(m, 1H) 7.66(d, 1H) 8.01(d, 1H) 9.82(s, 1H)。

[0765] 实施例16

[0766] 4-((环丙基甲氧基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0767]

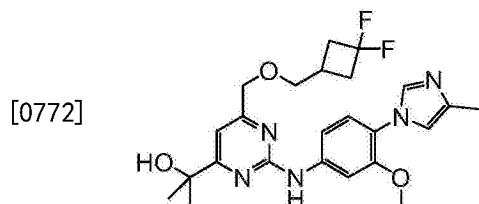


[0768] 将2-氯-4-((环丙基甲氧基)甲基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(大约50%纯,33mg,0.11mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(26mg,0.13mmol)、乙酸铯(II)(4mg,0.02mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(6mg,0.02mmol)碳酸铯(69mg,0.21mmol)和二噁烷(2mL)在小瓶中混合。将该小瓶盖好、抽真空并用氮气吹扫。将该混合物用120℃微波照射加热1.5h。将该混合物经硅胶垫过滤,将该垫用10%甲醇/乙酸乙酯洗涤。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,15mg(28%)。

[0769] MS (APCI⁺) m/z 478 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 0.23-0.32 (m, 2H) 0.55-0.65 (m, 2H) 1.09-1.21 (m, 1H) 2.31 (d, 3H) 3.44 (d, 2H) 3.86 (s, 3H) 4.00 (q, 2H) 4.55 (s, 2H) 4.68 (s, 2H) 6.88 (t, 1H) 7.08 (dd, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.74 (d, 1H)。

[0770] 实施例17

[0771] 2-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

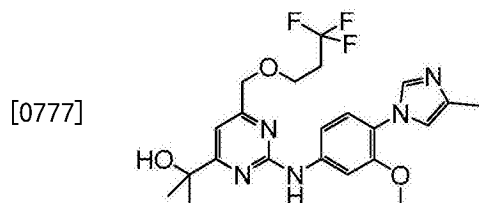


[0773] 在氩气氛下,将甲基溴化镁(0.105mL,0.31mmol)加至1-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮(16mg,0.03mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冰冷溶液中。将该混合物搅拌10min。加入甲基溴化镁(0.058mL,0.17mmol)并将该混合物搅拌10分钟。将该反应用氯化铵(水溶液,饱和)淬灭。将该混合物浓缩。将残余物用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物(4mg,24%)。

[0774] MS (APCI⁺) m/z 474 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.57 (s, 6H) 2.38-2.57 (m, 6H) 2.66-2.77 (m, 2H) 3.65 (d, 2H) 3.90 (s, 3H) 4.55 (s, 2H) 6.95 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 7.11 (d, 1H) 7.22 (d, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 8.08 (br.s., 1H)。

[0775] 实施例18

[0776] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇



[0778] 向甲基溴化镁(0.950mL,2.85mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冰冷溶液中加入冰冷的1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((3,3,3-三氟丙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(85mg,0.19mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液,经5min。将该混合物在冰浴中搅拌30分钟,然后用氯化铵(水溶液,饱和)淬灭。通过蒸发减少溶剂体积。将该混合物用二氯甲烷萃取并将有机相通过分相器。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为

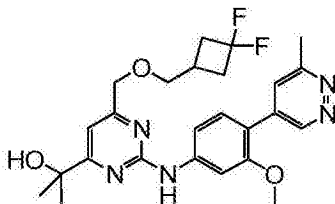
固体, 53mg (60%)。

[0779] MS (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.56 (s, 6H) 2.31 (s, 3H) 2.52 (qt, 2H) 3.83 (t, 2H) 3.87 (s, 3H) 4.25 (br. s., 1H) 4.55 (s, 2H) 6.89 (s, 1H) 7.03 (s, 1H) 7.07 (dd, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.66 (d, 1H)。

[0780] 实施例19

[0781] 2-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

[0782]



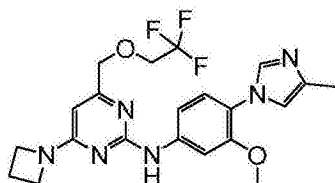
[0783] 向甲基溴化镁 (1.430mL, 2.00mmol) 在 THF (6mL) 中的冰冷溶液中加入 1-(6-(((3,3-二氟环丁基)甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮 (94mg, 0.20mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液, 经 5min。将该混合物在冰浴上搅拌 30 分钟, 然后将其用氯化铵 (水溶液, 饱和) 淬灭。通过蒸发降低溶剂体积。将该混合物用二氯甲烷萃取并将有机相通过分相器。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 38mg (39%)。

[0784] MS (APCI⁺) m/z 486 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.57 (s, 6H) 2.38-2.56 (m, 3H) 2.65-2.74 (m, 2H) 2.76 (s, 3H) 3.65 (d, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.13 (br. s., 1H) 4.56 (s, 2H) 7.04 (s, 1H) 7.16 (dd, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.44 (s, 1H) 7.50-7.54 (m, 1H) 7.72 (d, 1H) 9.28 (s, 1H)。

[0785] 实施例20

[0786] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0787]



[0788] 在 120℃ 氩气下, 将 4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶 (31mg, 0.11mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (22.37mg, 0.11mmol)、碳酸铯 (71.7mg, 0.22mmol)、乙酸钡 (II) (3.71mg, 0.02mmol) 和 2-(二环己基膦基)联苯 (5.79mg, 0.02mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的混合物在微波反应器中加热 90 分钟。将该混合物经一小段硅胶填料过滤, 将其用 10% 甲醇/乙酸乙酯洗涤并将该混合物真空浓缩。将残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物 (41mg, 83%)。

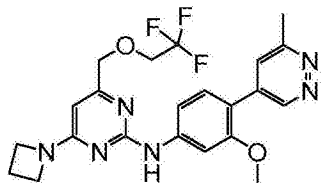
[0789] MS (APCI⁺) m/z 449 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 2.30 (d, 3H) 2.41-2.52 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 3.96 (q, 2H) 4.11-4.19 (m, 4H) 4.51 (s, 2H) 5.88 (s, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.91 (dd, 1H) 7.05 (s, 1H) 7.12 (d, 1H) 7.62 (d, 1H) 7.92 (d, 1H)。

[0790] 实施例21

[0791] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三

氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0792]



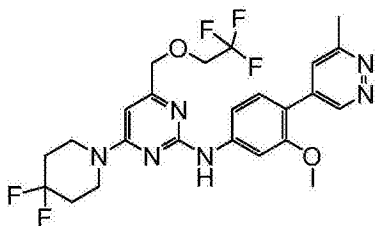
[0793] 在120℃氩气下,将4-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(30mg,0.11mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯胺(23mg,0.11mmol)、碳酸铯(69mg,0.21mmol)、乙酸钡(II)(4mg,0.02mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(6mg,0.02mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶填料过滤,将其用10%的甲醇在EtOAc中的溶液(75mL)洗涤。将该洗脱液浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体14mg(29%)。

[0794] MS (APCI⁺) m/z 461 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.42-2.50 (m, 2H) 2.73 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 3.96 (q, 2H) 4.10-4.20 (m, 4H) 4.51 (s, 2H) 5.88 (s, 1H) 7.00 (dd, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 7.48 (d, 1H) 7.93 (d, 1H) 9.26 (d, 1H)。

[0795] 实施例22

[0796] 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0797]



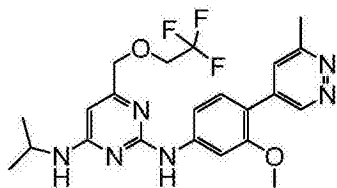
[0798] 在120℃氩气下,将2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(40mg,0.12mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯胺(25mg,0.12mmol)、碳酸铯(75mg,0.23mmol)、乙酸钡(II)(4mg,0.02mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(6mg,0.02mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液(75mL)洗涤并将该洗脱液真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,35mg(58%)。

[0799] MS (APCI⁺) m/z 525 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 1.98-2.10 (m, 4H) 2.73 (s, 3H) 3.81-3.85 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 3.98 (q, 2H) 4.56 (s, 2H) 6.32 (s, 1H) 7.12 (dd, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.31 (d, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.64 (d, 1H) 9.27 (d, 1H)。

[0800] 实施例23

[0801] N⁴-异丙基-N²-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

[0802]

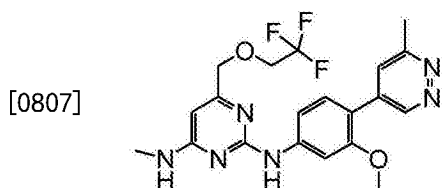


[0803] 在120℃氩气下,将2-氯-N-异丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(41mg,0.14mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯胺(31mg,0.14mmol)、碳酸铯(94mg,0.29mmol)、乙酸钡(II)(5mg,0.02mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(8mg,0.02mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液洗涤。将该洗脱液真空浓缩,并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,32mg(48%)。

[0804] MS (APCI⁺) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δppm 1.23 (d, 6H) 2.66 (s, 3H) 3.88 (s, 3H) 4.05 (q, 2H) 4.17-4.34 (m., 1H) 4.44 (s, 2H) 6.06 (s, 1H) 7.27 (d, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.68-7.73 (m, 1H) 7.82 (br. s., 1H) 9.22 (br. s., 1H)。

[0805] 实施例24

[0806] N²-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-N⁴-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

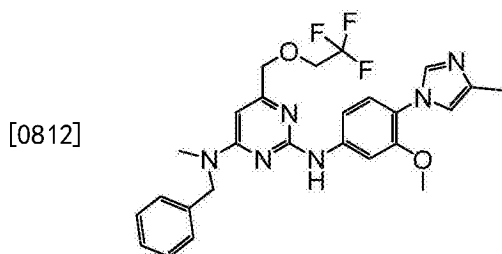


[0808] 在120℃氩气下,将2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(50mg,0.20mmol)、3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯胺(42mg,0.20mmol)、碳酸铯(127mg,0.39mmol)、乙酸钡(II)(7mg,0.03mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(10mg,0.03mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。加入2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(72mg,0.28mmol,1.4当量)、乙酸钡(II)(7mg)和2-(二环己基膦基)联苯(10mg)并将该混合物在120℃微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液(75mL)洗涤。将该洗脱液真空浓缩并将该残余物用制备型色谱纯化,得到标题化合物,其为固体,22mg(26%)。

[0809] MS (APCI⁺) m/z 435 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.73 (s, 3H) 3.03 (br. s., 3H) 3.88 (s, 3H) 3.97 (q, 2H) 4.53 (s, 2H) 5.22 (br. s., 1H) 6.10 (s, 1H) 7.10-7.15 (m, 1H) 7.28-7.37 (m, 2H) 7.50 (d, 1H) 7.77 (br. s., 1H) 9.26 (d, 1H)。

[0810] 实施例25

[0811] N⁴-苄基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



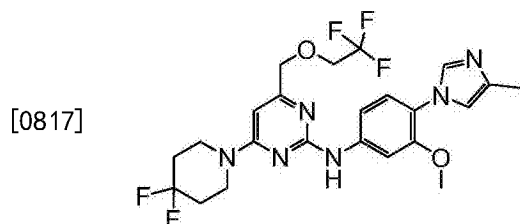
[0813] 在120℃氩气下,将N-苄基-2-氯-N-甲基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(197mg,0.57mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(116mg,0.57mmol)、碳酸铯(371mg,1.14mmol)、乙酸钡(II)(19mg,0.09mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(30mg,

0.09mmol) 在二噁烷(4mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液(75mL)洗涤。将该洗脱液真空浓缩,并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体194mg(66%)。

[0814] MS (APCI⁺) m/z 513 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOH) δppm 2.21 (d, 3H) 3.10 (br. s., 3H) 3.62 (br. s., 3H) 4.06 (q, 2H) 4.53 (s, 2H) 6.28 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 7.12 (s, 2H) 7.22-7.28 (m, 3H) 7.30-7.36 (m, 2H) 7.62-7.65 (m, 1H) 7.80 (s, 1H)。

[0815] 实施例26

[0816] 4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

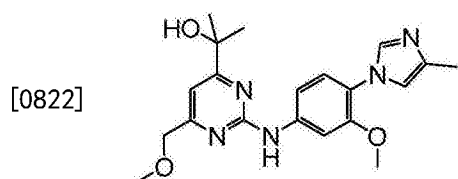


[0818] 在120℃氩气下,将2-氯-4-(4,4-二氟哌啶-1-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶(97mg,0.28mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(57mg,0.28mmol)、碳酸铯(183mg,0.56mmol)、乙酸钡(9mg,0.04mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(15mg,0.04mmol)的混合物在微波反应器中搅拌90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液(75mL)洗涤。将该洗脱液真空浓缩,并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为胶状物,103mg(72%)。

[0819] MS (APCI⁺) m/z 513 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ2.00-2.09 (m, 4H), 2.29-2.32 (m, 3H), 3.81-3.87 (m, 7H), 3.98 (q, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H)。

[0820] 实施例27

[0821] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

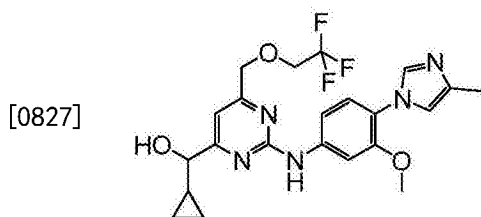


[0823] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-(甲氧基甲基)嘧啶-4-基)乙酮(160mg,0.44mmol)在四氢呋喃(20mL)滴加至甲基溴化镁(3.11mL,4.35mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冰冷溶液中。将该混合物在冰浴中搅拌30分钟并用氯化铵(饱和,水溶液)淬灭。将该混合物用二氯甲烷萃取,将有机相通过含有1cm硫酸镁层的分相器并将该洗脱液真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,124mg(74%)。

[0824] MS (APCI⁺) m/z 384 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ1.56 (s, 6H), 2.35-2.38 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.10 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 6.90-6.93 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.80 (br. s., 1H)。

[0825] 实施例28

[0826] 环丙基(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)甲醇

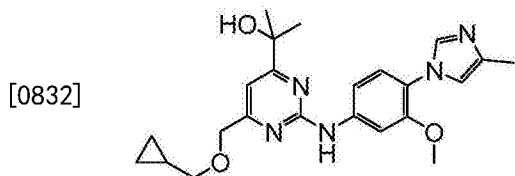


[0828] 向环丙基溴化镁(1.90mL,0.95mmol)在THF(10mL)中的冰冷溶液中加入2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(40mg,0.09mmol)在THF(6mL)中的溶液,经5min。将该混合物在冰浴中搅拌30分钟,然后将其用氯化铵(水溶液,饱和)淬灭。通过蒸发降低溶剂体积。将该混合物用二氯甲烷萃取,将有机相通过分相器并真空浓缩。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,7mg(16%)。

[0829] MS(APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δppm 0.54-0.69(m,4H) 1.10-1.18(m,1H) 2.29-2.32(m,3H) 3.87(s,3H) 3.97-4.09(m,3H) 4.70(s,2H) 6.89(s,1H) 7.05(s,1H) 7.10(dd,1H) 7.19(d,1H) 7.35(s,1H) 7.65(dd,2H)。

[0830] 实施例29

[0831] 2-(6-((环丙基甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇



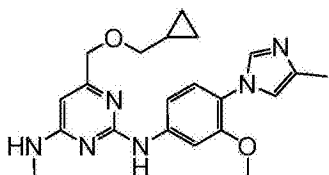
[0833] 向甲基溴化镁(1.58mL,2.21mmol)在THF(5mL)中的冰冷溶液中滴加1-(6-((环丙基甲氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮(90mg,0.22mmol)的THF(20mL)溶液并将该混合物在冰浴中搅拌30分钟。将该反应用氯化铵(水溶液,饱和)淬灭并加入盐水。将该混合物用二氯甲烷萃取,将有机相通过含有1cm硫酸镁层的分相器并将该溶剂真空除去。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,50mg(54%)。

[0834] MS(APCI⁺) m/z 424 (M+H)⁺. ¹H NMR(500MHz,CDC1₃) δppm 0.23-0.27(m,2H),0.56-0.61(m,2H),1.09-1.18(m,1H),1.56(s,6H),2.27-2.31(m,3H),3.44(d,2H),3.86(s,3H),4.45(br.s.,1H),4.55(s,2H),6.87(s,1H),7.05(dd,1H),7.07(s,1H),7.17(d,1H),7.54(s,1H),7.64(s,1H),7.73(d,1H)。

[0835] 实施例30

[0836] 6-((环丙基甲氧基)甲基)-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-甲基嘧啶-2,4-二胺

[0837]



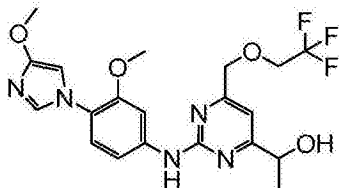
[0838] 在120℃氩气下,将2-氯-6-((环丙基甲氧基)甲基)-N-甲基嘧啶-4-胺(41mg, 0.18mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(73mg, 0.36mmol)、碳酸铯(117mg, 0.36mmol)、乙酸钡(6mg, 0.03mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(9mg, 0.03mmol)的混合物在微波炉中搅拌90分钟。将该混合物经一小段硅胶垫过滤,将其用10%甲醇在乙酸乙酯中的溶液(75mL)洗涤。将该洗脱液浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物(30mg, 42%)。

[0839] MS (APCI⁺) m/z 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δppm 0.23-0.27 (m, 2H), 0.55-0.60 (m, 2H), 1.08-1.17 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 3.00 (d, 3H), 3.41 (d, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 6.11 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.77 (br. s., 1H)。

[0840] 实施例31

[0841] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇

[0842]



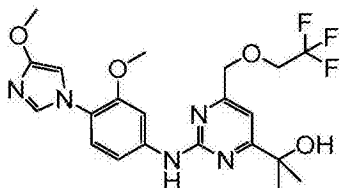
[0843] 向1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇(0.1g, 0.22mmol)在乙醇(5mL)中的搅拌溶液中加入硼氢化钠(0.034g, 0.89mmol)。将该混合物在室温搅拌10min。加入丙酮(2mL)并将混合物搅拌20min。将该混合物过滤,将该滤液真空浓缩并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,50 mg (50%)。

[0844] MS (APCI⁺) m/z 454 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) : δppm: 1.54 (d, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.81 (q, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (d, 1H)。

[0845] 实施例32

[0846] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

[0847]



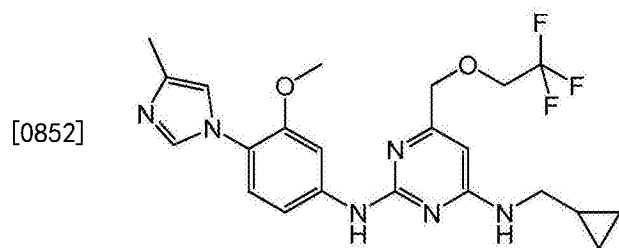
[0848] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲氧基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇(145mg, 0.32mmol)与二噁烷共蒸发并溶于THF(10mL)中。将该

混合物缓慢加至充分搅拌的甲基溴化镁(0.857mL, 3M溶液, 2.57mmol)在THF(5mL)中的溶液中。将该混合物在室温搅拌5min。将该混合物在冰浴中冷却并加入氯化铵(水溶液, 5mL)。将该混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取, 将有机相过滤并真空浓缩。将残余物用制备型HPLC分离纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 68mg (46%)。

[0849] MS (APCI⁺) m/z 468 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δppm: 1.50 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.97 (br. s., 1H), 4.11 (q, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (br. s., 1H)。

[0850] 实施例33

[0851] N⁴-(环丙基甲基)-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

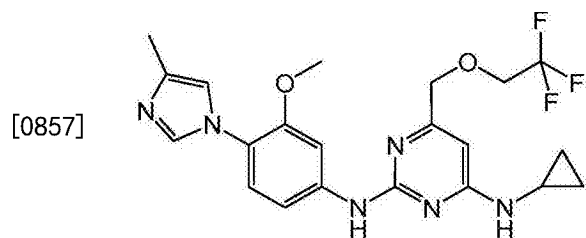


[0853] 在120℃氮气氛下, 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(99mg, 0.49mmol)、2-氯-N-(环丙基甲基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(72mg, 0.24mmol)、碳酸铯(159mg, 0.49mmol)、乙酸钡(II)(8.20mg, 0.04mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(12.80mg, 0.04mmol)在二噁烷(1.5mL)中的混合物在微波照射下加热90分钟。将该混合物经硅藻土过滤, 将该垫用甲醇洗脱。将该洗脱液浓缩并将该残余物用制备型色谱纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 65mg (58%)。

[0854] MS (APCI⁺) m/z 463 (M+H)⁺. ¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ0.21-0.26 (m, 2H), 0.46-0.52 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.27 (br. s., 2H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.94 (br. s., 1H), 6.06 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 7.54 (d, 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.93 (br. s., 1H)。

[0855] 实施例34

[0856] N⁴-环丙基-N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺



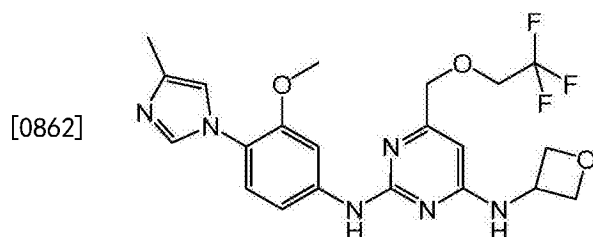
[0858] 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(91mg, 0.45mmol)、2-氯-N-环丙基-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(63mg, 0.22mmol)、碳酸铯(146mg, 0.45mmol)、乙酸钡(II)(8mg, 0.03mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(12mg, 0.03mmol)在二噁烷(1.5mL)中的混合物在120℃微波反应器中加热90分钟。将该混合物经硅藻土过滤, 将该过滤器垫用甲醇洗脱。将该洗脱液真空浓缩并将该残余物用制备型色谱纯化, 得到标题化合物, 其为固

体, 45mg (45%)。

[0859] MS (APCI⁺) m/z 449 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ 0.51-0.58 (m, 2H), 0.76-0.81 (m, 2H), 2.18-2.19 (m, 3H), 2.63 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 4.08 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.00 (br. s., 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.25-7.37 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.57 (br. s., 1H), 7.78 (d, 1H)。

[0860] 实施例35

[0861] N²-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-N⁴-(氧杂环丁烷-3-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

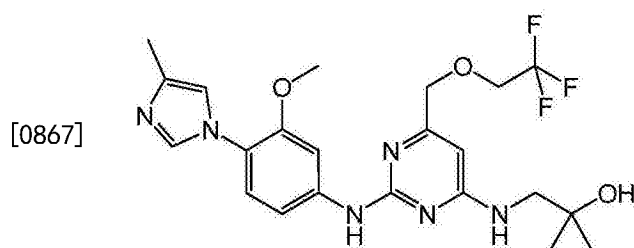


[0863] 在120℃氮气氛下, 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(78mg, 0.38mmol)、2-氯-N-(氧杂环丁烷-3-基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(57mg, 0.19mmol)、碳酸铯(125mg, 0.38mmol)、乙酸钡(II)(6.45mg, 0.03mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(10.07mg, 0.03mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物在微波照射下加热90分钟。将该混合物经硅藻土过滤并将过滤器垫用甲醇洗涤。将该洗脱液真空浓缩并用制备型色谱纯化, 得到标题化合物, 其为固体45mg (51%)。

[0864] MS (APCI⁺) m/z 465 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.14 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 4.43-4.52 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 5.07 (br. s., 1H), 6.08 (br. s., 1H), 7.02 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 9.26 (s, 1H)。

[0865] 实施例36

[0866] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙-2-醇



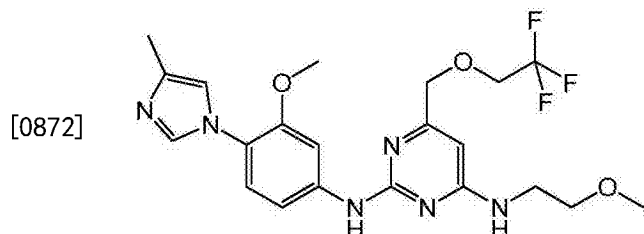
[0868] 在120℃氮气氛下, 将3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(45mg, 0.22mmol)、1-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)-2-甲基丙-2-醇(35mg, 0.11mmol)、碳酸铯(73mg, 0.22mmol)、乙酸钡(II)(4mg, 0.02mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(6mg, 0.02mmol)在二噁烷(1mL)中的混合物在微波照射下加热90分钟。加入额外当量的以下各化合物: 3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺、碳酸铯、乙酸钡(II)和2-(二环己基膦基)联苯并将该反应混合物在120℃微波照射下额外加热90分钟。将该混合物过滤并用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为固体16mg (29%)。

[0869] MS (APCI⁺) m/z 481 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 乙腈-d₃) δ 1.18 (s, 6H), 2.18 (s, 3H),

3.42 (br. s., 2H), 3.83 (s, 3H), 4.06 (q, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.07 (br. s., 1H), 6.15 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.67 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H)。

[0870] 实施例37

[0871] N^2 -(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)- N^4 -(2-甲氧基乙基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2,4-二胺

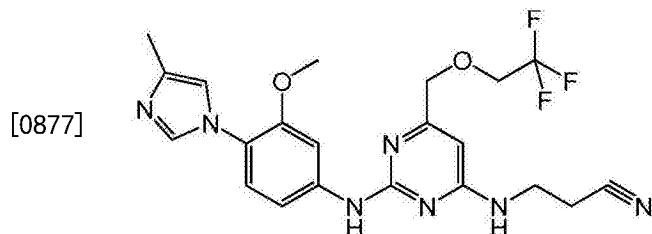


[0873] 将2-氯-N-(2-甲氧基乙基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-胺(43mg, 0.14mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(58mg, 0.29mmol)、碳酸铯(94mg, 0.29mmol)、乙酸钡(II)(5mg, 0.02mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(8mg, 0.02mmol)和二噁烷(2mL)在小瓶中混合并保持在氮气氛围下。将该混合物在120℃微波反应器中加热90min。将该反应混合物经硅藻土垫过滤。将该过滤器垫用MeOH漂洗。真空除去溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,34mg(51%)。

[0874] MS (ES^+) m/z 467 ($M+H$)⁺. 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.34 (s, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.56-3.68 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 3.97 (q, 2H) 4.53 (s, 2H) 5.22 (br. s., 1H) 6.09 (s, 1H) 6.89 (s, 1H) 7.01-7.19 (m, 3H) 7.65-7.79 (m, 2H)。

[0875] 实施例38

[0876] 3-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)丙腈



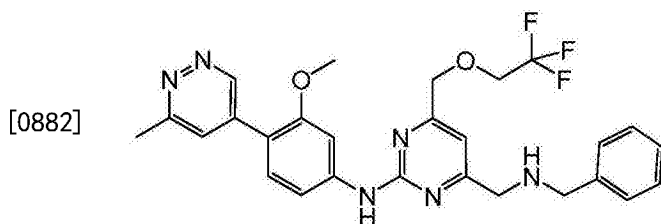
[0878] 将3-(2-氯-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基氨基)丙腈(29mg, 0.10mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(40mg, 0.20mmol)、碳酸铯(64mg, 0.20mmol)、乙酸钡(II)(3mg, 0.01mmol)、2-(二环己基膦基)联苯(5mg, 0.01mmol)和二噁烷(1.5mL)在小瓶中混合并保持在氮气氛围下。将该混合物在120℃微波反应器中加热90min。将该混合物经硅藻土垫过滤。将该过滤器填料用MeOH漂洗。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为固体,22mg(48%)。

[0879] MS (ES^+) m/z 462 ($M+H$)⁺. 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.40 (br. s., 3H) 2.76 (t, 2H) 3.78 (q, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.98 (q, 2H) 4.55 (s, 2H) 5.15 (br. s., 1H) 6.15 (s, 1H) 6.92 (s, 1H) 6.97-7.07 (m, 1H) 7.12-7.21 (m, 2H) 7.62 (br. s., 1H) 7.91 (br. s., 1H)。

[0880] 实施例39

[0881] 4-((苄基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三

氟乙氧基) 甲基) 嘧啶-2-胺

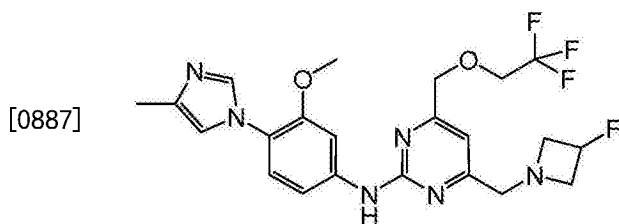


[0883] 将2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(100mg, 0.23mmol)溶于DCE(4mL)、THF(1mL)和DMF(0.1mL)中。加入苄胺(0.030mL, 0.28mmol)和乙酸(0.013mL, 0.23mmol), 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(69mg, 0.32mmol)。将该混合物在室温氮气氛围下搅拌1小时。将该反应用水淬灭。将该水相用DCM(x2)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并蒸发至硅胶。将该硅胶装载在预填充的硅胶柱。将该柱用梯度的甲醇/DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 58mg(48%)。

[0884] MS(ES⁺) m/z 525 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 2.75(s, 3H) 3.83(s, 3H) 3.91(s, 2H) 3.92-3.94(s, 2H) 3.99(q, 2H) 4.67(s, 2H) 6.97(s, 1H) 7.16(dd, 1H) 7.28-7.34(m, 2H) 7.34-7.38(m, 2H) 7.38-7.41(m, 3H) 7.49(d, 1H) 7.73(d, 1H) 9.27(d, 1H)。

[0885] 实施例40

[0886] 4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺



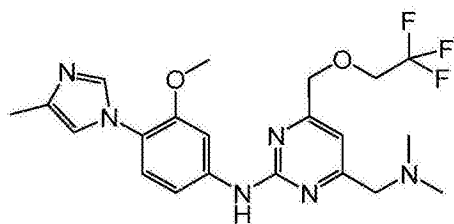
[0888] 将3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(25mg, 0.23mmol)与甲醇(5mL)混合。加入甲醇钠(30重量%的甲醇溶液, 0.042mL, 0.23mmol), 然后加入2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(80mg, 0.19mmol)。将该混合物搅拌2min。加入乙酸(0.035mL, 0.61mmol)并将该混合物搅拌5min。加入氰基硼氢化钠(17mg, 0.27mmol)并将该混合物在室温氮气氛围下搅拌1h。加入水并将该混合物搅拌5min。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物44 mg(48%)。

[0889] MS(ES⁺) m/z 480 [M+H]⁺. ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δppm 2.30(s, 3H) 3.28-3.33(m, 1H) 3.33-3.38(m, 1H) 3.73(s, 2H) 3.77-3.85(m, 2H) 3.86(s, 3H) 3.99(q, 2H) 4.66(s, 2H) 5.11-5.29(m, 1H) 6.88(s, 1H) 6.94(s, 1H) 7.08(dd, 1H) 7.17(d, 1H) 7.34(s, 1H) 7.64(s, 1H) 7.71(d, 1H)。

[0890] 实施例41

[0891] 4-((二甲基氨基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0892]



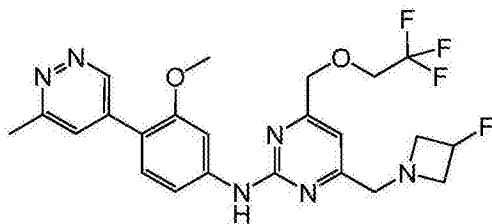
[0893] 将2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(100mg, 0.24mmol)溶于DCE(4mL)。加入二甲胺(2M在THF中, 0.142mL, 0.28mmol)和乙酸(0.014mL, 0.24mmol)然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(80mg, 0.38mmol)。将该混合物在室温氮气氛下搅拌1小时45分钟。加入水并将该混合物搅拌3分钟, 然后分离各相。将该水相用DCM萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并在硅胶上浓缩, 然后将其置于柱色谱, 用梯度的甲醇/DCM洗脱。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 22mg (21%)。

[0894] MS (ES⁻) m/z 449 [M-H]⁻. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 2.30 (d, 3H) 2.31-2.36 (m, 6H) 3.49 (s, 2H) 3.86 (s, 3H) 3.99 (q, 2H) 4.68 (s, 2H) 6.87 (s, 1H) 7.02 (s, 1H) 7.04 (dd, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.41 (s, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.79 (d, 1H)。

[0895] 实施例42

[0896] 4-((3-氟氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0897]



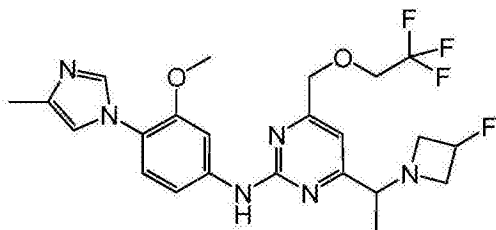
[0898] 将3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(31mg, 0.28mmol)与甲醇(5mL)混合。加入甲醇钠(0.051mL, 0.28mmol), 然后加入2-(3-甲氧基-4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛(100mg, 0.23mmol)。将该混合物搅拌2min。加入乙酸(0.042mL, 0.74mmol)。将该混合物搅拌5min。加入氰基硼氢化钠(20mg, 0.32mmol)并将该混合物在室温氮气氛下搅拌1h。加入水并将该混合物搅拌5min。蒸发溶剂并将该残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为固体, 48mg (42%)。

[0899] MS (ES⁺) m/z 493 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm 2.76 (s, 3H) 3.32-3.46 (m, 2H) 3.79 (s, 2H) 3.85-3.90 (m, 2H) 3.91 (s, 3H) 4.01 (q, 2H) 4.69 (s, 2H) 5.12-5.33 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.34 (d, 2H) 7.51 (d, 1H) 7.73 (s, 1H) 9.28 (d, 1H)。

[0900] 实施例43

[0901] 4-(1-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)乙基)-N-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-2-胺

[0902]



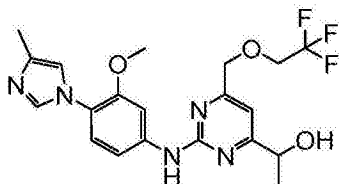
[0903] 将3-氟氮杂环丁烷盐酸盐(28mg, 0.25mmol)与甲醇(5mL)混合。加入甲醇钠(0.046mL, 0.25mmol), 然后加入1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(90mg, 0.21mmol)。将该混合物搅拌2min。加入乙酸(0.044mL, 0.76mmol)。将该混合物搅拌5min。加入氰基硼氢化钠(18mg, 0.29mmol)并将该混合物在室温氮气氛围下搅拌16小时。加入水并将该混合物搅拌5min, 然后用DCM和碳酸氢钠(饱和, 水溶液)稀释。分离各相并将水层用DCM萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的MeOH和DCM洗脱。将残余物用制备型HPLC纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 33mg (32%)。

[0904] MS (ES⁺) m/z 495 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.29 (d, 3H) 2.30 (d, 3H) 3.08-3.20 (m, 1H) 3.20-3.32 (m, 1H) 3.41 (q, 1H) 3.56-3.67 (m, 1H) 3.72-3.83 (m, 1H) 3.86 (s, 3H) 3.99 (q, 2H) 4.67 (s, 2H) 5.05-5.27 (m, 1H) 6.87 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.05 (dd, 1H) 7.16 (d, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.77 (d, 1H)。

[0905] 实施例44

[0906] 1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙醇

[0907]

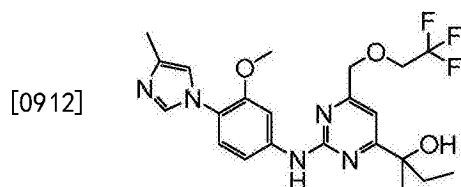


[0908] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮(55mg, 0.13mmol)溶于乙醇(5mL)。加入硼氢化钠(24mg, 0.63mmol)并将该混合物在室温搅拌10min。加入丙酮(2mL)并将该混合物搅拌20min。蒸发该溶剂。将残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的甲醇/DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 40mg (72%)。

[0909] MS (ES⁺) m/z 438 [M+H]⁺. ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δppm: 1.54 (d, 1H) 2.29 (d, 3H) 3.85 (s, 3H) 4.00 (q, 2H) 4.68 (s, 2H) 4.81 (q, 1H) 5.86 (bs, 1H) 6.87 (t, 1H) 7.00 (s, 1H) 7.08 (dd, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.69 (d, 1H) 7.71 (s, 1H)。

[0910] 实施例45

[0911] 2-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丁-2-醇

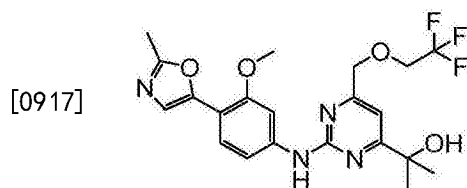


[0913] 将乙基溴化镁 (0.86mL, 2.57mmol, 3M在THF中) 溶于THF (5mL)。将1-(2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮 (140mg, 0.32mmol) 溶于THF (5mL) 并将其缓慢加至乙基溴化镁溶液。将该混合物在冰上冷却, 加入氯化铵 (饱和, 水溶液, 5mL) 并将该混合物搅拌5min。将该混合物用EtOAc (x2) 萃取。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的MeOH/DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为油状物, 63mg (42%)。

[0914] MS (APCI⁺) m/z 466 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.82 (t, 3H) 1.52 (s, 3H) 1.86 (q, 2H) 2.30 (d, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.00 (q, 2H) 4.40 (br. s., 1H) 4.70 (s, 2H) 6.89 (t, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.08 (dd, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.57 (s, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.68 (d, 1H)。

[0915] 实施例46

[0916] 2-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

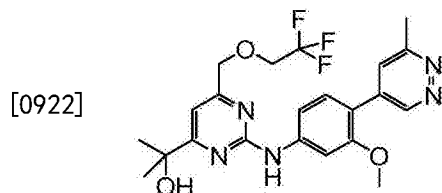


[0918] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮 (64mg, 0.15mmol) 溶于THF (5mL) 中并将其缓慢加至甲基溴化镁 (3M在THF中, 0.391mL, 1.17mmol) 在THF (5mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌5min。将该混合物在冰浴中冷却并加入氯化铵 (饱和, 水溶液, 5mL)。将该混合物搅拌5min。将该混合物用EtOAc (x2) 萃取。蒸发溶剂并将该残余物用柱色谱纯化, 用梯度的甲醇/DCM洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 46mg (69%)。

[0919] MS (APCI⁺) m/z 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.56 (s, 6H) 2.52 (s, 3H) 3.97 (s, 3H) 4.00 (q, 2H) 4.23 (bs, 1H) 4.69 (s, 2H) 7.01 (s, 1H) 7.06 (dd, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.43 (bs, 1H) 7.65 (d, 1H) 7.67 (d, 1H)。

[0920] 实施例47

[0921] 2-(2-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)丙-2-醇



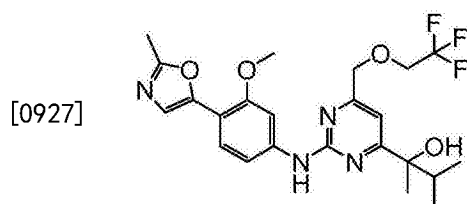
[0923] 将1-(2-(3-甲氧基-4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮 (60mg, 0.13mmol) 溶于THF (5mL) 并将其缓慢加至甲基溴化镁 (3M在THF

中, 0.358mL, 1.07mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 5min。将该混合物在冰浴中冷却并加入氯化铵 (饱和, 水溶液, 5mL)。将该混合物搅拌 5min。将该混合物用 EtOAc (x2) 萃取。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的 MeOH/DCM 洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 42mg (68%)。

[0924] MS (APCI⁺) m/z 464 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.57 (s, 6H) 2.76 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.02 (q, 2H) 4.13 (bs, 1H) 4.71 (s, 2H) 7.06 (s, 1H) 7.17 (dd, 1H) 7.36 (d, 1H) 7.49 (bs, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.71 (d, 1H) 9.28 (d, 1H)。

[0925] 实施例 48

[0926] 2-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)-3-甲基丁-2-醇

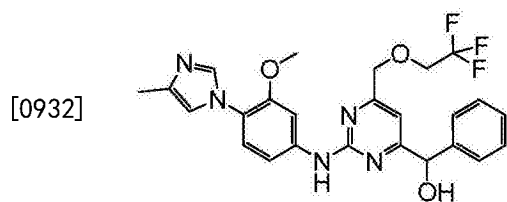


[0928] 将 1-(2-(3-甲氧基-4-(2-甲基噁唑-5-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)乙酮 (60mg, 0.14mmol) 溶于 THF (5mL) 并将其缓慢加至异丙基氯化镁 (2M 在 THF 中, 0.206mL, 0.41mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中。将该混合物搅拌 5min。将该混合物在冰浴中冷却, 加入氯化铵 (饱和, 水溶液, 5mL)。将该混合物搅拌 5min。将该混合物用 EtOAc (x2) 萃取。蒸发溶剂并将该残余物用硅胶柱色谱纯化, 用梯度的 MeOH/DCM 洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 40mg (61%)。

[0929] MS (APCI⁺) m/z 481 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 0.74 (d, 3H) 1.04 (d, 3H) 1.49 (s, 3H) 1.84 (br.s., 1H) 2.03 (m, 1H) 2.52 (s, 3H) 3.98 (s, 3H) 4.00 (q, 2H) 4.25 (br.s., 1H) 4.69 (s, 2H) 6.93 (s, 1H) 7.07 (dd, 1H) 7.33 (s, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.67 (d, 1H)。

[0930] 实施例 49

[0931] (2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-基)(苯基)甲醇

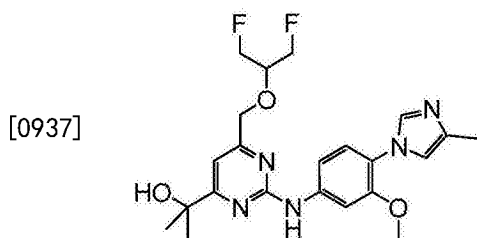


[0933] 将 2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)-6-((2,2,2-三氟乙氧基)甲基)嘧啶-4-甲醛 (0.10g, 0.24mmol) 溶于 THF (5mL)。将该混合物在冰浴中冷却并加入苯基溴化镁 (3M, 0.79mL, 2.37mmol), 经 30min。加入 MeOH 和氯化铵 (水溶液, 饱和)。将该混合物用 EtOAc (x2) 萃取。将有机相通过硅胶和硫酸钠垫过滤。蒸发溶剂并将该残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物, 50mg (22%)。

[0934] MS (APCI⁺) m/z 500 (M+H)⁺。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.29 (s, 3H) 3.81 (s, 3H) 3.94 (q, 2H) 4.64 (d, 2H) 4.84 (bs, 1H) 5.69 (s, 1H) 6.88 (s, 1H) 6.92 (s, 1H) 7.06 (dd, 1H) 7.17 (d, 1H) 7.30-7.41 (m, 3H) 7.41-7.50 (m, 3H) 7.61 (s, 1H) 7.62 (d, 1H)。

[0935] 实施例50

[0936] 2-(6-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

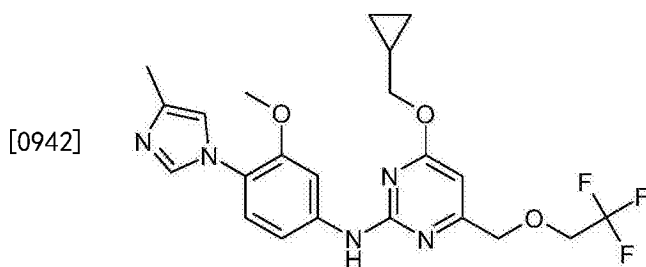


[0938] 向甲基溴化镁 (0.71mL, 1.0mmol) 在 THF (6mL) 中的冰冷溶液中加入 1-(6-((1,3-二氟丙-2-基氧基)甲基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)乙酮 (43mg, 0.1mmol) 在 THF (3mL) 中的溶液, 经 5min。将该反应在 0℃ 搅拌 30 分钟。加入氯化铵 (饱和, 水溶液)。通过蒸发降低溶剂体积。加入 DCM 并分离相。将有机相浓缩并将该残余物用制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 其为无水膜状物 (34mg, 76%)。

[0939] MS (APCI⁺) m/z 448 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.56 (s, 6H) 2.31 (d, 3H) 3.87 (s, 3H) 3.91-4.07 (m, 1H) 4.20 (br. s, 1H) 4.54-4.60 (m, 2H) 4.66-4.70 (m, 2H) 4.73 (s, 2H) 6.87-6.91 (m, 1H) 7.07 (dd, 1H) 7.10 (s, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.66 (dd, 2H)。

[0940] 实施例51

[0941] 4-(环丙基甲氧基)-N-[3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶-2-胺

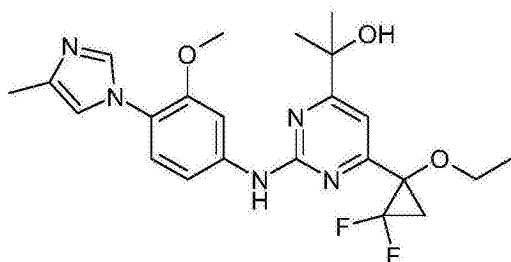


[0943] 在微波管中, 将 2-氯-4-(环丙基甲氧基)-6-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]嘧啶 (55mg, 0.19mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺 (45mg, 0.22mmol)、碳酸铯 (124mg, 0.38mmol) 和 2-(二环己基膦基)联苯 (10mg, 0.029mmol) 加至二噁烷 (3mL) 中。加入乙酸铯 (II) (6.4mg, 0.029mmol)。将该管用氮气真空填充并密封。将该混合物在 100℃ 微波反应器中加热 2 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 用 Mg₂SO₄ 干燥并将该溶剂减压除去。将残余物用硅胶色谱纯化, 用 0%-5% 甲醇/乙酸乙酯的混合物洗脱。将该产物用反相色谱进一步纯化, 用含有 5% 三氟乙酸的 0%-100% 的甲醇/水的混合物洗脱, 得到标题化合物, 其为固体, 40mg (45%)。MS (ESI⁺) m/z 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 0.34-0.37 (m, 2H), 0.64-0.70 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 4.20 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.74 (s, 1H)。

[0944] 实施例52

[0945] 2-(6-(1-乙氧基-2,2-二氟环丙基)-2-(3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)丙-2-醇

[0946]



[0947] 在120℃氩气氛下,将2-(2-氯-6-(1-乙氧基-2,2-二氟环丙基)嘧啶-4-基)丙-2-醇(8mg,0.03mmol)、3-甲氧基-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺(6mg,0.03mmol)、碳酸铯(17.81mg,0.05mmol)、乙酸钡(1mg,4μmol)和2-(二环己基膦基)联苯(1.5mg,4μmol)在二噁烷(1.5mL)中的混合物在微波反应器中加热90分钟。将该粗制混合物经一小段硅胶填料过滤,将其用10%MeOH/EtOAc(35mL)洗涤。将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物,其为无水膜状物,6mg(48%)。

[0948] MS (APCI⁺) m/z 460 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.32 (t, 3H) 1.57 (s, 6H) 1.80-1.91 (m, 1H) 2.31 (s, 3H) 2.64-2.74 (m, 1H) 3.57 (q, 2H) 3.87 (s, 3H) 6.90 (br. s., 1H) 6.95 (dd, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.29 (s, 1H) 7.63 (d, 1H) 7.67 (br. s., 1H)。

[0949] 生物测试

[0950] 使用以下方法测试化合物对Aβ形成的活性水平:

[0951] HEK测试

[0952] 将化合物在100%DMSO中稀释并在使用前在20℃储存。稳定表达具有瑞典突变的APP (APP^{swe})的人胚胎肾(HEK)细胞系使用Dulbecco改进的Eagle培养基(DMEM)进行培养,所述培养基提供4500mg/L葡萄糖、丙酮酸钠和GlutaMAX、10%胎牛血清、100U/mL青霉素-链霉素(PEST)、1x非必需氨基酸(NEAA)、10μM羟乙基哌嗪乙磺酸(Hepes)、100μg/mL博来霉素(Zeocine)。将约80%融合的细胞用PBS洗涤,使用稀释于PBS的1xTrypsin/EDTA从培养瓶中分离,再悬于细胞培养基中并接种在384孔聚-d-赖氨酸涂布的细胞培养板上中的25μL的细胞培养基中,约10000-15000个细胞/孔。任选地,将低温保存的细胞(在90%细胞培养基和10%DMSO中,在-140℃冷冻并储存)解冻,洗涤并如上接种。接下来,将该细胞在37℃和5%CO₂中培养15-24h,之后更换细胞培养基。将含有从制备的化合物板稀释200倍的测试化合物的新鲜培养基加入该细胞,然后在37℃和5%CO₂进一步培养4-6小时。用测试化合物培养后,分泌到细胞培养基中的Aβ肽(包括Aβ42、Aβ40、Aβ39、Aβ38和Aβ37)的量使用Meso Scale Discovery Technology的电化学发光测试技术,以及针对不同Aβ肽的特异性抗体进行分析。化合物潜在的细胞毒性效应通过测量细胞裂解液中的ATP含量(ViaLight)进行测试。

[0953] PCN测试

[0954] 将化合物稀释于100%DMSO中且在使用前在20℃储存。将原代皮质神经元细胞(PCN)从16天小鼠胚胎中分离并在Ham F12培养基中培养,所述培养基含有10%胎牛血清、10mM Hepes、2mM L-谷氨酰胺和100U/mL青霉素-链霉素。将在200μL细胞培养基中的150000-250000个细胞/孔接种到96孔聚-D-赖氨酸涂布的板上。在37℃,5%CO₂培养5天后,将该培养基换为新鲜培养基,其含有稀释100倍的测试化合物,然后在37℃和5%CO₂进一步培养16-20小时。用测试化合物培养后,分泌到细胞培养基中的Aβ42肽的量使用Invitrogen的固相夹层Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent Assay (ELISA)-试剂盒分析,用以检测小鼠β

淀粉样蛋白1-42。化合物潜在的细胞毒性效应通过测量细胞裂解液中的ATP含量 (ViaLight) 进行测试。

[0955] 结果

[0956] 示例性化合物的生物数据在下表1中给出。

[0957] 表1: 本发明实施例的HEK和PCN测试中的pIC₅₀值。

[0958]

实施例编号	pIC ₅₀ Aβ ₄₂ HEK 测试	pIC ₅₀ Aβ ₄₂ PCN 测试
1	7.7	7.3
2	7.5	7.2
3	7.6	7.4
4	7.6	8.0
5	7.7	7.7
6	7.5	7.5
7	7.5	7.5
8	7.5	7.7
9	7.6	7.5
10	7.2	7.5
11	7.6	7.3
12	7.1	7.4
13	7.7	7.3
14	ND	7.4
15	7.5	7.3
16	7.3	7.1
17	6.7	6.7
18	7.2	7.0
19	6.7	ND
20	7.4	7.0
21	6.9	7.3
22	7.1	7.2
23	7.1	7.1
24	7.0	7.1
25	7.6	7.3
26	7.3	7.7
27	6.8	6.9
28	7.4	7.0
29	7.4	7.2
30	7.4	7.2
31	6.6	6.5
32	7.0	6.5
33	7.4	7.3
34	7.3	7.0
35	7.3	7.6
36	7.2	7.4
37	7.4	7.2
38	7.3	7.4

[0959]

实施例编号	pIC50 A β 42 HEK 测试	pIC50 A β 42 PCN 测试
39	6.9	6.7
40	6.9	7.0
41	6.8	ND
42	7.1	6.6
43	7.5	6.8
44	7.3	7.0
45	7.3	7.2
46	7.4	7.1
47	7.3	7.0
48	7.6	7.3
49	7.1	7.1
50	7.1	7.2
51	7.2	6.9
52	6.7	6.7

[0960] ND=未确定

[0961] 新化合物的pIC50相比于已知化合物(例如W02009103652的实施例化合物105,其具有6.35-6.36的pIC50)得到提高。