



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108699048 B

(45) 授权公告日 2021.12.28

(21) 申请号 201680072029.8

(22) 申请日 2016.10.11

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108699048 A

(43) 申请公布日 2018.10.23

(30) 优先权数据

10-2015-0142014 2015.10.12 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.06.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2016/011355 2016.10.11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/065473 EN 2017.04.20

(73) 专利权人 株式会社 钟根堂

地址 韩国首尔

(72) 发明人 金润泰 李昌植 吴正泽 宋彗丞
崔真 李在英

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 刘鸿林 张晓威

(54) 发明名称

作为组蛋白脱乙酰基酶6抑制剂的噁二唑胺衍生物化合物及包含所述化合物的药物组合物

(57) 摘要

本发明涉及具有组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 抑制活性的新颖化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐、其用于制备治疗药物的用途、包含所述化合物的药物组合物、使用所述组合物治疗疾病的方法及制备所述新颖化合物的方法。本发明的新颖化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐具有组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制活性且可有效用于预防或治疗HDAC6 介导的疾病，包括感染性疾病；肿瘤；内分泌、营养及代谢疾病；精神及行为障碍；神经疾病；眼及

(51) Int.Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 271/10 (2006.01)

C07D 271/06 (2006.01)

C07C 211/33 (2006.01)

C07C 211/35 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2011088181 A1, 2011.07.21

US 20120027874 A1, 2012.02.02

WO 2011133888 A1, 2011.10.27

WO 2007032445 A1, 2007.03.22

WO 2013080120 A1, 2013.06.06

CN 104744446 A, 2015.07.01

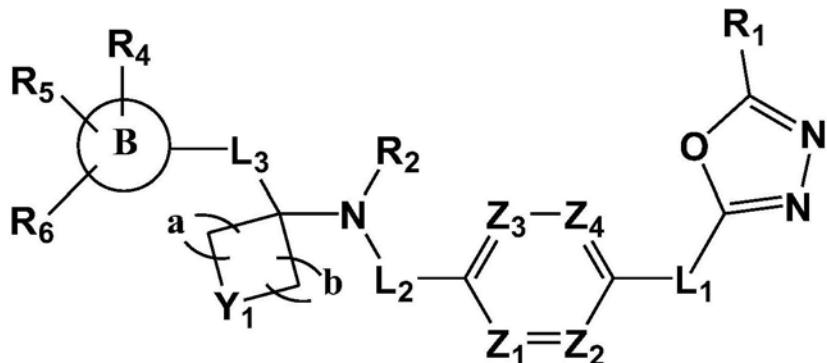
Harish Rajak, 等. 2,5-Disubstituted-1, 3,4-oxadiazoles/thiadiazole as surface recognition moiety: Design and synthesis of novel hydroxamic acid based histone deacetylase inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2011, 第21卷

审查员 高文婷

权利要求书7页 说明书201页

附件疾病；心血管疾病；呼吸疾病；消化性疾病；皮肤及皮下组织疾病；肌肉骨骼系统及结缔组织疾病；或先天性畸形、变形及染色体异常。

1. 由下式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，
[式I]



其中R₁是-CF₂H或-CF₃；

L₁及L₂各自独立地是键；

Z₁及Z₃各自独立地是N；

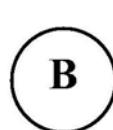
Z₂及Z₄各自独立地是CR^Z，其中R^Z是-H；

R₂是-H；

Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-苯基；

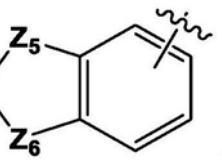
a及b各自独立地是0、1、2、3或4的整数，其中所述a及b不可皆为0；

L₃是-(C₁-C₂亚烷基)-、-(C₁-C₂亚烷基)-SO₂-或键；



B

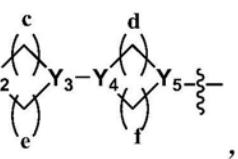
是苯基、吡啶基、噻吩基或



其中Z₅及Z₆各自独立地是-O-；且

R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、哌啶基、吗啉代或

Y₂-Y₃-Y₄-Y₅-Y₆ 其中所述哌啶基是未取代的或被C₁-C₄烷基取代，其中Y₂是-



0-，Y₃及Y₅各自独立地是-CH-，Y₄是-N-，c及e各自独立地是整数1，且d及f各自独立地是整数2。

2. 如权利要求1所述的由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，

其中R₁是-CF₂H或-CF₃；

L₁及L₂是键；

Z₁及Z₃是N；

Z₂及Z₄是CR^Z，其中R^Z是-H；

R₂是-H；

Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-苯基；

a及b各自独立地是0、1、2或3的整数，其中所述a及b不可皆为0；

L₃是-(C₁-C₂亚烷基)-、-(C₁-C₂亚烷基)-SO₂-或键；

B

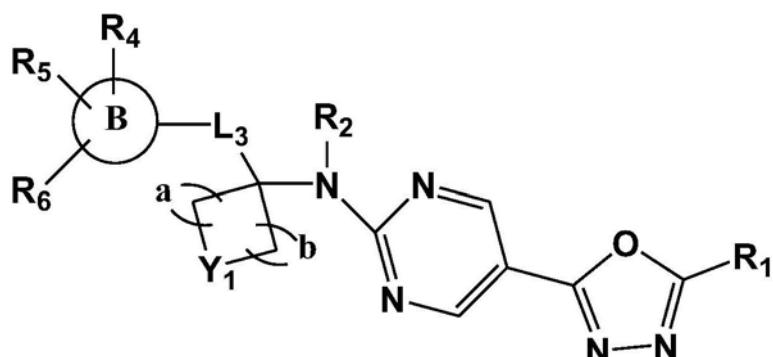
是苯基、吡啶基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基或噻吩基；且

R_4 至 R_6 各自独立地是-H、-F、-Cl、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、哌啶基、吗啉代或

0-，Y₃及Y₅是-CH-，Y₄是-N-，c及e是整数1，且d及f是整数2。

3. 如权利要求1所述的由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，其中由上式I表示的化合物是由下式II表示的化合物：

[式II]



其中R₁是-CF₂H或-CF₃；

R₂是-H；

Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-苯基；

a及b各自独立地是0、1、2或3的整数，其中a及b不可皆为0；

L₃是-(C₁-C₂亚烷基)-、-(C₁-C₂亚烷基)-SO₂-或键；

B

是苯基、吡啶基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基或噻吩基；且

R_4 至 R_6 各自独立地是-H、-F、-Cl、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、哌啶基、吗啉代或

4. 如权利要求3所述的由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，其中：

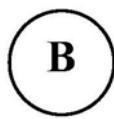
R₁是-CF₂H或-CF₃；

R₂是-H；

Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或3

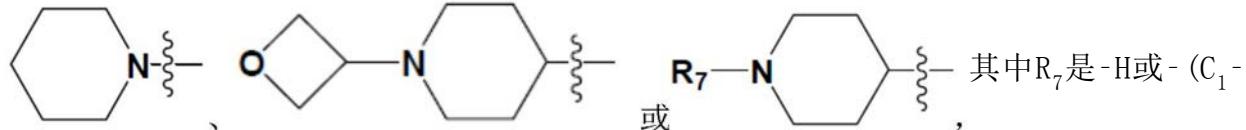
a及b各自独立地是0、1、2或3的整数,其中所述a及b不可皆为0;

L_3 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 或键;



是苯基、吡啶基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基或噻吩基;且

R_4 至 R_6 各自独立地是 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、吗啉代、



C_4 烷基)。

5. 如权利要求1所述的由式I表示的噁二唑衍生物化合物或其医药上可接受的盐,

其中所述式I的化合物选自以下化合物:

- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- 苯基环丙基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- 苯基环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- 苯基环丁基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- 苯基环戊基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- 苯基环戊基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- 苯基环己基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- 苯基环己基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- 氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (3- 氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2- 氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (2- 氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- 氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (4- 氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (2- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (4- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (2- 氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (吡啶-2-基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- N- (1- (吡啶-2-基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
- 5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-

胺;

5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-

胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (邻甲苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (邻甲苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (间甲苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (间甲苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (对甲苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (对甲苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 4- ((5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-基) 氨基) -4- 苯基哌啶-1-甲酸苄酯；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (4- 苯基哌啶-4-基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2-氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (4-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3-氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (3-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (3-氯-4-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 N- (1- (3-氯-4-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

3- (1- ((5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-基) 氨基) 环丁基) 苯酚；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3,5-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (三氟甲氧基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,4,5-三氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,3-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

N- (1- (2,3-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2,3-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (吡啶-3-基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2-氯-5-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2-氯-5-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- (氧杂环丁烷-3-基) 味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,4-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2- (三氟甲氧基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
N- (1- 苯基环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2- (三氟甲氧基) 苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
N- (1- (2,4-二氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 甲基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 乙基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 异丙基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 丙基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 甲基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 乙基味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 丙基味啶-4-基) 苟基) 环丁基) 噻啶-2-胺;
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1- 丁基味啶-4-基) 苟基) 环丁基) 噻啶-2-胺;

胺；

5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3,4-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2-甲氧基苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3-甲氧基苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-甲氧基苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3-氯苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3-氯苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (4-氯苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (4-氯苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (4-氯-3-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (邻甲苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (4-氯-2-氟苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3,5-二氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (1- (氧杂环丁烷-3-基) 味啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,4-二氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺；及

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-吗啉代苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺。

6. 如权利要求5所述的由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，

其中所述式I的化合物选自以下化合物：

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1-苯基环丙基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1-苯基环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1-苯基环戊基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3-甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3-氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2-氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (2-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (3-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；

N- (1- (4-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；及

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (吡啶-2-基) 环丁基) 噻啶-2-胺。

7. 如权利要求6所述的由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物或其医药上可接受的盐，

其中所述式I的化合物选自以下化合物：

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1-苯基环丁基) 噻啶-2-胺；

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3-氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2-氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺；
N- (1- (2-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；
N- (1- (3-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺；及
5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (吡啶-2-基) 环丁基) 噻啶-2-胺。

8. 一种药物组合物，其包含如权利要求1至7中任一项所述的由式I表示的化合物或其医药上可接受的盐。

9. 一种用于预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 介导的疾病的药物组合物，其包含如权利要求1至7中任一项所述的由式I表示的化合物或其医药上可接受的盐。

10. 如权利要求9所述的药物组合物，其中所述组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 介导的疾病选自：感染性疾病；肿瘤；内分泌、营养及代谢疾病；精神及行为障碍；神经疾病；眼及附件疾病；心血管疾病；呼吸疾病；消化性疾病；皮肤及皮下组织疾病；肌肉骨骼系统及结缔组织疾病；或先天性畸形、变形及染色体异常。

11. 如权利要求1至7中任一项所述的由式I表示的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于治疗组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 介导的疾病的药物中的用途。

作为组蛋白脱乙酰基酶6抑制剂的噁二唑胺衍生物化合物及包含所述化合物的药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 抑制活性的噁二唑胺衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐；其用于制备治疗药物的用途；使用其治疗疾病的方法；包含所述化合物的药物组合物；及其制备方法。

背景技术

[0002] 诸如乙酰化的转译后修饰是细胞中生物过程的核心的极为关键的调节模块且由多种酶紧密调节。组蛋白是染色质中的主要蛋白质组份且用作线轴，DNA缠绕于其周围。同样，组蛋白乙酰化与脱乙酰的平衡在基因表达调节中具有关键作用。

[0003] 组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 是自染色质的组蛋白蛋白质上的赖氨酸残基移除乙酰基的酶，且已知与基因沉默相关并诱导细胞周期停止、血管生成抑制、免疫调节、细胞死亡等。(Hassig等人, Curr. Opin. Chem. Biol. 1997, 1, 300-308)。另外，据报导对HDAC酶功能的抑制在活体内藉由降低癌细胞存活相关因子的活性及活化癌细胞细胞凋亡相关因子来诱导癌细胞的细胞凋亡 (Warrell等人, J. Natl. Cancer Inst. 1998, 90, 1621-1625)。

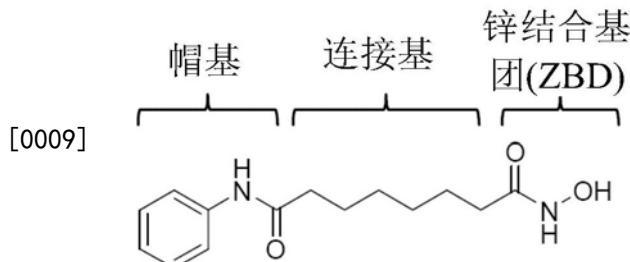
[0004] 在人类中，已鉴别18种HDAC并基于其与酵母HDAC的同源性将其细分为4个类别。其中，11种HDAC使用锌作为辅因子且可分为三个群组：类别I (HDAC1、2、3及8)、类别II (IIa: HDAC4、5、7及9; IIb: HDAC6及10)、类别IV (HDAC 11)。另外，类别III (SIRT 1-7) 的7种HDAC需要NAD⁺代替锌作为辅因子 (Bolden等人, Nat. Rev. Drug Discov. 2006, 5 (9), 769-784)。

[0005] 多种HDAC抑制剂处于临床前或临床研发中，但迄今为止，仅将非选择性HDAC抑制剂鉴别为抗癌剂，且仅核准伏立诺他 (vorinostat, SAHA) 及罗米地辛 (romidepsin, FK228) 用于治疗皮肤T细胞淋巴瘤。然而，已知非选择性HDAC抑制剂通常在高剂量下引起副作用，例如疲劳及恶心 (Piekorz等人, Pharmaceuticals 2010, 3, 2751-2767)。已报导该等副作用是由于抑制类别I HDAC所致。由于该等副作用，非选择性HDAC抑制剂在除了抗癌药物以外的药物的研发中的使用受到限制 (Witt等人, Cancer Letters, 2009, 277, 8-21)。

[0006] 同时，据报导，选择性抑制类别II HDAC不会显示在类别I HDAC抑制中显示的毒性。同样，在研发选择性HDAC抑制剂时，可克服由非选择性HDAC抑制引起的诸如毒性等副作用。因此，选择性HDAC抑制剂具有作为有效治疗多种疾病的治疗剂研发的潜力 (Matthias等人, Mol. Cell. Biol. 2008, 28, 1688-1701)。

[0007] 已知类别IIb HDAC的成员HDAC6主要存于细胞质中且参与包括微管蛋白在内的多种非组蛋白底物 (HSP90、皮层肌动蛋白等) 的脱乙酰 (Yao等人, Mol. Cell 2005, 18, 601-607)。HDAC6具有两个催化结构域，且C-末端的锌指结构域可结合至泛蛋白化蛋白质。已知HDAC6具有多种非组蛋白蛋白质底物，且因此在多种疾病中具有重要作用，包括癌症、炎性疾病、自身免疫疾病、神经疾病及神经退化病症 (Santo等人, Blood 2012;119:2579-258; Vishwakarma等人, International Immunopharmacology 2013, 16, 72-78; Hu等人, J. Neurol. Sci. 2011, 304, 1-8)。

[0008] 各种HDAC抑制剂的常见结构特征是由帽基、连接基及锌结合基团(ZBG)组成的结构,如下文伏立诺他结构中所示。许多研究者已藉由结构修饰帽基及连接基来实施关于酶抑制活性及选择性的研究。在该等基团中,已知锌结合基团在酶抑制活性及选择性中的作用更重要(Wiest等人,J.Org.Chem.2013 78:5051-5065;Methot等人,Bioorg.Med.Chem.Lett.2008,18,973-978)。



[0010] 锌结合基团通常是异羟肟酸或苯甲酰胺衍生物。在本文中,异羟肟酸衍生物展现潜在HDAC抑制效应,但具有生物利用度低且脱靶活性严重的问题。另外,苯甲酰胺衍生物的问题在于,由于其含有苯胺,其可在活体内产生毒性代谢物(Woster等人,Med.Chem.Commun.2015,在线出版)。

[0011] 因此,需要研发用于治疗诸如癌症、炎性疾病、自身免疫疾病、神经疾病及神经退化病症等疾病的择性HDAC 6抑制剂,其锌结合基团具有改善的生物利用度且同时不引起副作用(与引起副作用的非择性抑制剂不同)。

发明内容

[0012] 技术问题

[0013] 本发明的目的是提供具有择性HDAC6抑制活性的噁二唑衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

[0014] 本发明的另一目的是提供药物组合物,其包含具有择性HDAC6抑制活性的噁二唑衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

[0015] 本发明的另一目的是提供制备该等新颖化合物的方法。

[0016] 本发明的另一目的是提供用于预防或治疗HDAC6活性相关疾病的含有上述化合物的药物组合物,包括感染性疾病;肿瘤;内分泌、营养及代谢疾病;精神及行为障碍;神经疾病;眼及附件疾病;心血管疾病;呼吸疾病;消化性疾病;皮肤及皮下组织疾病;肌肉骨骼系统及结缔组织疾病;或先天性畸形、变形及染色体异常。

[0017] 本发明的另一目的是提供所述化合物用于制备HDAC6活性相关疾病的治疗药物的用途。

[0018] 本发明的另一目的是提供治疗HDAC6活性相关疾病的方法,其包括给药治疗有效量的含有所述化合物的药物组合物。

具体实施方式

[0019] 本发明人已发现具有组蛋白脱乙酰基酶6(HDAC6)抑制活性的噁二唑衍生物化合物,且已发现该等化合物可用于抑制或治疗组蛋白脱乙酰基酶6(HDAC6)活性相关疾病,由此完成本发明。

[0020] 本文所用术语“-(C₁-C₂烷基)-”系指-CH₂-或-CH₂CH₂-。

[0021] 本文所用术语“-(C₁-C₄烷基)或-(C₁-C₆烷基)”系指直链或具支链C₁-C₄或C₁-C₆饱和烃,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基或己基。

[0022] 本文所用术语“-(C₂-C₄烯基)”系指具有至少一个双键的直链或支链不饱和烃,例如乙烯基、丙烯基或丁烯基。

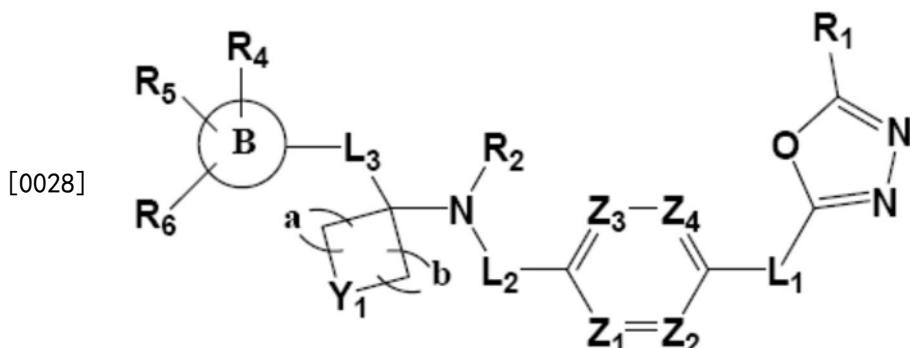
[0023] 本文所用术语“杂环烷基”系指含有1至3个选自N、O及S的杂原子作为环成员的饱和环状化合物。

[0024] 本文所用术语“杂芳基”系指含有1至3个选自N、O及S的杂原子作为环成员的芳香族环状化合物。

[0025] 噁二唑胺衍生物化合物

[0026] 为达成上述目标,本发明提供由下式I表示的噁二唑胺衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐:

[0027] [式I]



[0029] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;

[0030] L₁及L₂各自独立地是-(C₁-C₂烷基)-或不存在;

[0031] Z₁至Z₄各自独立地是N或CR^Z{其中Z₁至Z₄中的三者或更多者不可同时为N},其中R^Z是-H、-F、-Cl、-Br、-I或-O(C₁-C₄烷基);

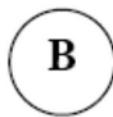
[0032] R₂是-H或-(C₁-C₄烷基);

[0033] Y₁是-CH₂-、NR^C-、-O-、-C(=O)-或-S(=O)₂-,其中R^C是-H、-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₄烷基)-OH、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-芳基、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-NR^AR^B、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、杂芳基、-(C₁-C₄烷基)-杂芳基、-C(=O)-(C₃-C₇环烷基)、-(C₂-C₆杂环烷基)或-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-(C₂-C₆杂环烷基),{其中所述-(C₁-C₆烷基)、-(C₁-C₄烷基)-OH、-(C₁-C₄烷基)-O-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)-芳基、-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)-NR^AR^B、-S(=O)₂-(C₁-C₄烷基)、芳基、-(C₁-C₄烷基)-芳基、(C₂-C₄烯基)-芳基、杂芳基、-(C₁-C₄烷基)-杂芳基、-C(=O)-(C₃-C₇环烷基)、-C₂-C₆杂环烷基或-(C₁-C₄烷基)-C(=O)-(C₂-C₆杂环烷基)的至少一个H可被-X(即,-F、Cl、Br或I)取代};

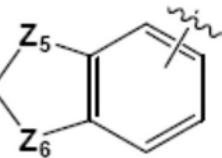
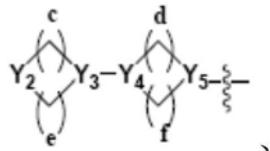
[0034] a及b各自独立地是0、1、2、3或4的整数{其中所述a及b不可皆为0};

[0035] L₃是-(C₁-C₂烷基)-、-SO₂-、-(C₁-C₂烷基)-SO₂-或不存在;

[0036]



是-芳基、-杂芳基、

或杂环烷基,其中Z₅及Z₆各自独立地是-CH₂-或-O-;且[0037] R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、杂环烷基{其中所述杂环烷基可以是未取代的或被C₁-C₄烷基或杂环烷基取代}、-O-芳基、-CF₂H、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)、-NR^AR^B、-C(=O)-NR^AR^B或-S(=O)-(C₁-C₄烷基),其中Y₂是-CH₂-、-NR^C-、-O-、-C(=O)-或-S(=O)-,Y₃至Y₅各自独立地是-CH-或-N-,且c至f各自独立地是0、1、2、3或4的整数{其中c及e不可皆为0,且d及f不可皆为0},其中R^A及R^B各自独立地是-H或-(C₁-C₄烷基){其中所述-(C₁-C₄烷基)的至少一个H可被-X(即,-F、Cl、Br或I)或-OH取代}。

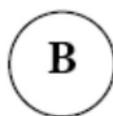
[0038] 根据本发明的优选实施方案,

[0039] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;[0040] L₁及L₂不存在;[0041] Z₁及Z₃是N;[0042] Z₂及Z₄是CR^Z,其中R^Z是-H、-F、-Cl、-Br、-I或-O(C₁-C₄烷基);[0043] R₂是-H或-(C₁-C₄烷基);[0044] Y₁是-CH₂-或-NR^C-,其中R^C是-H或-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-芳基{其中所述-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-芳基的至少一个H可被-X取代};

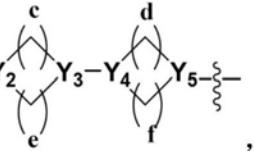
[0045] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0};

[0046] L₃是-(C₁-C₂烷基)-、(C₁-C₂烷基)-SO₂-或不存在;

[0047]



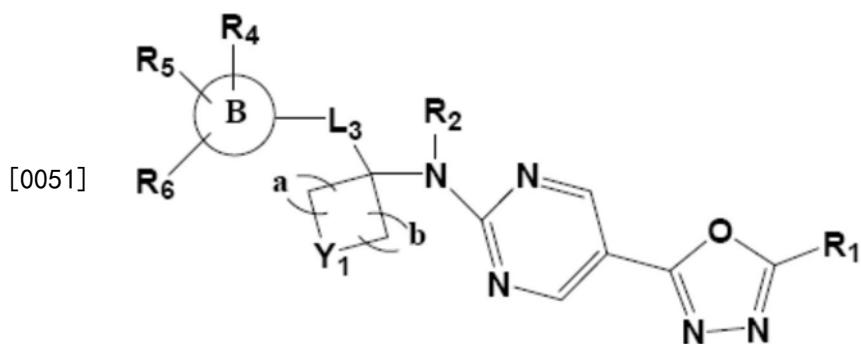
是苯基、吡啶、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯、噻吩、嘧啶、吡嗪或哒嗪;且

[0048] R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、哌啶、吗啉代、哌嗪或吡咯烷{其中所述哌啶、吗啉代、哌嗪或吡咯烷可以是未取代的或被C₁-C₄烷基取代}或 其中Y₂是-O-,Y₃及Y₅是-CH-,Y₄是-N-,c及e, ,

各自独立地是0、1或2的整数{其中c及e不可皆为0},且d及f各自独立地是0、1、2或3的整数{其中d及f不可皆为0}。

[0049] 优选地,由上式I表示的噁二唑胺衍生物化合物可为由下式II表示的化合物:

[0050] [式II]



[0052] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;

[0053] R₂是-H;

[0054] Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或-C(=O)-O(C₁-C₄烷基)-芳基;

[0055] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中a及b不可皆为0, 优选地, 在Y₁为-CH₂-时, 由Y₁、a及b形成的环是3至7员饱和环烷基, 或在Y₁是-NR^C-时, 由Y₁、a及b形成的环是含有1个N的3至7员饱和杂环烷基};

[0056] L₃是-(C₁-C₂烷基)-、(C₁-C₂烷基)-SO₂-或不存在;

[0057] **B**是苯基、吡啶、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯及噻吩;且

[0058] R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、哌啶、吗啉代{其中所述哌啶可以是未取代的或被C₁-C₄烷基取代}或

[0059] 根据本发明的更优选的实施方案,

[0060] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;

[0061] R₂是-H;

[0062] Y₁是-CH₂-或-NR^C-，其中R^C是-H或

[0063] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0, 且在Y₁为-CH₂-时, 由Y₁、a及b形成的环是3至7员饱和环烷基, 或在Y₁是-NR^C-时, 由Y₁、a及b形成的环是含有1个N的3至7员饱和杂环烷基};

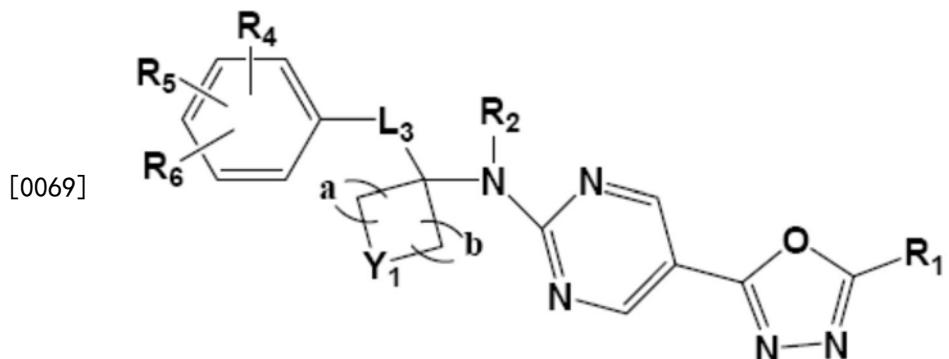
[0064] L₃是-CH₂-、-CH₂-SO₂-或不存在;

[0065] **B**是苯基、吡啶、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯及噻吩;且

[0066] R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、吗啉代、、或，其中R₇是-H或-(C₁-C₄烷基)。

[0067] 根据一实施方案, 所述由式I表示的化合物可为由式I-1表示的化合物:

[0068] [式I-1]



[0070] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;

[0071] R₂是-H;



[0073] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0,且在Y₁为-CH₂-时,由Y₁、a及b形成的环是3至7员饱和环烷基,或在Y₁是-NR^C-时,由Y₁、a及b形成的环是含有1个N的3至7员饱和杂环烷基};

[0074] L₃是-(C₁-C₂烷基)-、-(C₁-C₂烷基)-SO₂-或不存在;且

[0075] R₄至R₆各自独立地是-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-O(C₁-C₄烷基)、-(C₁-C₄烷基)、-CF₃、-OCF₃、吗啉代、哌啶{其中所述哌啶可以是未取代的或被C₁-C₄烷基取代}或

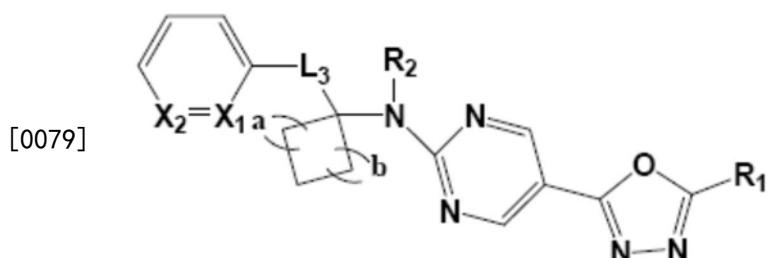
[0076] 优选地,所述哌啶是

或

且R₇是-H或-(C₁-C₄烷基)。

[0077] 根据本发明的另一实施方案,所述由式I表示的化合物可为由下式I-2表示的化合物:

[0078] [式I-2]



[0080] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃;

[0081] R₂是-H;

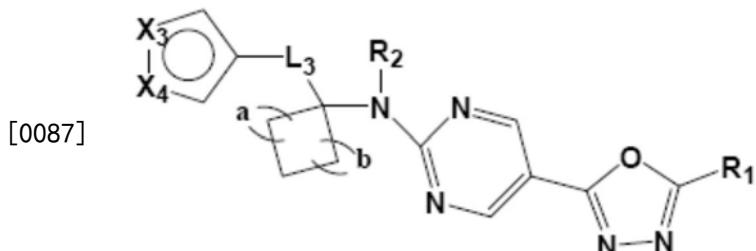
[0082] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0,且由a及b形成的环是3至7员饱和环烷基};

[0083] L_3 是- $(C_1-C_2$ 烷基)-、- $(C_1-C_2$ 烷基)- SO_2 -或不存在；且

[0084] X_1 及 X_2 各自独立地是N或C{其中 X_1 及 X_2 二者不可同时为N}。

[0085] 根据本发明的另一实施方案，所述由式I表示的化合物可为由下式I-3表示的化合物：

[0086] [式I-3]



[0088] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃；

[0089] R₂是-H;

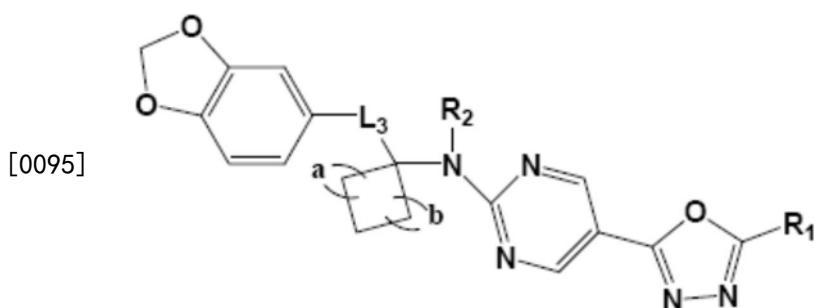
[0090] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0,且由a及b形成的环是3至7员饱和环烷基}:

[0091] L_2 是- $(C_1-C_2\text{烷基})-$ 、- $(C_1-C_2\text{烷基})-$ SO_3^- 或不存在；且

[0092] X_3 及 X_4 各自独立地是 S 或 C {其中 X_3 及 X_4 不可同时为 S 或 C}。

[0093] 根据本发明的另一实施方案，所述由式I表示的化合物可为由下式I-4表示的化合物：

〔0094〕 〔式T-4〕



[0096] 其中R₁是-CF₂H或-CF₃；

[0097] R₂是-H;

[0098] a及b各自独立地是0、1、2或3的整数{其中所述a及b不可皆为0,且由a及b形成的环是3至7员饱和环烷基}；且

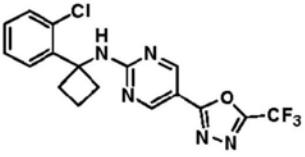
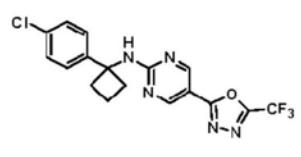
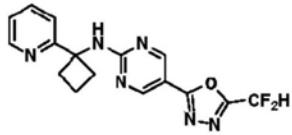
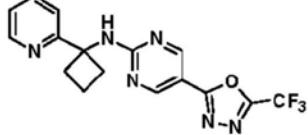
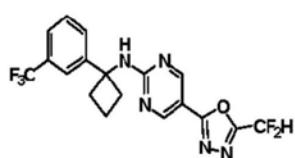
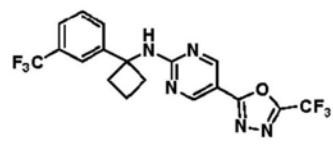
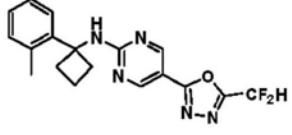
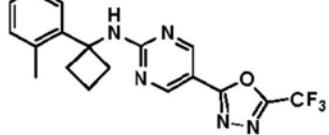
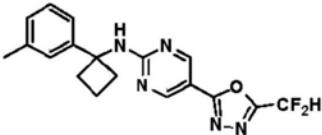
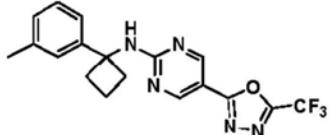
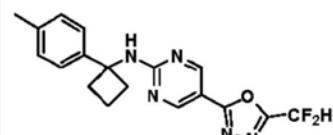
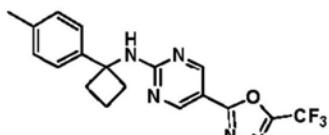
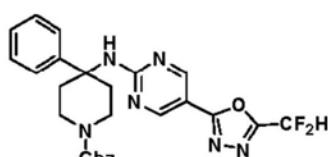
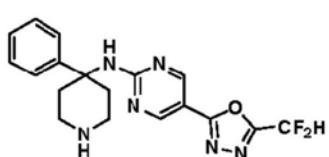
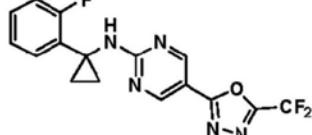
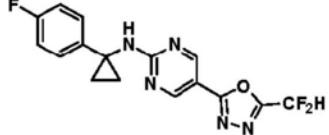
[0099] L_2 是 $-(C_1-C_2\text{烷基})-$ 、 $-(C_1-C_2\text{烷基})-$ SO_3- 或不存在。

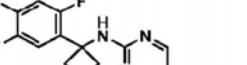
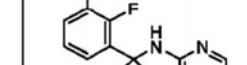
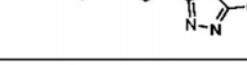
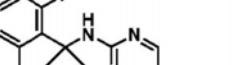
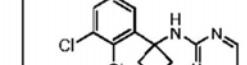
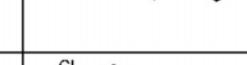
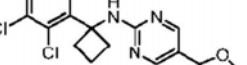
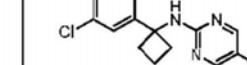
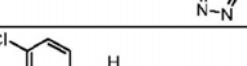
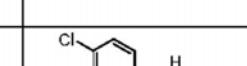
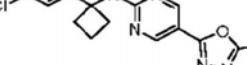
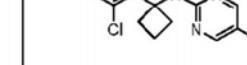
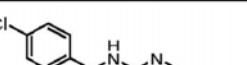
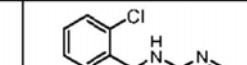
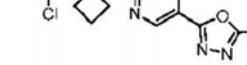
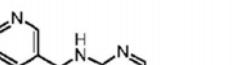
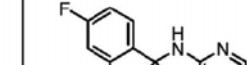
[0100] 由式[表示的具体化合物显示于下表1中：

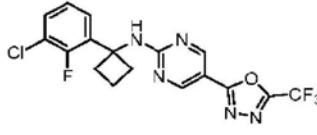
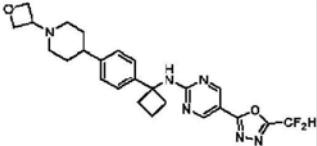
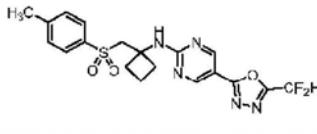
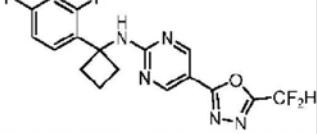
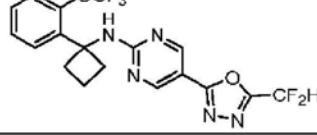
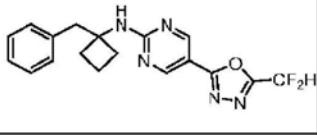
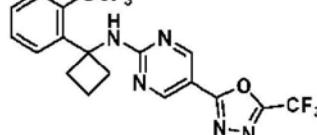
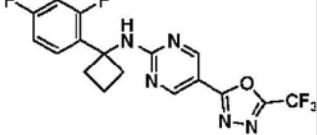
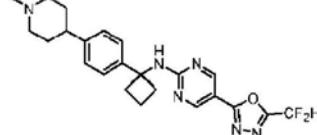
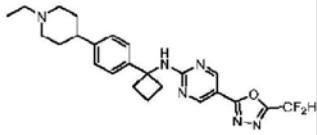
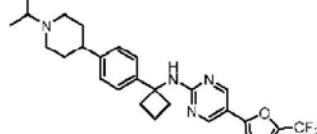
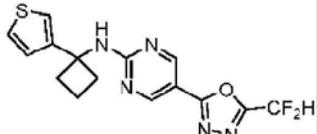
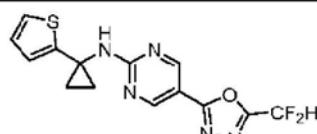
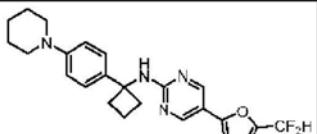
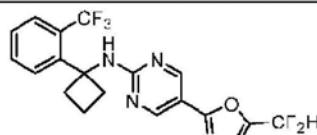
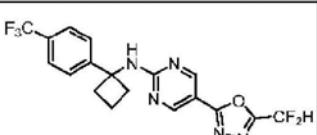
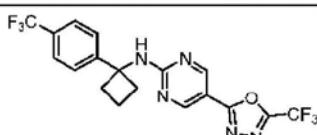
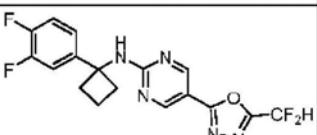
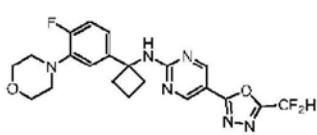
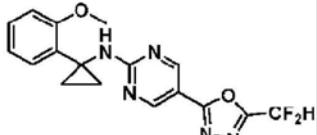
〔0101〕 〔表1〕

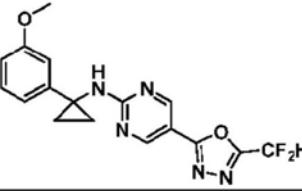
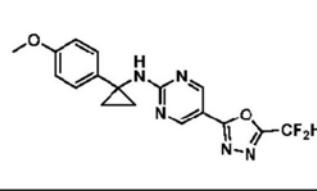
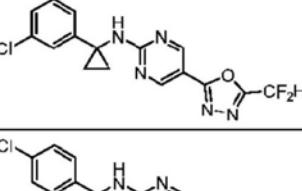
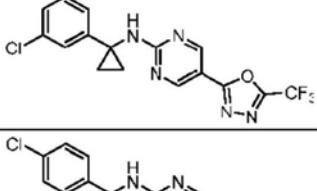
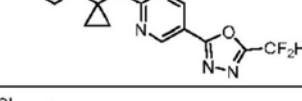
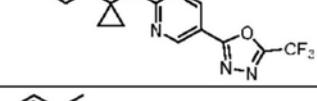
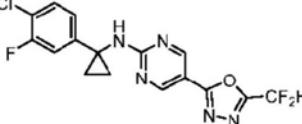
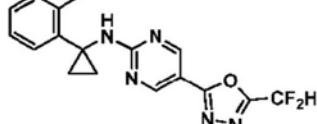
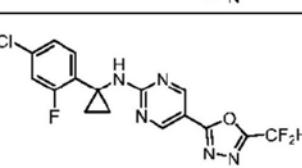
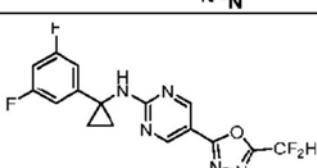
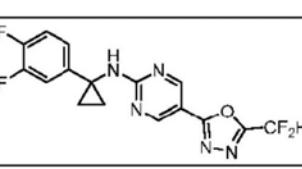
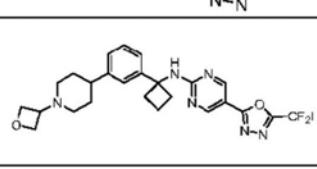
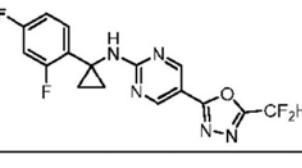
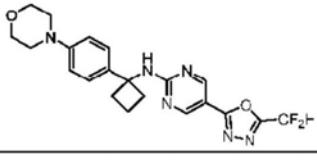
化合物	结构	化合物	结构
1524		1526	
1559		1579	
1580		1581	
1582		1603	
1604		1605	
1606		1607	
1608		1609	
1610		1611	
1612		1614	
1615		1616	

[0102]

	1617			1618	
	1640			1641	
	1642			1670	
[0103]	1671			1672	
	1673			1674	
	1675			1676	
	1677			1678	
	1683			1711	

1821		1822	
1826		1827	
1828		1832	
1833		1834	
1835		1836	
1837		1838	
[0105]			
1913		1959	
1960		1961	
1962		1963	
1964		1965	

[0106]	1966		2023	
	2026		2027	
	2028		2030	
	2033		2034	
	2035		2036	
	2037		2038	
	2040		2041	
	2042		2043	
	2044		2045	
	2046		2047	

	2048			2049	
	2050			2051	
	2052			2053	
[0107]	2054			2055	
	2056			2057	
	2058			2060	
	2061			2062	

[0108] 由式I表示的具体化合物名称显示于下表2中:[表2]

实施例	化合物	化合物名称
1	1524	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环丙基)嘧啶-2-胺
2	1526	N-(1-苯基环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
3	1559	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环丁基)嘧啶-2-胺
4	1579	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环戊基)嘧啶-2-胺
5	1580	N-(1-苯基环戊基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
6	1581	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环己基)嘧啶-2-胺
7	1582	N-(1-苯基环己基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0110]

8	1603	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)环丁基)噁啶-2-胺
9	1604	N-(1-(4-甲氧基苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
10	1605	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)环丁基)噁啶-2-胺
11	1606	N-(1-(3-甲氧基苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
12	1607	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-氟苯基)环丁基)噁啶-2-胺
13	1608	N-(1-(3-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
14	1609	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-氟苯基)环丁基)噁啶-2-胺
15	1610	N-(1-(2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
16	1611	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丁基)噁啶-2-胺
17	1612	N-(1-(4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
18	1614	N-(1-(2-氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
19	1615	N-(1-(3-氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
20	1616	N-(1-(4-氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
21	1617	N-(1-(2-氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
22	1618	N-(1-(4-氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
23	1640	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-2-基)环丁基)噁啶-2-胺
24	1641	N-(1-(吡啶-2-基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)噁啶-2-胺
25	1642	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)噁啶-2-胺

[0111]	26	1670	5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
	27	1671	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(邻甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
	28	1672	N-(1-(邻甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	29	1673	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(间甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
	30	1674	N-(1-(间甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	31	1675	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(对甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
	32	1676	N-(1-(对甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	33	1677	4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯
	34	1678	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(4-苯基哌啶-4-基)嘧啶-2-胺
	35	1683	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	36	1711	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	37	1712	N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	38	1713	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	39	1714	N-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	40	1722	N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	41	1723	N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	42	1738	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	43	1740	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[0112]

44	1741	5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
45	1742	5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
46	1761	3-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环丁基)苯酚
47	1779	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
48	1780	N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
49	1817	N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
50	1818	N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
51	1819	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
52	1820	N-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
53	1821	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
54	1822	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
55	1826	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
56	1827	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,3-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
57	1828	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,6-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
58	1832	N-(1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
59	1833	N-(1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
60	1834	N-(1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
61	1835	N-(1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0113]

62	1836	N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
63	1837	N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
64	1838	N-(1-(2,6-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
65	1913	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺
66	1959	N-(1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
67	1960	N-(1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
68	1961	N-(1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
69	1962	N-(1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
70	1963	N-(1-(5-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
71	1964	N-(1-(5-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
72	1965	N-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
73	1966	N-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
74	2023	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
75	2026	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)嘧啶-2-胺
76	2027	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
77	2028	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
78	2030	N-(1-苄基环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
79	2033	N-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0114]

80	2034	N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
81	2035	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
82	2036	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
83	2037	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
84	2038	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噻吩-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺
85	2040	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噻吩-2-基)环丙基)嘧啶-2-胺
86	2041	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
87	2042	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
88	2043	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
89	2044	5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
90	2045	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
91	2046	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
92	2047	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
93	2048	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
94	2049	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
95	2050	N-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
96	2051	N-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
97	2052	N-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0115]	98	2053	N-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	99	2054	N-(1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	100	2055	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(邻甲苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	101	2056	N-(1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺
	102	2057	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	103	2058	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	104	2060	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺
	105	2061	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺
	106	2062	5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-吗啉代苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0116] 优选地,所述由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐可选自:化合物1524、1559、1579、1603、1605、1607、1609、1611、1614、1615、1616及1640。更优选地,所述由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐可选自:化合物1559、1607、1609、1614、1615及1640。

[0117] 如本文所用术语“医药上可接受的盐”意指通常用于医药领域中的任何盐。医药上可接受的盐的实例包括(但不限于)与无机离子(例如钙离子、钾离子、钠离子或镁离子)的盐、与无机酸(例如盐酸、硝酸、磷酸、溴酸、碘酸、过氯酸或硫酸)的盐、与有机酸(例如乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、马来酸、琥珀酸、草酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、苦杏仁酸、丙酸、乳酸、乙醇酸、葡萄糖酸、半乳糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、葡糖醛酸、天冬氨酸、抗坏血酸、碳酸、香草酸、氢碘酸等)的盐、与磺酸(例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸或萘磺酸)的盐、与氨基酸(例如甘氨酸、精氨酸或赖氨酸)的盐以及与胺(例如三甲胺、三乙胺、氨、吡啶或甲吡啶)的盐。

[0118] 在本发明中,优选的盐包括与盐酸、磷酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸、溴酸、马来酸、酒石酸等的盐。

[0119] 由式I表示的化合物可含有一或多个不对称碳原子,且因此可以以下列形式存在:外消旋物、外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物及单独的非对映异构体。可藉由本领域已知方法例如柱色谱或HPLC将式I的化合物分离为此类异构体。或者,式I的化合物的立体异构体可藉由立体特异性合成,使用光学纯的起始材料和/或具有已知构型的试剂来合成。

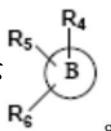
[0120] 制备噁二唑胺衍生物化合物的方法

[0121] 本发明提供制备由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物、其立体异构体或其医药上

可接受的盐的方法。

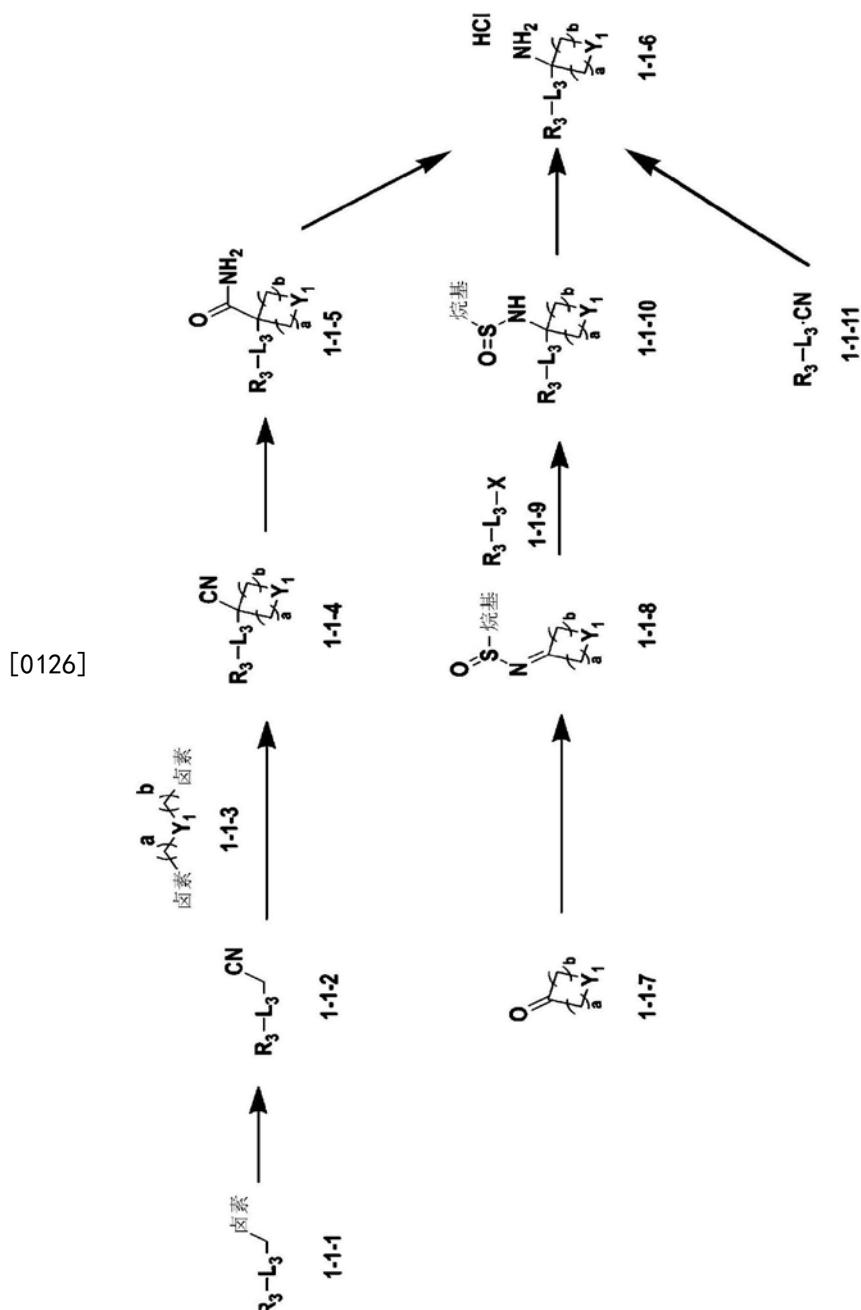
[0122] 制备由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐的优选方法如下文反应路线1至6中所示,且亦包括对于本领域就显而易见的修改。

[0123] 在下文反应路线1至6中, R_3 表示



[0124] 下文反应路线1显示制备用于制备由式I表示的噁二唑胺衍生物化合物、其光学异构体或其医药上可接受的盐的中间体的方法。

[0125] [反应路线1]



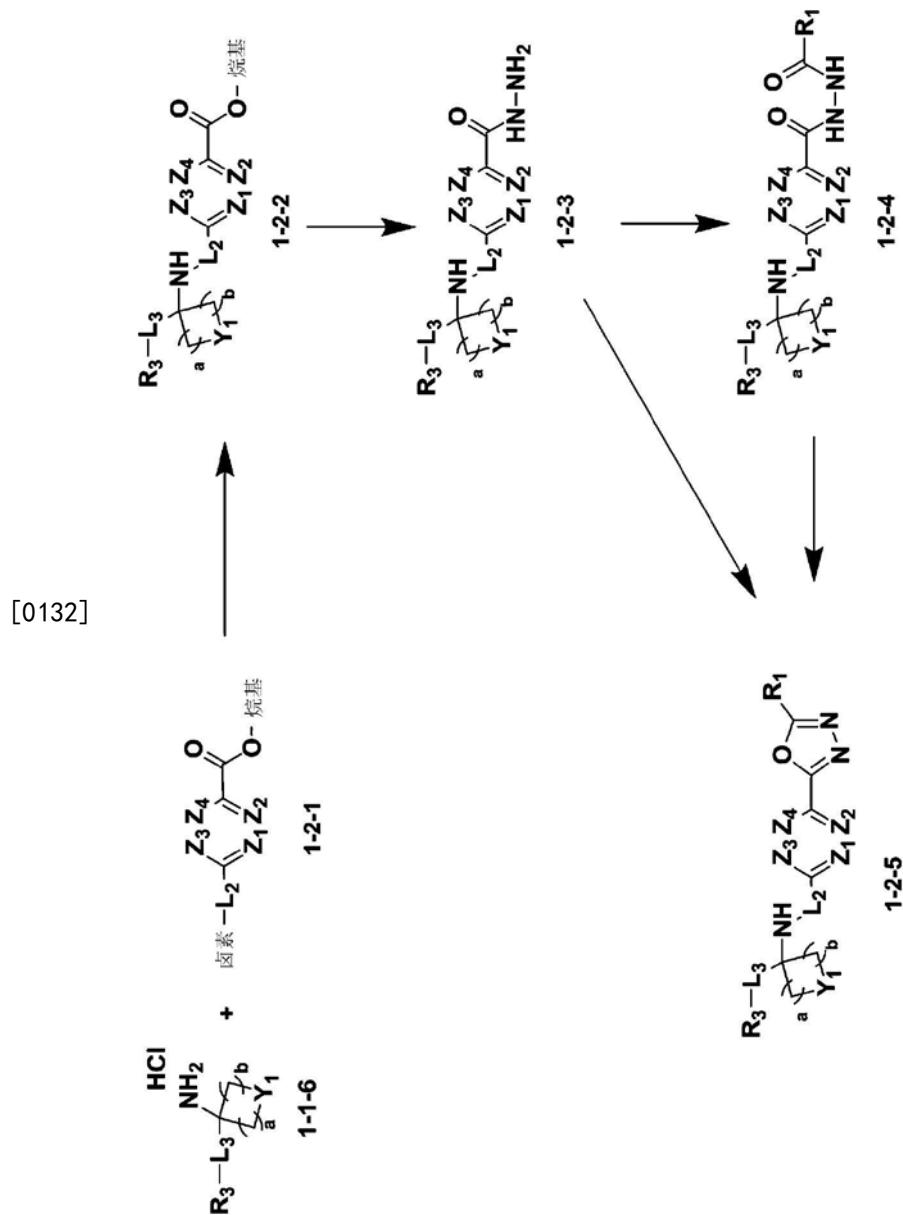
[0127] 上文反应路线1显示制备具有一级胺结构的化合物的方法。如反应路线1中所示, 具有多种结构的式1-1-6的化合物藉由以下三种方法自各别起始材料制备。

[0128] 1. 使式1-1-1的化合物与氰化钾反应产生式1-1-2的化合物。使式1-1-2的化合物与式1-1-3化合物进行取代反应,以产生式1-1-4的化合物。使式1-1-4的化合物的腈水解以产生具有酰胺结构的式1-1-5的化合物,其随后进行霍夫曼重排(Hofmann rearrangement)反应,由此制备具有胺结构的式1-1-6的化合物。

[0129] 2. 将E11man亚磺酰胺添加至式1-1-7的化合物以产生式1-1-8的胺化合物,随后使其与亲核剂式1-1-9的化合物反应,由此制备式1-1-10的化合物。用盐酸处理式1-1-10的化合物以移除烷基亚磺酰基(例如,丁基亚磺酰基),由此制备具有胺结构的式1-1-6的铵盐化合物。

[0130] 3. 使用式1-1-11的化合物制备其中引入环丙烷的式1-1-6的化合物(Kulinkovich-Szymoniak Reaction, J.Org.Chem., 2002, 67, 3965.)。

[0131] [反应路线2]

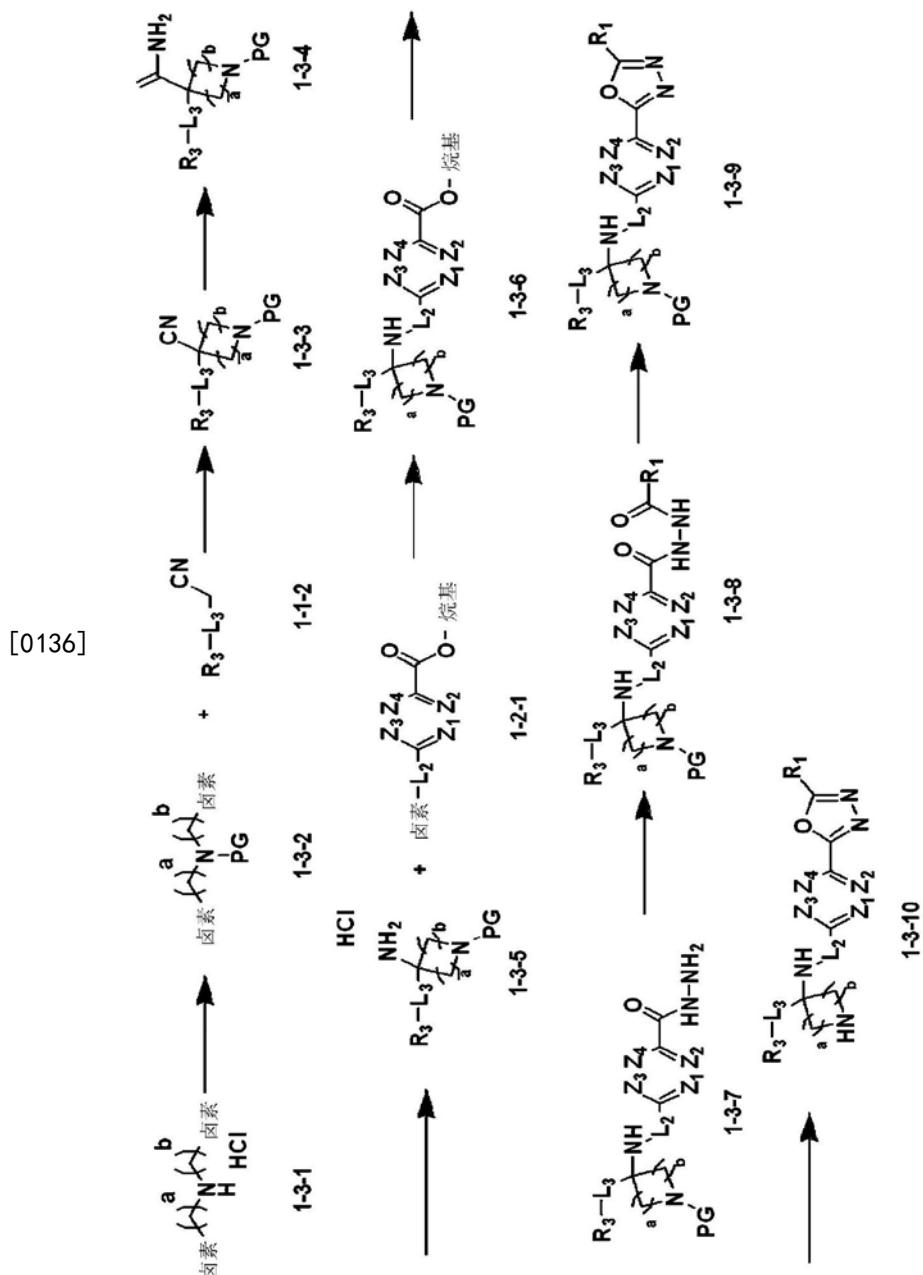


[0133] 上文反应路线2显示合成具有1,3,4-噁二唑结构的化合物的方法。如其中所示,使根据上文反应路线1制备的式1-1-6的化合物与式1-2-1的化合物进行取代反应,以产生式

1-2-2的化合物。使式1-2-2的化合物的酯部分经肼取代,然后与三氟乙酸酐或二氟乙酸酐反应,由此制备式1-2-5的化合物。或者,在其中未形成噁二唑环的式1-2-4的化合物的情形中,使其与1-甲氧基-N-(三乙基铵基磺酰基)-甲烷亚胺酸酯(methaneimidate)(伯吉斯试剂(Burgess reagent))反应,由此制备具有1,3,4-噁二唑结构的式1-2-5的化合物。

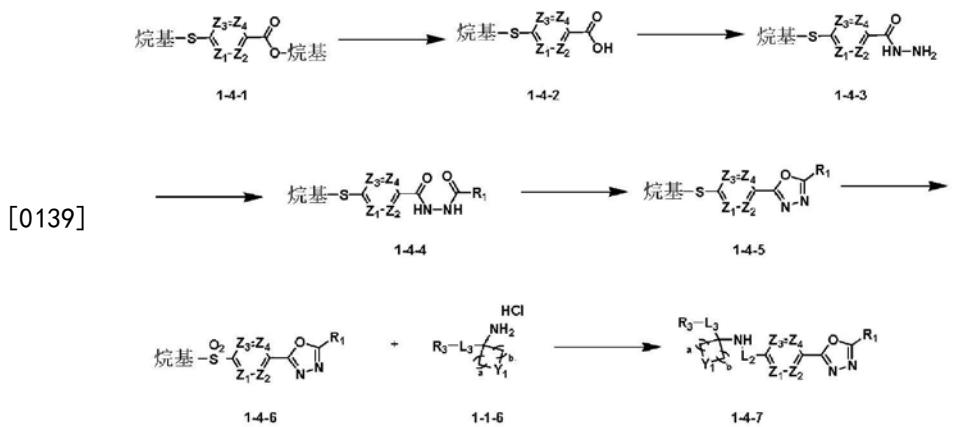
[0134] 在本发明中,根据上文反应路线制备的化合物包括化合物1524、1526、1559、1579、1580、1581、1582、1603、1604、1605、1606、1607、1608、1609、1610、1611、1612、1614、1615、1616、1617、1618、1640、1641、1642、1670、1671、1672、1673、1674、1675、1676、1711、1712、1713、1714、1722、1723、1738、1740、1741、1742、1761、1779、1780、1817、1818、1819、1820、1821、1822、1826、1827、1828、1832、1833、1834、1835、1836、1837、1838、1913、1959、1960、1961、1962、1963、1964、1965、1966、2026、2027、2028、2030、2033、2034、2038、2040、2042、2043、2044、2045、2047、2048、2049、2050、2051、2052、2053、2054、2055、2056、2057、2058及2061。

[0135] [反应路线3]



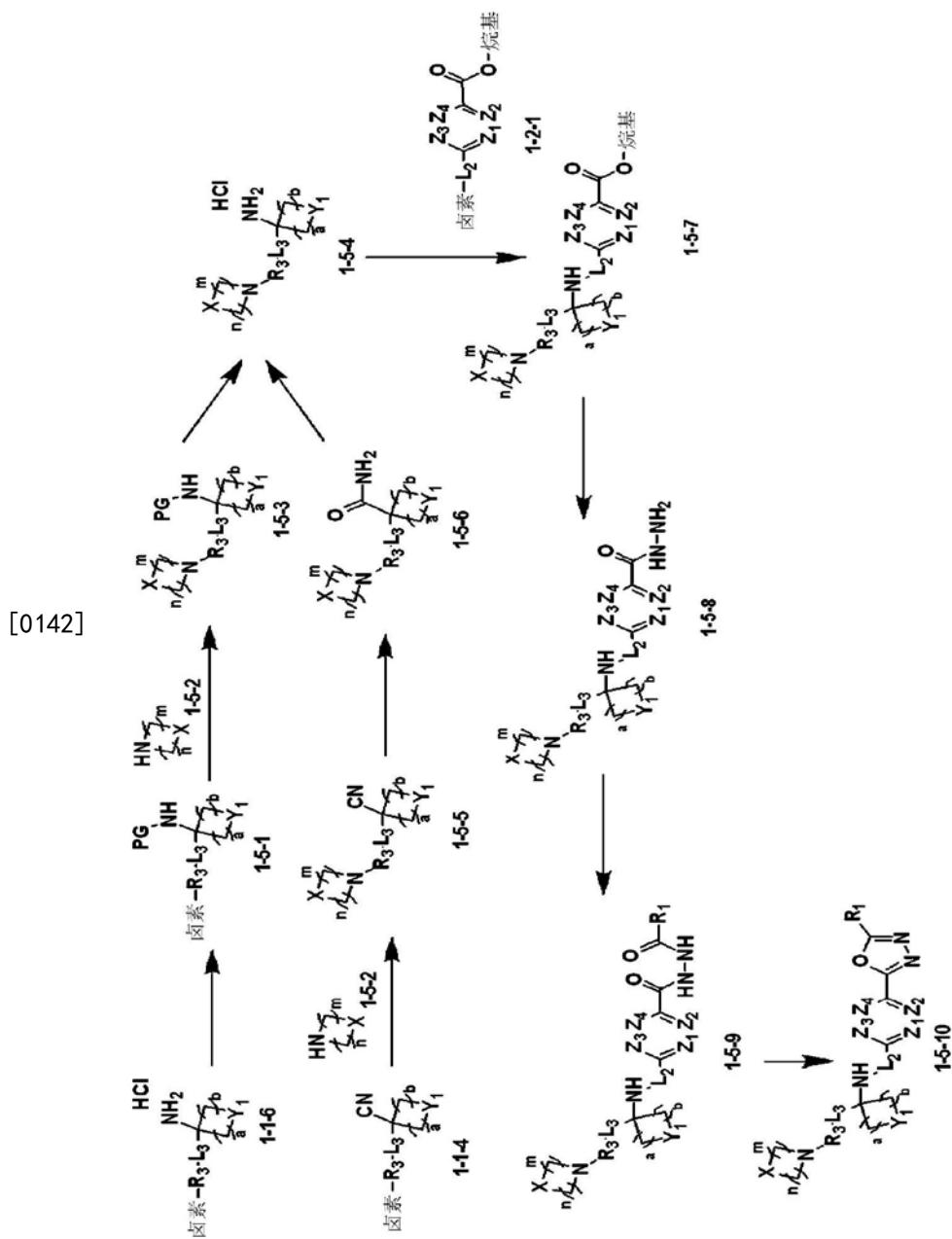
[0137] 上文反应路线3显示合成具有杂环烷基结构的1,3,4-噁二唑化合物的方法。如其中所示,将保护基团添加至式1-3-1的胺以产生式1-3-2的化合物。用式1-1-2的化合物使式1-3-2化合物进行取代反应以产生式1-3-3的化合物,且使式1-3-3的化合物的腈水解以产生具有酰胺结构的式1-3-4的化合物,随后使其进行霍夫曼重排反应,由此制备具有胺结构的式1-3-5的化合物。然后,用式1-2-1的化合物使式1-3-5的化合物进行取代反应以产生式1-3-6的化合物,且使式1-3-6的酯部分经肼取代,然后与三氟乙酸酐或二氟乙酸酐反应以产生式1-3-8的化合物。之后,使式1-3-8的化合物与1-甲氧基-N-(三乙基铵基磺酰基)-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂)反应以产生具有1,3,4-噁二唑结构的式1-3-9的化合物(例如,化合物1677)。然后,移除保护基团,由此制备式1-3-10的化合物(例如,化合物1678)。

[0138] [反应路线4]



[0140] 上文反应路线4显示合成具有1,3,4-噁二唑结构的化合物的方法。如其中所示,使式1-4-1的化合物水解以产生式1-4-2的化合物,随后使其进行酰胺偶联反应以产生式1-4-3的化合物。然后,使式1-4-3的化合物与三氟乙酸酐或二氟乙酸酐反应以产生式1-4-4的化合物,随后使其与1-甲氧基-N-(三乙基铵基磺酰基)-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂)反应,由此制备具有1,3,4-噁二唑结构的式1-4-5的化合物。使式1-4-5的化合物进行氧化反应以产生式1-4-6的化合物,随后用式1-1-6的化合物使其进行取代反应,由此制备式1-4-7的化合物(例如,化合物1683)。

[0141] [反应路线5]



[0143] 上文反应路线5显示合成包含杂环胺衍生物且具有1,3,4-噁二唑结构的化合物的方法。如其中所示,将保护基团添加至式1-1-6的胺以产生式1-5-1的化合物。然后,用杂环胺衍生物式1-5-2的化合物使式1-5-1的化合物进行C-N偶联反应(Buchwald反应),由此制备式1-5-3的化合物。然后,移除保护基团以产生式1-5-4的化合物。在上文反应路线5中,X是-CH₂-、-NH-、-O-、-C(=O)-或-S(=O)₂⁻,且n及m各自独立地是0、1、2或3的整数,条件是n及m不可皆为0。

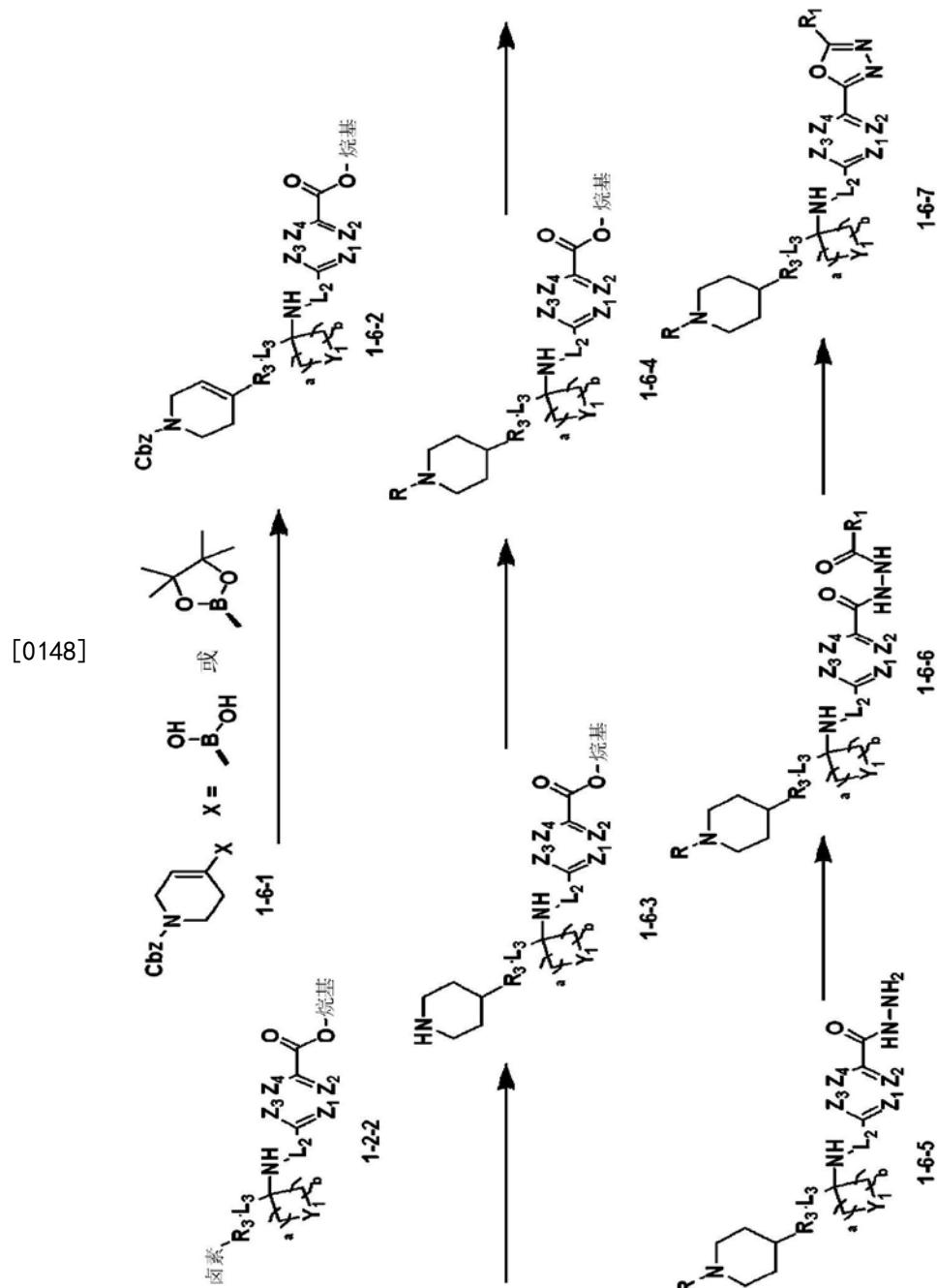
[0144] 此外,用式1-5-2的化合物使式1-5-4的化合物进行C-N偶联反应(Buchwald反应)以产生式1-5-5的化合物。然后,使式1-5-5的化合物的腈水解以产生具有酰胺结构的式1-5-6的化合物,随后使其进行霍夫曼重排反应,由此制备式1-5-4的化合物。

[0145] 用式1-2-1的化合物使式1-5-4的化合物进行取代反应以产生式1-5-7的化合物。使式1-5-7的化合物的酯部分经肼取代,然后使其与三氟乙酸酐或二氟乙酸酐反应以产生式1-5-9的化合物,随后使其与1-甲氧基-N-(三乙基铵基磺酰基)-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试

剂)反应,由此制备包含杂环胺衍生物且具有1,3,4-噁二唑结构的式1-5-10化合物。

[0146] 在本发明中,根据上文反应路线制备的化合物包括化合物2041、2062及2046。

[0147] [反应路线6]



[0149] 上文反应路线6显示合成包含杂环胺衍生物且具有1,3,4-噁二唑结构的化合物的方法。如其中所示,用经保护的式1-6-1的化合物使式1-2-2的胺进行C-C偶联反应(Suzuki反应)以产生式1-6-2的化合物。之后,使式1-6-2的化合物氢化以产生式1-6-3的化合物,随后使其进行还原胺化及取代反应,由此制备式1-6-4的化合物。使式1-6-4的化合物的酯部分经肼取代,然后与三氟乙酸酐或二氟乙酸酐反应以产生式1-6-6的化合物,随后使其与1-甲氧基-N-(三乙基铵基磺酰基)-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂)反应,由此制备包含杂环胺衍生物且具有1,3,4-噁二唑结构的式1-6-7的化合物。在上文反应路线6中,R是式I中定义为

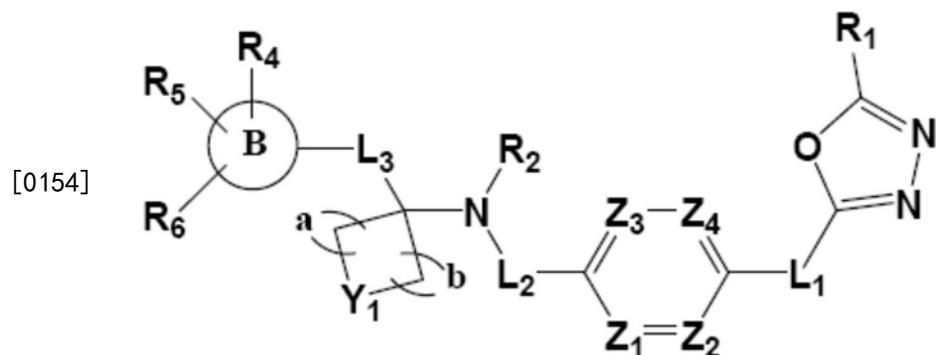


[0150] 在本发明中,根据上文反应路线制备的化合物包括化合物2023、2035、2036、2037及2060。

[0151] 包含噁二唑胺衍生物化合物的组合物、其用途及治疗疾病的方法

[0152] 本发明提供含有由下式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐的药物组合物:

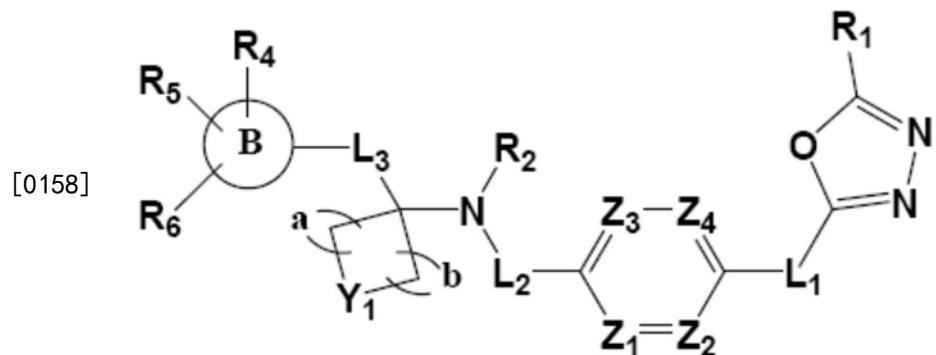
[0153] [式I]



[0155] 其中式I如上文所定义。

[0156] 本发明提供用于预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 活性相关疾病的药物组合物,其含有由下式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐:

[0157] [式I]



[0159] 其中式I如上文所定义。

[0160] 本发明的药物组合物藉由选择性抑制组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 展现预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 活性相关疾病的显著效应。

[0161] 所述组蛋白脱乙酰基酶6 (HDAC6) 活性相关疾病包括:感染性疾病,例如朊病毒病 (prion disease);肿瘤,例如良性肿瘤(例如骨髓发育不良综合征)或恶性肿瘤(例如多发性骨髓瘤、淋巴瘤、白血病、肺癌、直肠癌、结肠癌、前列腺癌、尿路上皮癌、乳癌、黑色素瘤、皮肤癌、肝癌、脑癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、头颈癌、口腔癌,或神经胶质瘤);内分泌、营养及代谢疾病,例如威尔森氏症 (Wilson's disease)、类淀粉变性或糖尿病;精神及行为障碍,例如抑郁症或蕾特氏综合征 (Rett's syndrome) 等;神经疾病,例如中枢神经系统萎缩(例如亨廷顿氏症 (Huntington's disease)、脊髓性肌萎缩 (SMA)、脊髓小脑性共济失调

(SCA))、神经退化疾病(例如阿兹海默氏病 (Alzheimer's disease))、运动障碍(例如帕金森氏病 (Parkinson's disease))、神经病变(例如遗传性神经病变(恰克-马里-杜斯氏病 (Charcot-Marie-Tooth disease))、散发型神经病变、炎症性神经病变、药物诱导的神经病变)、运动神经元疾病(肌肉萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS))或中枢神经系统的脱髓鞘病(例如多发性硬化 (MS))等;眼及附件疾病,例如眼色素层炎;心血管疾病,例如房颤或中风等;呼吸疾病,例如气喘;消化性疾病,例如酒精性肝病、炎性肠病、克罗恩病 (Crohn's disease) 或溃疡性肠病等;皮肤及皮下组织疾病,例如牛皮癣;肌肉骨骼系统及结缔组织疾病,例如类风湿性关节炎、骨关节炎或系统性红斑狼疮 (SLE) 等;或先天性畸形、变形及染色体异常,例如常染色体显性多囊性肾病,以及与组蛋白脱乙酰基酶功能异常相关的病症或疾病。

[0162] 医药上可接受的盐如上文针对本发明的由式I表示的化合物的医药上可接受的盐所述。

[0163] 对于给药,本发明的药物组合物除了式I的化合物、其异构体或其医药上可接受的盐之外可进一步含有至少一种医药上可接受的载剂。用于本发明的医药上可接受的载剂可为以下中的至少一者:生理盐水、无菌水、林格氏溶液 (Ringer solution)、缓冲盐水、右旋糖溶液、麦芽糊精溶液、甘油、乙醇及其二者或更多者的混合物。若需要,所述组合物可含有其他习用添加剂,例如抗氧化剂、缓冲剂或抑菌剂。另外,所述组合物可使用稀释剂、分散剂、表面活性剂、粘合剂及润滑剂调配为可注射制剂(例如溶液、悬浮液、混浊流体等)、丸剂、胶囊、颗粒剂或片剂。因此,本发明的组合物可呈贴剂、液体、丸剂、胶囊、颗粒剂、片剂、栓剂等形式。所述制剂可藉由业内习用调配方法或藉由揭示于 *Remington's Pharmaceutical Science* (最新版), Mack Publishing Company, Easton PA 中的方法来制备。

[0164] 本发明的药物组合物可根据计划的用途口服或肠胃外(例如,静脉内、皮下、腹膜内或局部)给药。药物组合物的剂量根据患者的体重、年龄、性别、健康状况及饮食、给药时间、给药模式、排泄速率、疾病严重度等而变化。本发明的式I化合物的日剂量可为约1至1000mg/kg、优选5至100mg/kg,且可一天给药一次至若干次。

[0165] 本发明的药物组合物可除了由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐以外进一步含有一或多种展现与其相同或类似的医学效力的活性成份。

[0166] 本发明亦提供预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶介导的疾病的方法,其包括给药治疗有效量的由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐。

[0167] 如本文所用术语“治疗有效量”系指由式I表示的化合物的有效预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6活性相关疾病的量。

[0168] 本发明亦提供选择性抑制HDAC6的方法,其包含将式I化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐给药于包括人类在内的哺乳动物。

[0169] 本发明的预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6活性相关疾病的方法包括藉由给药由式I表示的化合物,在症状发作之前抑制或阻止疾病以及消除疾病本身。在疾病管控中,特定活性成份的预防性或治疗性剂量会随疾病或病况的性质及严重度而变化,且亦可根据给药活性成份的途径而变化。剂量及剂量频率亦会根据个别患者的年龄、体重及反应而变化。本领域技术人员在适当考虑这些因素后可容易地选择适宜的给药方案。另外,本发明的预防

或治疗组蛋白脱乙酰基酶6活性相关疾病的方法可进一步包括与由式I表示的化合物一起给药治疗有效量的有助于治疗所述疾病的另一活性药剂,其中所述另一活性药剂可展现与式I的化合物的协同效应或辅助效应。

[0170] 本发明亦欲提供由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐用于制备用于治疗组蛋白脱乙酰基酶6活性相关疾病的药物的用途。对于所述药物的制备,可将由式I表示的化合物与医药上可接受的辅剂、稀释剂、载剂等混合,且与其他活性药剂组合,使得活性成份可具有协同效应。

[0171] 除非彼此矛盾,否则在本发明的用途、组合物及治疗方法中所提及的细节可适当地组合。

[0172] 有益效果

[0173] 由式I表示的化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐可选择性抑制HDAC6,且由此展现预防或治疗组蛋白脱乙酰基酶6活性相关疾病的优良效力。

[0174] 实施例

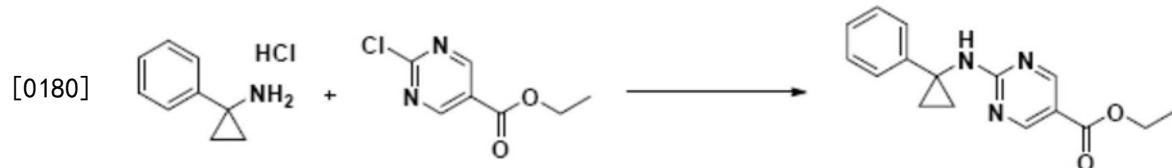
[0175] 在下文中,将提供优选实施例以帮助理解本发明。然而,提供这些实例仅用于更好地理解本发明而不欲限制本发明的范围。

[0176] 噁二唑胺衍生物化合物的制备

[0177] 制备式I化合物的具体方法如下。

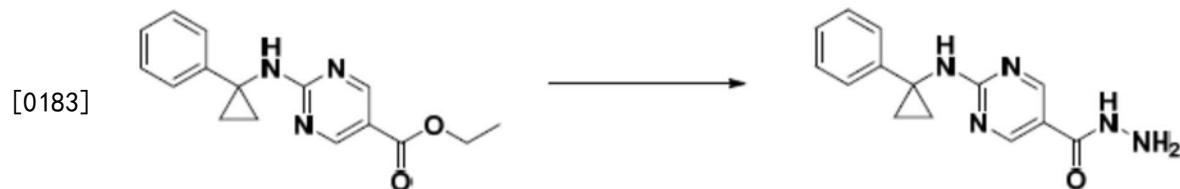
[0178] 实施例1:化合物1524,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) -N- (1- 苯基环丙基) 噻啶-2-胺

[0179] [步骤1]2- ((1- 苯基环丙基) 氨基) 噻啶-5- 甲酸乙酯



[0181] 将在室温下制备的1-苯基环丙-1-胺盐酸盐(1.000g,5.894mmol)、2-氯噻啶-5-甲酸乙酯(1.155g,6.189mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.265mL,12.968mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌且将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。使用乙酸乙酯(5mL)及己烷(50mL)使粗产物在室温下结晶。过滤所得沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈浅橙色固体的2- ((1- 苯基环丙基) 氨基) 噻啶-5- 甲酸乙酯(0.900g,53.9%)。

[0182] [步骤2]2- ((1- 苯基环丙基) 氨基) 噻啶-5- 碳酰肼



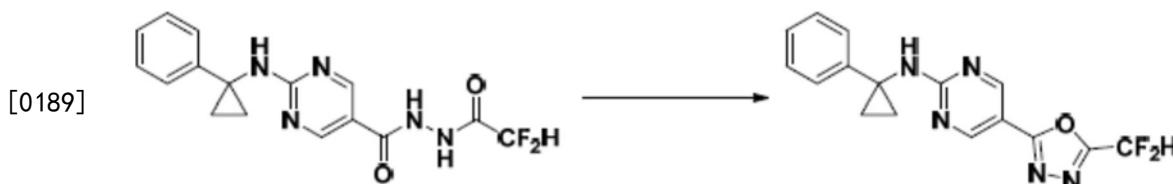
[0184] 2- ((1- 苯基环丙基) 氨基) 噻啶-5- 甲酸乙酯(0.400g,1.412mmol) 及一水合肼(1.372mL,28.236mmol) 在乙醇(10mL) 中在室温下混合,在120°C下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- 苯基环丙基) 氨基) 噻啶-5- 碳酰肼(0.367g,96.5%)。

[0185] [步骤3]N' - (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1-苯基环丙基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0187] 将2-((1-苯基环丙基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 0.743mmol)与三乙胺(0.155mL, 1.114mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.083mL, 0.668mmol)混合,并在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀,用二氯甲烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N' - (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1-苯基环丙基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.144g, 55.8%)。

[0188] [步骤4]化合物1524

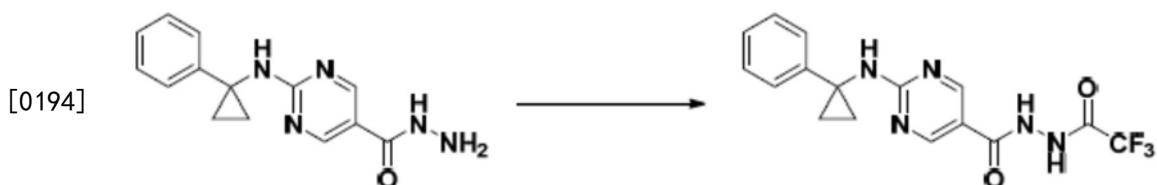


[0190] N' - (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1-苯基环丙基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.268g, 0.772mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.276g, 1.157mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合,在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器(plastic frit)以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环丙基) 嘧啶-2-胺(0.031g, 12.2%)。

[0191] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.91 (t, J=51.7Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 1.50-1.40 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 330.3 (M⁺ 1)。

[0192] 实施例2:化合物1526,N-(1-苯基环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺

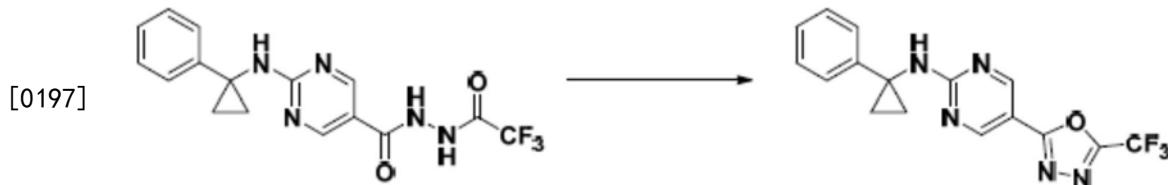
[0193] [步骤1]2-((1-苯基环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0195] 将2-((1-苯基环丙基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 0.743mmol)及三乙胺(0.155mL, 1.114mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.093mL, 0.668mmol)混合,并在相同温度下搅拌1hr,在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至

100%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-苯基环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.051g,18.8%)。

[0196] [步骤2]化合物1526

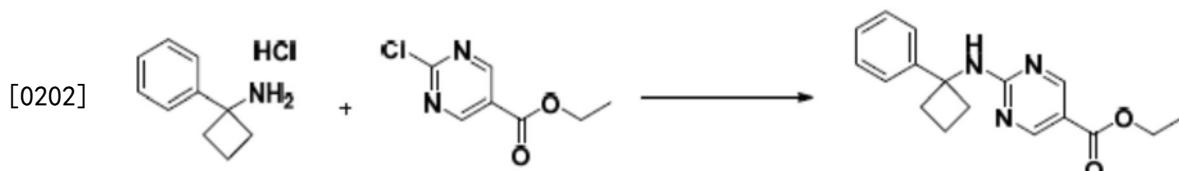


[0198] 2-((1-苯基环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.097g,0.266mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.095g,0.398mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合,在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-苯基环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.003g,3.3%)。

[0199] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 6.48 (s, 1H), 1.47-1.46 (m, 2H), 1.43-1.42 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 348.1 (M^++1)。

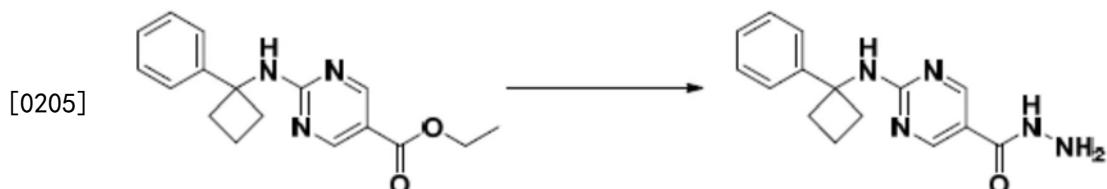
[0200] 实施例3:化合物1559,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环丁基)嘧啶-2-胺

[0201] [步骤1]2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0203] 1-苯基环丁-1-胺盐酸盐(0.353g,1.922mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.377g,2.018mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.343mL,7.687mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,然后将悬浮液在100℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.277g,48.5%)。

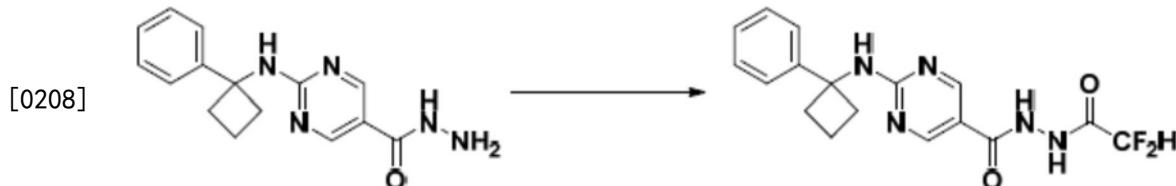
[0204] [步骤2]2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0206] 2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.277g,0.932mmol)及一水合肼(0.905mL,18.631mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,然后冷却至室

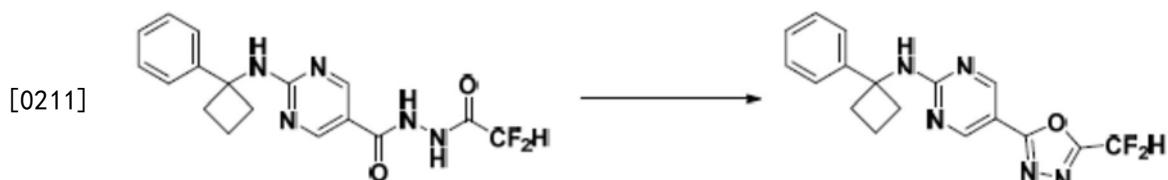
温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后，藉由过滤收集沉淀，用乙醇洗涤，并干燥以得到呈白色固体的2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.163g, 61.8%)。

[0207] [步骤3]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0209] 2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.163g, 0.575mmol)及三乙胺(0.120mL, 0.863mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.056mL, 0.518mmol)混合，并在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后，将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱；乙酸乙酯/己烷=10%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.128g, 61.6%)。

[0210] [步骤4]化合物1559

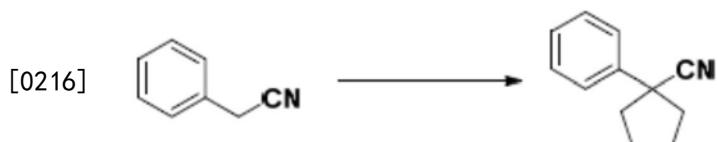


[0212] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.128g, 0.354mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.127g, 0.531mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合，在150℃下在微波下加热30min，且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后，将水添加至反应混合物，之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层，且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱；乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环丁基)嘧啶-2-胺(0.029g, 23.8%)。

[0213] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 6.89 (t, J=51.7Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.66-2.59 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 344.3 (M⁺+1)。

[0214] 实施例4:化合物1579,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环戊基)嘧啶-2-胺

[0215] [步骤1]1-苯基环戊烷-1-甲腈



[0217] 芳基乙腈(2.000g, 17.085mmol)及1,4-二溴丁烷(2.325mL, 17.085mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在0℃下搅拌30min，并与氢化钠(60.00%, 1.504g, 37.588mmol)混合。将反应混合物在50℃下再搅拌17hr，且冷却至室温以终止反应。然后，将

水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。1-苯基环戊烷-1-甲腈不经进一步纯化即使用(3.830g,121.0%,褐色油)。

[0218] [步骤2]1-苯基环戊烷-1-甲酰胺



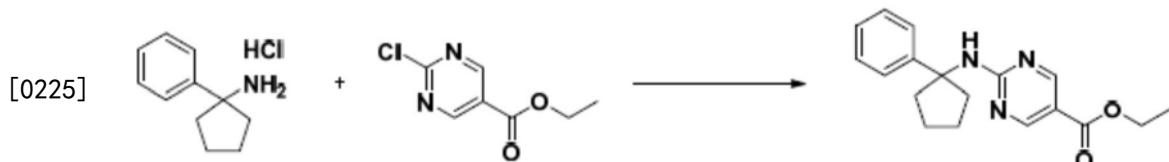
[0220] 将1-苯基环戊烷-1-甲腈(1.530g,8.935mmol)及多磷酸(115.00%,5mL)在室温下混合,在110℃下再搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将混合物添加至饱和碳酸氢钠水溶液(300mL),之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(10mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-苯基环戊烷-1-甲酰胺(1.340g,79.2%)。

[0221] [步骤3]1-苯基环戊-1-胺盐酸盐



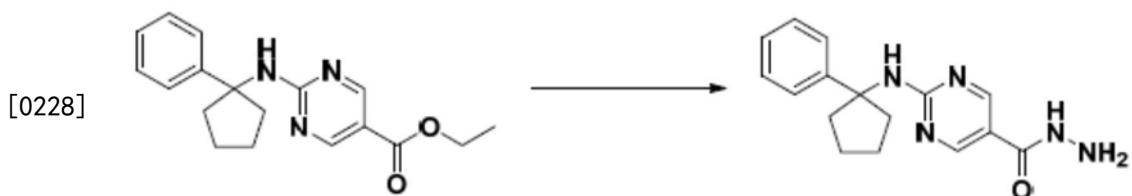
[0223] 1-苯基环戊烷-1-甲酰胺(1.350g,7.248mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液,6.765mL,20.294mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr,并与次氯酸钠(11.00%溶液,5.675mL,10.147mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌17hr。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M溶液,2.718mL,10.872mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集1-苯基环戊-1-胺盐酸盐并干燥以得到呈白色固体的1-苯基环戊-1-胺盐酸盐(0.753g,53.4%)。

[0224] [步骤4]2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0226] 1-苯基环戊-1-胺盐酸盐(0.753g,3.809mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.746g,3.999mmol)及N,N-二异丙基乙胺(3.317mL,19.043mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,在90℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将经饱和水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至15%)纯化并浓缩以得到呈黄色油的2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.345g,29.1%)。

[0227] [步骤5]2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酸酰肼



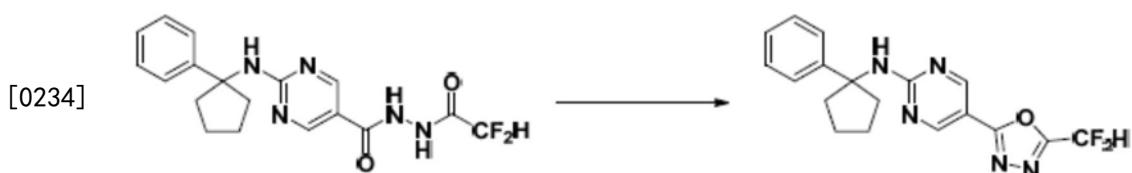
[0229] 2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.345g, 1.108mmol)及一水合肼(1.077mL, 22.159mmol)在乙醇(3mL)中在室温下混合, 在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.303g, 92.0%, 浅黄色固体)。

[0230] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0232] 将2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.504mmol)及三乙胺(0.105mL, 0.757mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.049mL, 0.454mmol)混合。在相同温度下搅拌反应混合物。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.183g, 96.6%)。

[0233] [步骤7]化合物1579

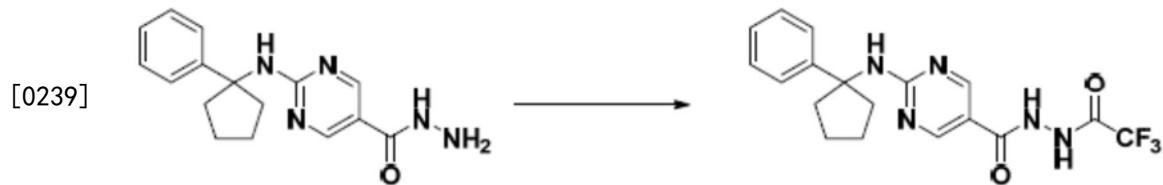


[0235] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环戊基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.192g, 0.511mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.183g, 0.767mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环戊基)嘧啶-2-胺(0.047g, 25.7%)。

[0236] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.88 (t, J=51.7Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 358.5 (M⁺1)。

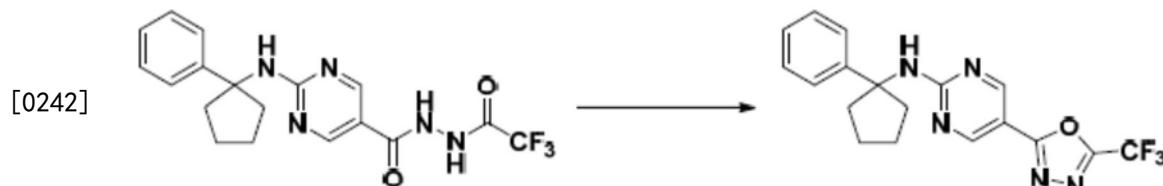
[0237] 实施例5:化合物1580,N- (1-苯基环戊基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0238] [步骤1]2- ((1-苯基环戊基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼



[0240] 将2- ((1-苯基环己基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.504mmol) 及三乙胺 (0.105mL, 0.757mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.064mL, 0.454mmol) 混合。将在室温下制备的反应混合物在相同温度下搅拌。然后将饱和碳酸氢钠水溶液添加至滤液, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1-苯基环己基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.145g, 73.1%)。

[0241] [步骤2]化合物1580



[0243] 2- ((1-苯基环戊基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.385mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.138g, 0.578mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 中在室温下混合, 在150°C下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1-苯基环戊基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.010g, 6.9%)。

[0244] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 376.5 (M^++1)。

[0245] 实施例6:化合物1581,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) -N- (1-苯基环己基) 噻啶-2-胺

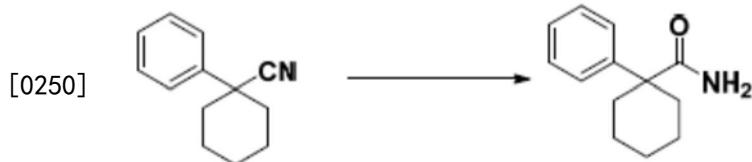
[0246] [步骤1]1-苯基环己烷-1-甲腈



[0248] 将苯基乙腈 (2.000g, 17.072mmol) 及1,5-二溴戊烷 (2.036mL, 17.072mmol) 于N,N-

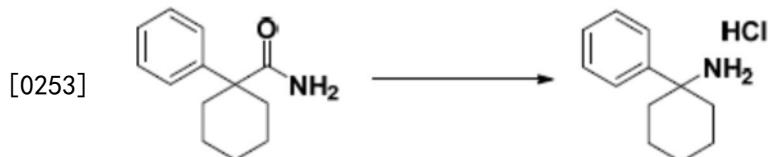
二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0℃下搅拌30min, 并与氢化钠 (60.00%, 1.502g, 37.559mmol) 混合。将反应混合物在50℃下再搅拌17hr, 冷却至室温, 并在乙酸乙酯与水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1-苯基环己烷-1-甲腈不经进一步纯化即使用 (3.370g, 115.3%, 褐色油)。

[0249] [步骤2]1-苯基环己烷-1-甲酰胺



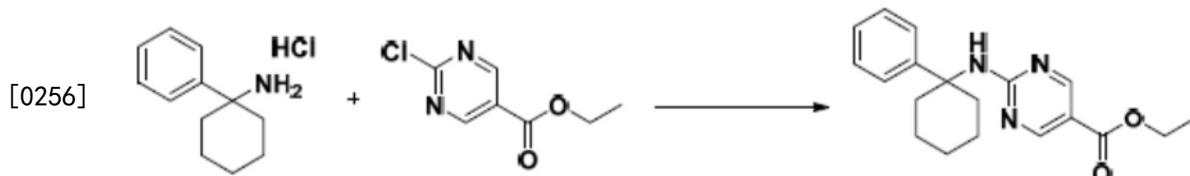
[0251] 将1-苯基环己烷-1-甲腈 (1.660g, 8.960mmol) 及多磷酸 (5mL) 的净混合物在室温下搅拌, 然后在110℃下再搅拌17hr, 冷却至室温以终止反应。然后, 在0℃下将混合物缓慢倾倒至饱和碳酸氢钠水溶液 (300mL) 中, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯 (10mL) 稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-苯基环己烷-1-甲酰胺 (1.090g, 59.8%)。

[0252] [步骤3]1-苯基环己-1-胺盐酸盐



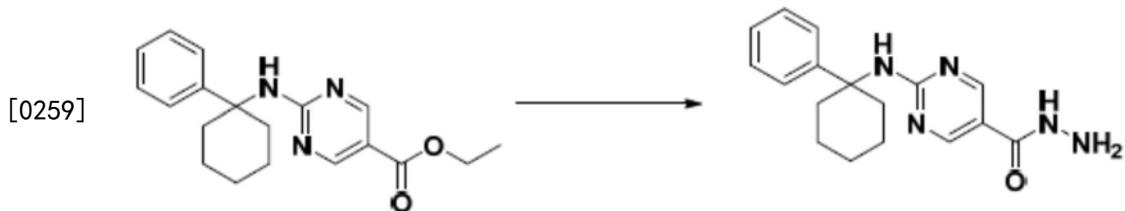
[0254] 将1-苯基环己烷-1-甲酰胺 (1.090g, 5.362mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 5.004mL, 15.013mmol) 于1-丁醇 (30mL) 中的溶液在0℃下搅拌1hr, 并与次氯酸钠 (11.00%, 5.080g, 7.507mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M溶液, 2.011mL, 8.043mmol) 稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-苯基环己-1-胺盐酸盐 (0.536g, 47.2%)。

[0255] [步骤4]2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



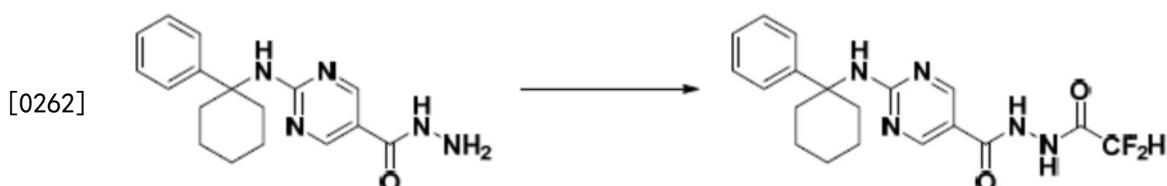
[0257] 1-苯基环己-1-胺盐酸盐 (0.536g, 2.532mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.496g, 2.658mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (2.205mL, 12.658mmol) 在室温下在1,4-二噁烷 (10mL) 中混合, 然后在90℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至15%) 纯化并浓缩以得到呈黄色油的2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.372g, 45.2%)。

[0258] [步骤5]2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酸酰肼



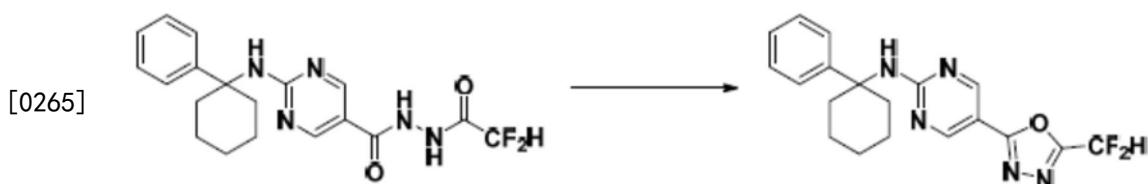
[0260] 2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.372g, 1.143mmol)及一水合肼(1.111mL, 22.863mmol)在乙醇(3mL)中在室温下混合, 在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.342g, 96.1%, 浅黄色固体)。

[0261] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0263] 将2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.170g, 0.546mmol)及三乙胺(0.114mL, 0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.086g, 0.491mmol)混合。将反应混合物于相同温度下搅拌1hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.205g, 96.4%)。

[0264] [步骤7]化合物1581



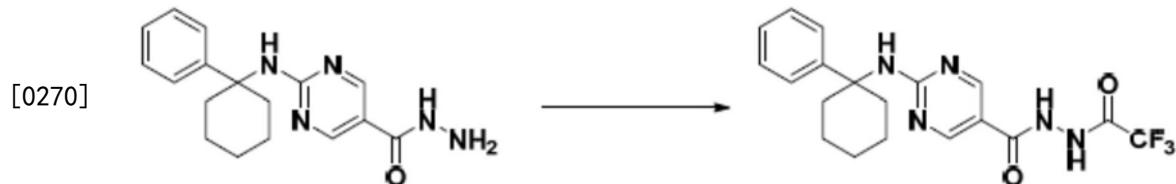
[0266] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-苯基环己基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.215g, 0.552mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.197g, 0.828mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-苯基环己基)嘧啶-2-胺(0.065g, 31.7%)。

[0267] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.92(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.46-7.43(m, 2H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.25-7.21(m, 1H), 7.01-6.75(m, 1H), 6.11(s, 1H), 2.54(d, J=13.5Hz, 2H), 1.94(td, J=13.1, 3.7Hz, 2H), 1.81-1.60(m, 5H), 1.42-1.29(m, 1H); LRMS (ES) m/z 372.3 (M⁺)

1)。

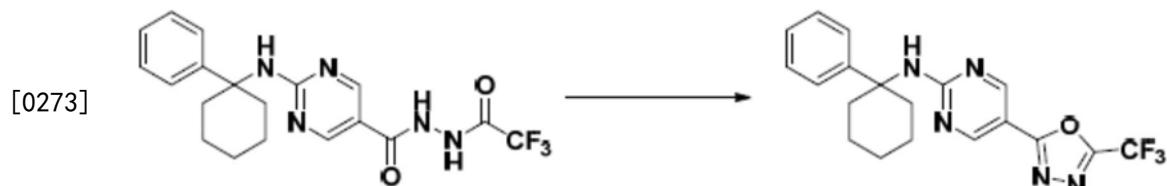
[0268] 实施例7:化合物1582,N- (1-苯基环己基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0269] [步骤1]2- ((1-苯基环己基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼



[0271] 将2- ((1-苯基环己基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼(0.170g, 0.546mmol) 及三乙胺(0.114mL, 0.819mmol) 于二氯甲烷(4mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.069mL, 0.491mmol) 混合。将反应混合物于相同温度下搅拌1hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1-苯基环己基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼(0.180g, 80.9%)。

[0272] [步骤2]化合物1582



[0274] 2- ((1-苯基环己基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼(0.180g, 0.442mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.158g, 0.663mmol) 在四氢呋喃(4mL) 中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N- (1-苯基环己基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺(0.020g, 11.6%)。

[0275] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.4\text{Hz}$, 2H), 7.32 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 2.54 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 1.94 (td, $J=13.1, 3.7\text{Hz}$, 2H), 1.81-1.60 (m, 5H), 1.43-1.36 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 390.3 (M^++1)。

[0276] 实施例8:化合物1603,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[0277] [步骤1]1- (4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲腈



[0279] 将2- (4-甲氧基苯基) 乙腈(5.000g, 33.972mmol) 及氢化钠(60.00%, 2.989g,

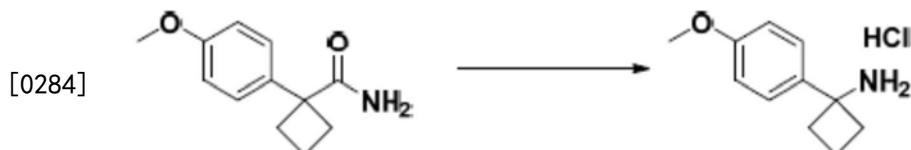
74.738mmol) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在 0℃ 下与 1,3-二溴丙烷 (3.447mL, 33.972mmol) 混合, 在室温下搅拌 17hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min 搅拌) 终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 40g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 5%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的 1-(4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲腈 (1.760g, 27.7%)。

[0280] [步骤2] 1-(4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



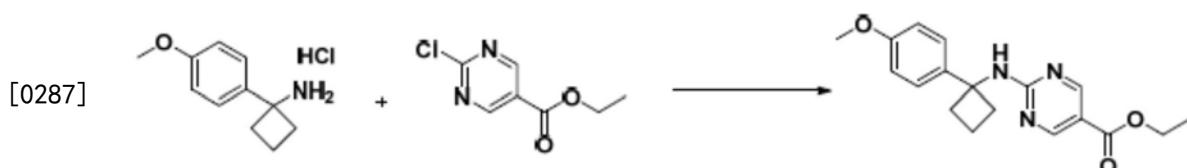
[0282] 将在室温下制备的 1-(4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲腈 (1.760g, 9.400mmol)、氢氧化钠 (25.00%, 0.376g, 2.350mmol)、过氧化氢 (30.00%, 3.197g, 28.199mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.030g, 0.094mmol) 于甲醇 (150mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1-(4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用 (1.810g, 93.8%, 白色固体)。

[0283] [步骤3] 1-(4-甲氧基苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



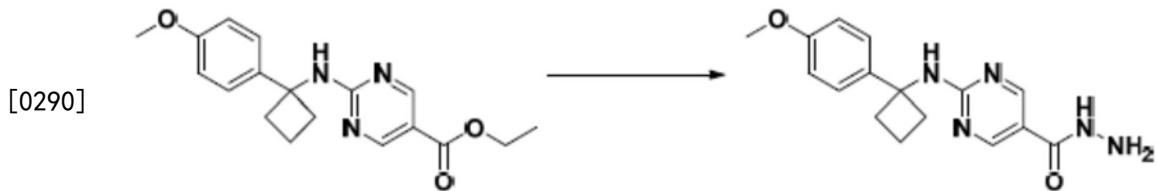
[0285] 将在室温下制备的 1-(4-甲氧基苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (1.810g, 8.818mmol)、次氯酸钠 (11.00% 溶液, 6.904mL, 12.345mmol) 及氢氧化钠 (3.00M 水溶液, 8.230mL, 24.691mmol) 于 1-丁醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M 于 1,4-二噁烷中的溶液, 3.307mL, 13.227mmol) 稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的 1-(4-甲氧基苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.546g, 29.0%)。

[0286] [步骤4] 2-((1-(4-甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



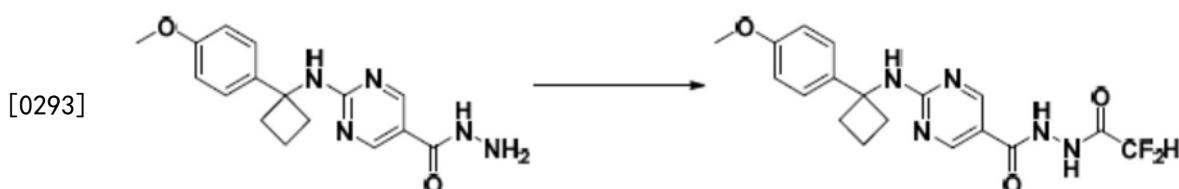
[0288] 1-(4-甲氧基苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.546g, 2.555mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.501g, 2.683mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (2.225mL, 12.774mmol) 在室温下在 1,4-二噁烷 (10mL) 中混合, 在 110℃ 下搅拌 17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈黄色固体的 2-((1-(4-甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.239g, 28.6%)。

[0289] [步骤5]2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



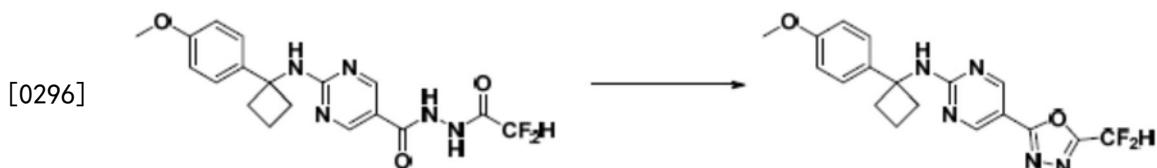
[0291] 2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.478g,1.460mmol)及一水合肼(1.419mL,29.202mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.433g,94.6%)。

[0292] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0294] 将2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.319mmol)及三乙胺(0.067mL,0.479mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.031mL,0.287mmol)混合,在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.040g,32.0%)。

[0295] [步骤7]化合物1603



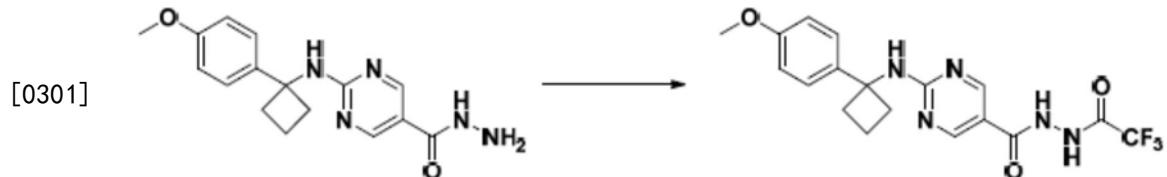
[0297] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.040g,0.102mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.037g,0.153mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合,在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(2,2-二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.022g,57.7%)。

[0298] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.89 (s,2H), 7.45 (d,J=8.8Hz,2H), 7.20-6.76 (m,3H), 6.40 (s,1H), 3.81 (s,3H), 2.76-2.70 (m,2H), 2.65-2.58 (m,2H), 2.20-2.13 (m,1H), 2.07-

1.96 (m, 1H) ; LRMS (ES) m/z 374.4 (M⁺+1)。

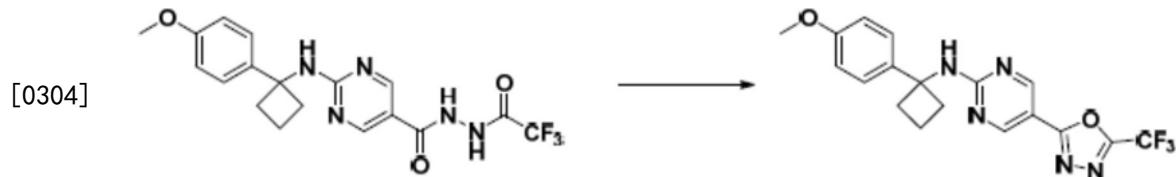
[0299] 实施例9: 化合物1604, N- (1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0300] [步骤1] 2- ((1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼



[0302] 将2- ((1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5- 碳酰肼 (0.204g, 0.651mmol) 及三乙胺 (0.136mL, 0.977mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.083mL, 0.586mmol) 混合, 并在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼 (0.057g, 21.4%)。

[0303] [步骤2] 化合物1604

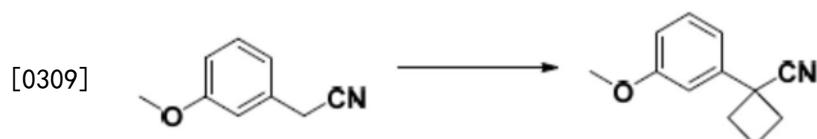


[0305] 2- ((1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼 (0.057g, 0.139mmol) 及1- 甲氧基-N- 三乙基铵基碘酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.050g, 0.209mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (4- 甲氧基苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.008g, 14.7%)。

[0306] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H) , 7.44 (d, J=8.8Hz, 2H) , 6.88 (d, J=8.8Hz, 2H) , 6.41 (s, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 2.77-2.70 (m, 2H) , 2.65-2.58 (m, 2H) , 2.21-2.13 (m, 1H) , 2.01-1.94 (m, 1H) ; LRMS (ES) m/z 392.4 (M⁺+1)。

[0307] 实施例10: 化合物1605, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) -N- (1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[0308] [步骤1] 1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲腈



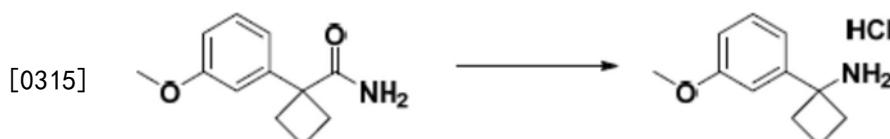
[0310] 将2- (3- 甲氧基苯基) 乙腈 (5.000g, 33.972mmol) 及氢化钠 (60.00%, 2.989g, 74.738mmol) 于N,N- 二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0℃与1,3- 二溴丙烷 (3.447mL, 33.972mmol) 混合, 在室温下搅拌17hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min搅拌) 终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至5%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲腈 (2.810g, 44.2%)。

[0311] [步骤2]1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲酰胺



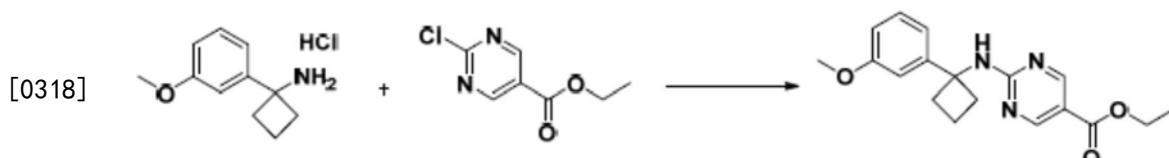
[0313] 将在室温下制备的1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲腈 (2.810g, 15.007mmol) 、氢氧化钠 (25.00%, 0.600g, 3.752mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 5.105g, 45.022mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.048g, 0.150mmol) 于甲醇 (150mL) 中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲酰胺不经进一步纯化即使用 (1.970g, 64.0%, 白色固体)。

[0314] [步骤3]1- (3- 甲氧基苯基) 环丁-1- 胺盐酸盐



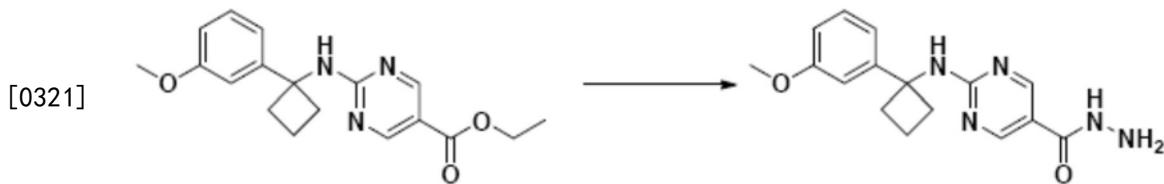
[0316] 将在室温下制备的1- (3- 甲氧基苯基) 环丁烷-1- 甲酰胺 (1.970g, 9.598mmol) 、次氯酸钠 (11.00% 溶液, 7.515mL, 13.437mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 8.958mL, 26.873mmol) 于1- 丁醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M于1,4- 二噁烷中的溶液, 3.599mL, 14.396mmol) 稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (3- 甲氧基苯基) 环丁-1- 胺盐酸盐 (1.070g, 52.2%)。

[0317] [步骤4]2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5- 甲酸乙酯



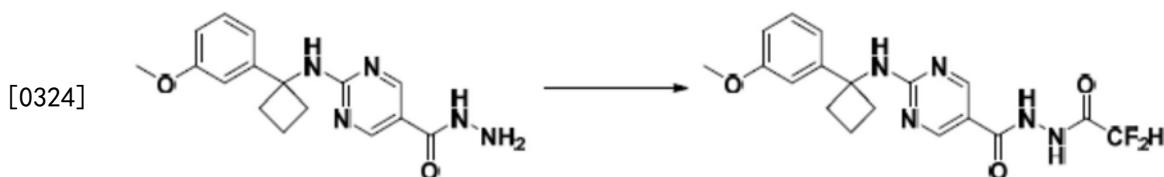
[0319] 1- (3- 甲氧基苯基) 环丁-1- 胺盐酸盐 (1.070g, 5.007mmol) 、2- 氯嘧啶-5- 甲酸乙酯 (0.981g, 5.257mmol) 及N,N- 二异丙基乙胺 (4.360mL, 25.034mmol) 在室温下在1,4- 二噁烷 (10mL) 中混合, 在110℃下搅拌17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈黄色固体的2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5- 甲酸乙酯 (1.140g, 69.5%)。

[0320] [步骤5]2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



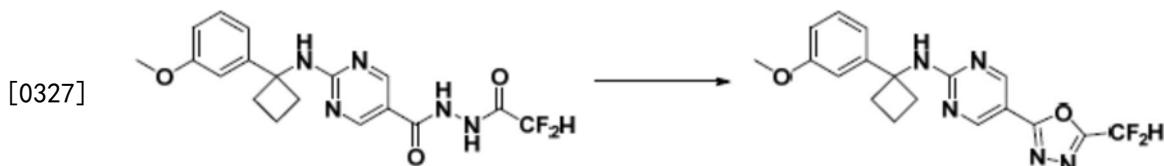
[0322] 2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.140g,3.482mmol)及一水合肼(3.385mL,69.644mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.636g,58.3%)。

[0323] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0325] 将2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.336g,1.072mmol)及三乙胺(0.224mL,1.608mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.105mL,0.965mmol)混合,并在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.103g,24.5%)。

[0326] [步骤7]化合物1605



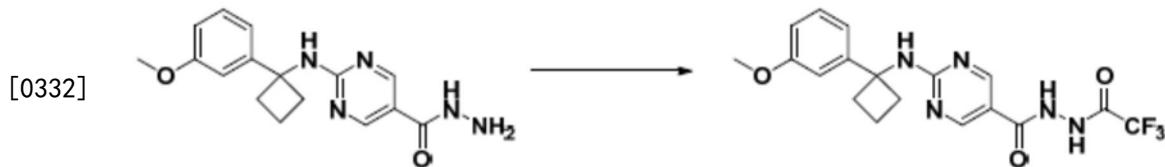
[0328] N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.256mmol)及盐酸(0.010g,0.268mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合,在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)氨基)嘧啶-2-胺(0.056g,58.7%)。

[0329] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.88(s,2H),7.29-7.25(m,1H),7.12-7.08(m,2H),7.02-6.76(m,2H),6.61(s,1H),3.82(s,3H),2.79-2.72(m,2H),2.65-2.58(m,2H),2.22-2.15(m,1H),2.07-1.98(m,1H);LRMS(ES)m/z 374.4(M⁺+1)。

[0330] 实施例11:化合物1606,N-((1-(3-甲氧基苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-

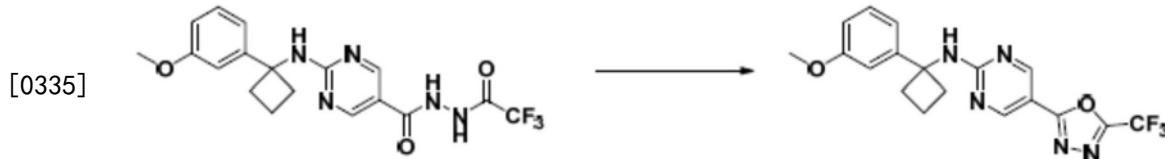
噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[0331] [步骤1] 2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 嘧啶-5- 碳酰肼



[0333] 将2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5- 碳酰肼 (0.300g, 0.957mmol) 及三乙胺 (0.200mL, 1.436mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.122mL, 0.862mmol) 混合, 在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 嘧啶-5- 碳酰肼 (0.080g, 20.4%)。

[0334] [步骤2] 化合物1606

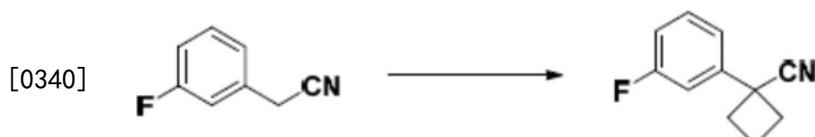


[0336] 2- ((1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 嘧啶-5- 碳酰肼 (0.423g, 1.033mmol) 及1- 甲氧基- N- 三乙基铵基碘酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 37.00%, 0.998g, 1.550mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (3- 甲氧基苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.049g, 12.1%)。

[0337] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 88.88 (s, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 392.1 ($\text{M}^+ + 1$)。

[0338] 实施例12: 化合物1607, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) -N- (1- (3- 氟苯基) 环丁基) 嘧啶-2-胺

[0339] [步骤1] 1- (3- 氟苯基) 环丁烷-1- 甲腈



[0341] 将2- (3- 氟苯基) 乙腈 (6.000g, 44.398mmol) 及氢化钠 (2.344g, 97.676mmol) 于N, N- 二甲基甲酰胺 (200mL) 中的溶液在0℃与1,3- 二溴丙烷 (4.504mL, 44.398mmol) 混合, 在50℃下搅拌17hr, 冷却至室温, 且在0℃下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min搅拌) 终

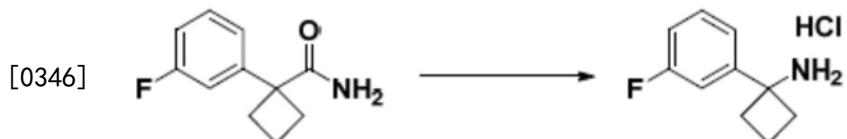
止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用己烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgS₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(3-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(4.270g,54.9%)。

[0342] [步骤2]1-(3-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



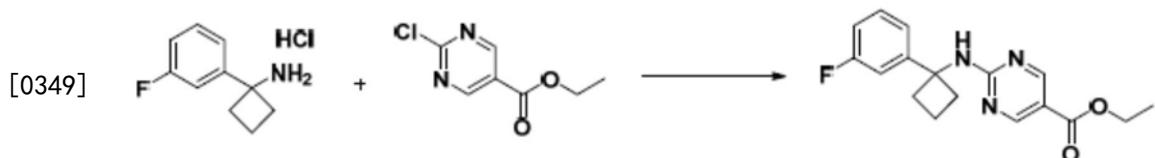
[0344] 将在室温下制备的1-(3-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.400g,13.698mmol)、氢氧化钠(25.00%,0.548g,3.424mmol)、过氧化氢(30.00%,4.659g,41.094mmol)及四正丁基溴化铵(0.044g,0.137mmol)于甲醇(150mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgS₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。1-(3-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用(2.200g,83.1%,白色固体)。

[0345] [步骤3]1-(3-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



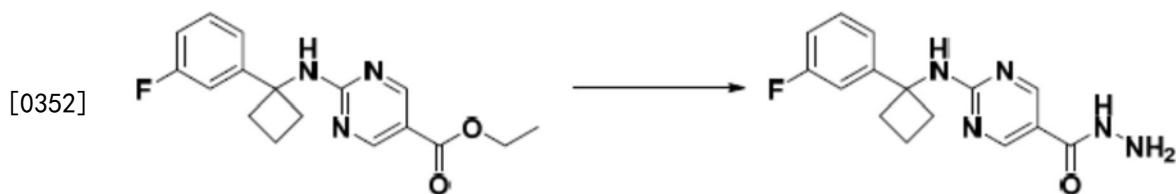
[0347] 将在室温下制备的1-(3-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(4.200g,21.737mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液,17.019mL,30.432mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液,20.288mL,60.863mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgS₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液,8.151mL,32.605mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(3-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(2.390g,54.5%)。

[0348] [步骤4]2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



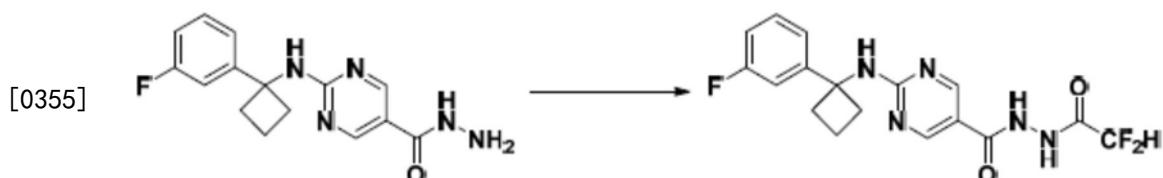
[0350] 1-(3-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.609g,3.020mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.592g,3.171mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.630mL,15.099mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.390g,146.0%)。

[0351] [步骤5]2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酸酰肼



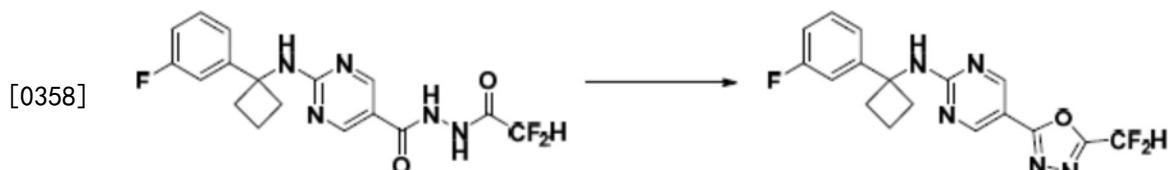
[0353] 2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.390g, 4.408mmol)及一水合肼(4.285mL, 88.156mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合, 在120℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.932g, 70.2%)。

[0354] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0356] 将2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.500g, 1.659mmol)及三乙胺(0.347mL, 2.489mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.162mL, 1.493mmol)混合, 并在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 17.8%)。

[0357] [步骤7]化合物1607



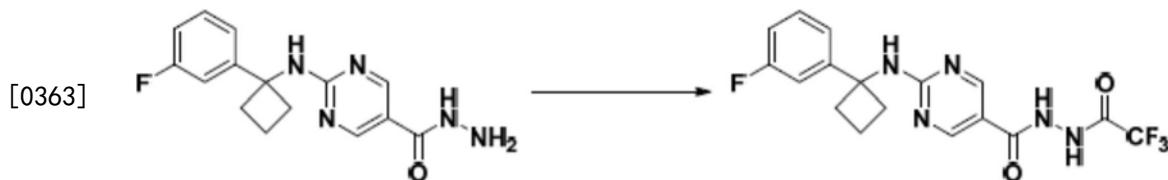
[0359] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 0.295mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.106g, 0.443mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3-氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.012g, 11.2%)。

[0360] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.89(s, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.24-7.21(m, 1H), 7.02-6.76(m, 2H), 6.49(s, 1H), 2.77-2.70(m, 2H), 2.63-2.56(m, 2H), 2.25-2.17(m, 1H), 2.07-2.00(m, 1H); LRMS (ES) m/z 362.4 (M⁺+1)。

[0361] 实施例13:化合物1608, N-((1-(3-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二

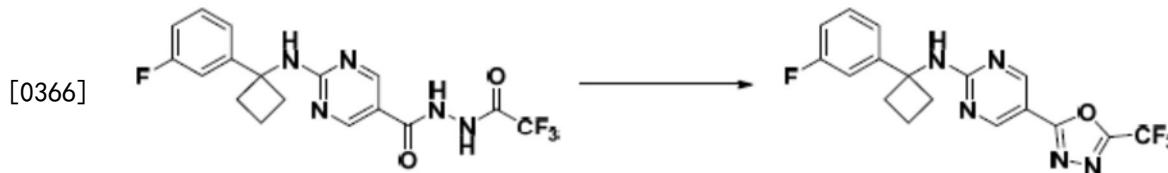
唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[0362] [步骤1] 2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0364] 将2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.432g, 1.434mmol)及三乙胺(0.300mL, 2.150mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.182mL, 1.290mmol)混合, 在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.071g, 12.5%)。

[0365] [步骤2] 化合物1608



[0367] 2-((1-(3-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.071g, 0.179mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.064g, 0.268mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(3-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.040g, 59.0%)。

[0368] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380.4 (M^++1)。

[0369] 实施例14: 化合物1609, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0370] [步骤1] 1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[0372] 将2-(2-氟苯基)乙腈(3.000g, 22.199mmol)及氢化钠(60.00%, 1.953g, 48.838mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液在0℃与1,3-二溴丙烷(2.253mL,

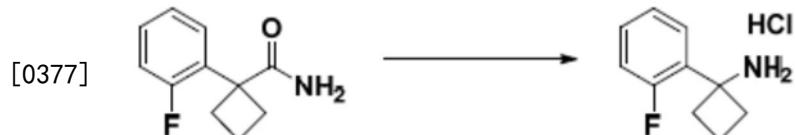
22.199mmol) 混合, 在50℃下搅拌17hr, 冷却至室温, 且在0℃下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL, 10min搅拌)终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.000g, 51.4%)。

[0373] [步骤2]1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



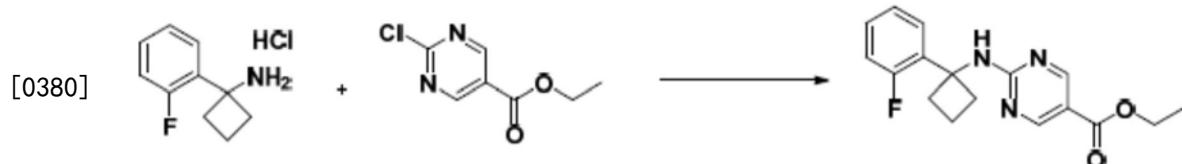
[0375] 将在室温下制备的1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(1.760g, 10.045mmol)、氢氧化钠(25.00%, 0.402g, 2.511mmol)、过氧化氢(30.00%, 3.417g, 30.135mmol)及四正丁基溴化铵(0.032g, 0.100mmol)于甲醇(150mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用(1.760g, 90.7%, 白色固体)。

[0376] [步骤3]1-(2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



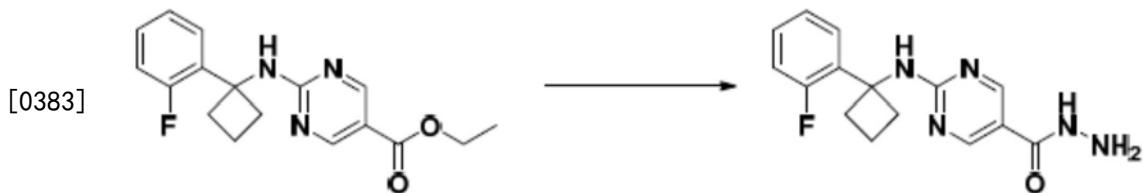
[0378] 将在室温下制备的1-(2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.760g, 9.109mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 7.132mL, 12.752mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 8.502mL, 25.505mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 3.416mL, 13.663mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.609g, 33.2%)。

[0379] [步骤4]2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0381] 1-(2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.609g, 3.020mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.592g, 3.171mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.630mL, 15.099mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合, 在110℃下搅拌17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.565g, 59.3%)。

[0382] [步骤5]2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酸酰肼



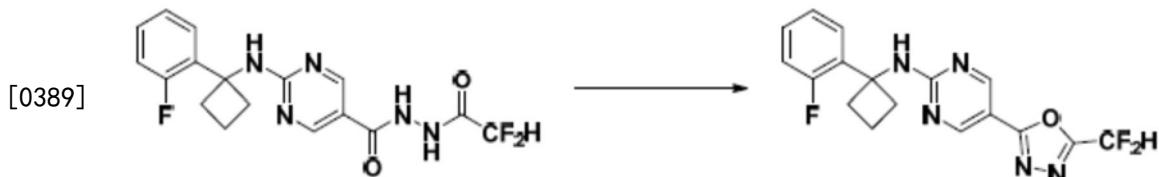
[0384] 2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.565g, 1.792mmol)及一水合肼(1.742mL, 35.833mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合, 在120℃下搅拌17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.350g, 64.8%)。

[0385] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0387] 将2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 0.664mmol)及三乙胺(0.139mL, 0.996mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.065mL, 0.597mmol)混合, 并在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.062g, 24.6%)。

[0388] [步骤7]化合物1609



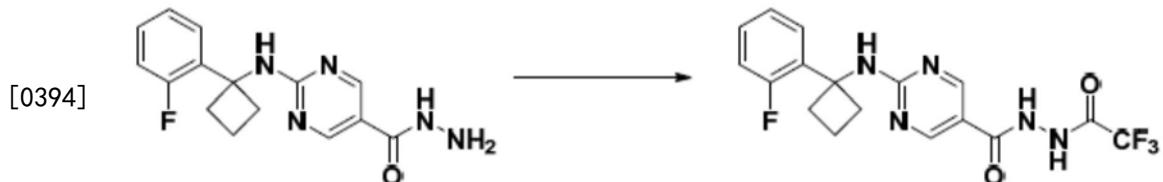
[0390] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.062g, 0.163mmol)及1-甲氧基-N-(2-甲氧乙基)磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.058g, 0.245mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(2,2-二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.008g, 13.5%)。

[0391] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90(s, 2H), 7.64(td, J=7.9, 1.8Hz, 1H), 7.26-7.20(m, 1H), 7.12(td, J=7.5, 1.3Hz, 1H), 7.03-6.76(m, 2H), 6.52(s, 1H), 2.87-2.80(m, 2H), 2.68-2.61(m, 2H), 2.20-2.19(m, 1H), 2.00-1.93(m, 1H); LRMS (ES) m/z 362.4 (M⁺+1)。

[0392] 实施例15: 化合物1610, N-(1-(2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二

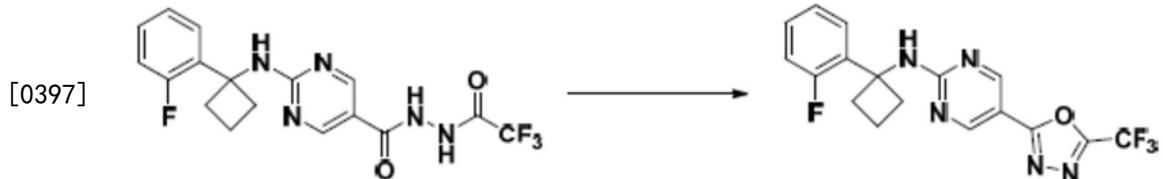
唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[0393] [步骤1] 2- ((1- (2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0395] 将2- ((1- (2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.498mmol) 及三乙胺 (0.104mL, 0.747mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.063mL, 0.448mmol) 混合, 在相同温度下搅拌48hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.037g, 18.7%)。

[0396] [步骤2] 化合物1610

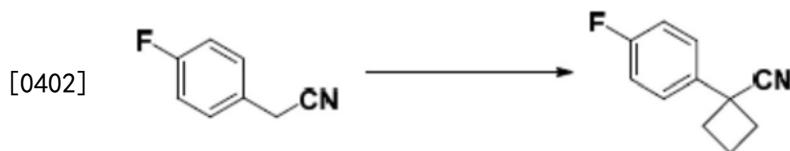


[0398] 2- ((1- (2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.037g, 0.093mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.033g, 0.140mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.005g, 14.2%)。

[0399] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 2H) , 7.64 (td, J=8.0, 1.5Hz, 1H) , 7.24-7.20 (m, 1H) , 7.12 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.03-6.98 (m, 1H) , 2.87-2.80 (m, 2H) , 2.68-2.61 (m, 2H) , 2.28-2.17 (m, 1H) , 2.07-1.93 (m, 1H) ; LRMS (ES) m/z 380.4 (M⁺+1) 。

[0400] 实施例16: 化合物1611, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4-氟苯基) 环丁基) 嘧啶-2-胺

[0401] [步骤1] 1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈



[0403] 将2- (4-氟苯基) 乙腈 (5.000g, 36.999mmol) 及氢化钠 (60.00%, 3.255g, 81.397mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0℃与1,3-二溴丙烷 (3.773mL,

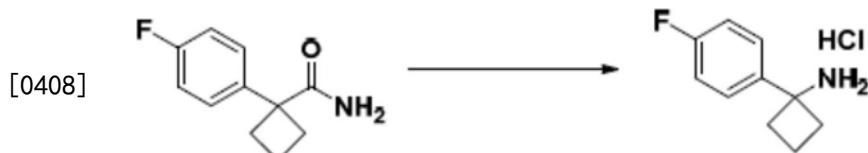
36.999mmol) 混合, 在室温下搅拌17hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL, 10min搅拌)终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至5%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(3.420g, 52.8%)。

[0404] [步骤2]1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



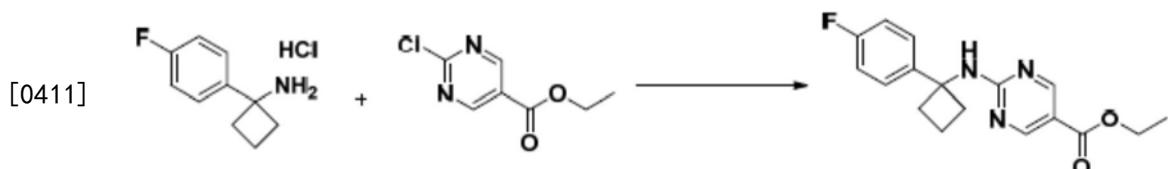
[0406] 将在室温下制备的1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(3.420g, 19.519mmol)、氢氧化钠(25.00%, 0.781g, 4.880mmol)、过氧化氢(30.00%, 6.640g, 58.558mmol)及四正丁基溴化铵(0.063g, 0.195mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用(3.190g, 84.6%, 白色固体)。

[0407] [步骤3]1- (4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



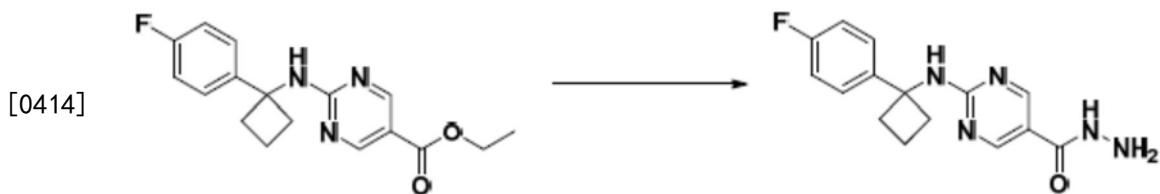
[0409] 将在室温下制备的1- (4-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(3.119g, 16.142mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 12.639mL, 22.599mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 15.066mL, 45.198mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 6.053mL, 24.213mmol)稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(2.380g, 73.1%)。

[0410] [步骤4]2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



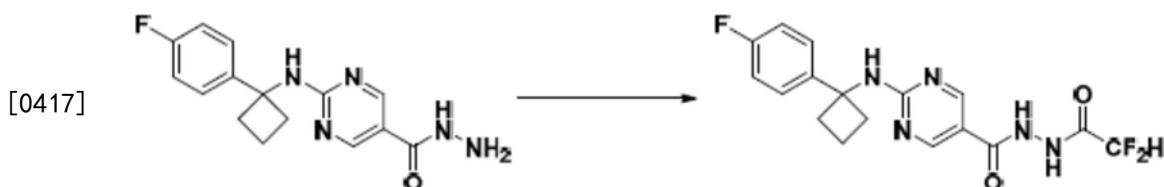
[0412] 1- (4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(1.000g, 4.959mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.972g, 5.207mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.296mL, 7.438mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合, 在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至20%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(1.090g, 69.7%)。

[0413] [步骤5]2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



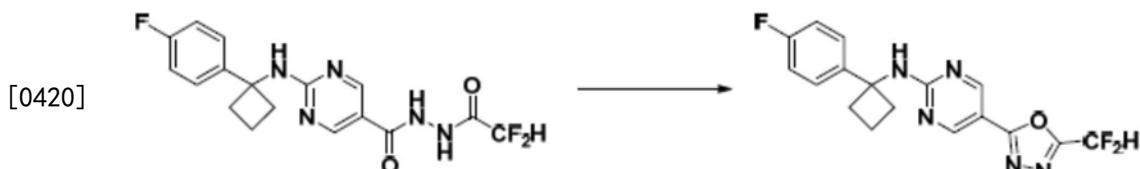
[0415] 2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.090g, 3.456mmol)及一水合肼(3.360mL, 69.130mmol)在乙醇(10mL)中在室温下混合, 在120℃下在微波下加热1hr, 并冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.976g, 93.7%)。

[0416] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0418] 将2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.500g, 1.659mmol)及三乙胺(0.347mL, 2.489mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.162mL, 1.493mmol)混合, 在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.226g, 35.9%)。

[0419] [步骤7]化合物1611



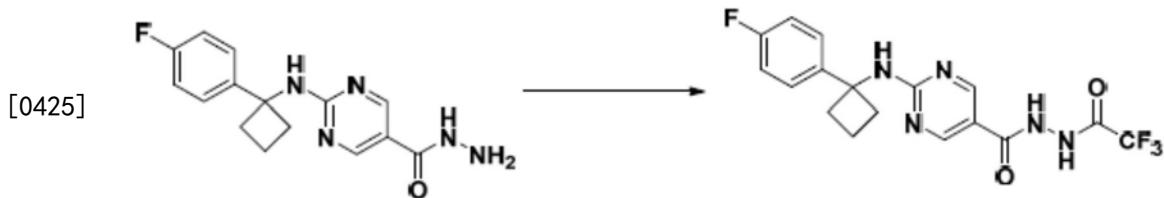
[0421] N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.226g, 0.596mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.213g, 0.894mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.081g, 37.6%)。

[0422] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.04-6.76 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 362.2 (M⁺+1)。

[0423] 实施例17:化合物1612,N-(1-(4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二

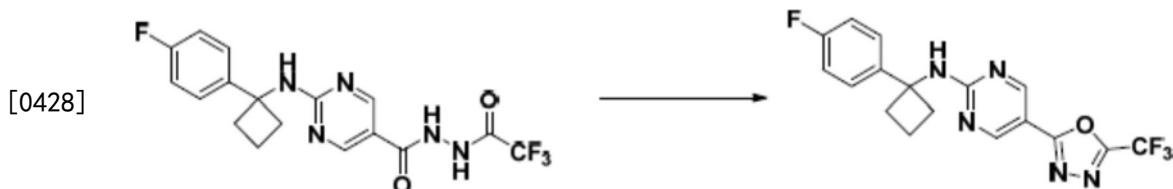
唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0424] [步骤1] 2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼



[0426] 将2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.476g, 1.580mmol) 及三乙胺 (0.330mL, 2.369mmol) 于二氯甲烷 (8mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.201mL, 1.422mmol) 混合, 并在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至70%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.312g, 49.7%)。

[0427] [步骤2] 化合物1612

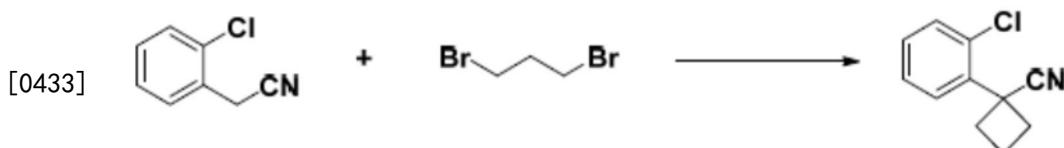


[0429] 2- ((1- (4-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (8.000g, 20.134mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 7.197g, 30.202mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.062g, 0.8%)。

[0430] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.02 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380.3 (M⁺+1)。

[0431] 实施例18: 化合物1614, N- (1- (2-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0432] [步骤1] 1- (2-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈



[0434] 在0℃下向2- (2-氯苯基) 乙腈 (3.000g, 19.790mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (20mL)

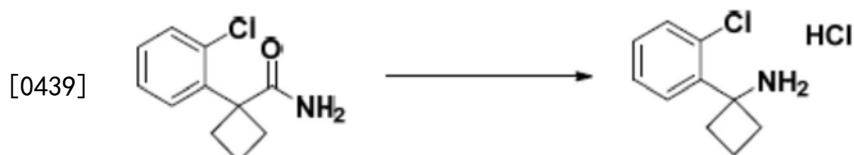
中的经搅拌溶液中添加氢化钠 (0.950g, 39.580mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌 30min, 在室温下用 1,3-二溴丙烷 (2.018mL, 19.790mmol) 处理, 再搅拌 12hr。将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 15%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的 1-(2-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈 (1.470g, 38.8%)。

[0435] [步骤2] 1-(2-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



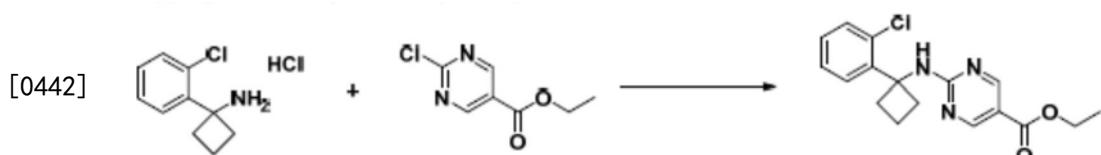
[0437] 将在室温下制备的 1-(2-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈 (1.470g, 7.670mmol)、四正丁基溴化铵 (0.025g, 0.077mmol)、氢氧化钠 (3.00M 溶液, 7.670mL, 23.009mmol) 及过氧化氢 (30.00% 溶液, 1.799mL, 23.009mmol) 于甲醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (1-(2-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺, 1.450g, 90.2%, 白色固体)。

[0438] [步骤3] 1-(2-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



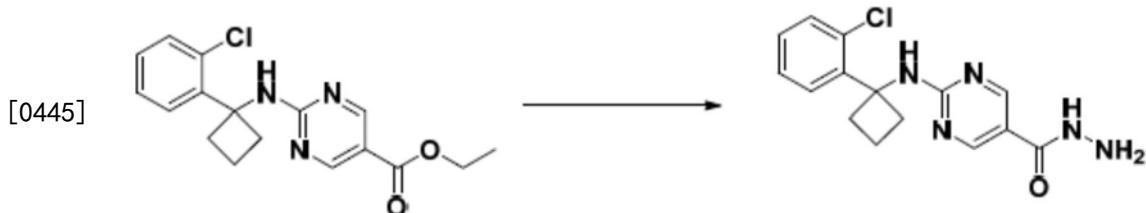
[0440] 将在室温下制备的 1-(2-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (1.450g, 6.916mmol)、次氯酸钠 (11.00% 溶液, 6.324mL, 10.373mmol) 及氢氧化钠 (3.00M 溶液, 6.916mL, 20.747mmol) 于第三丁醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用二氯甲烷稀释浓缩物, 然后添加盐酸 (4.00M 于二噁烷中的溶液, 3.458mL, 13.831mmol) 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用二乙醚洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的 1-(2-氯苯基) 环丁-1-胺 (0.800g, 63.7%)。

[0441] [步骤4] 2-((1-(2-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



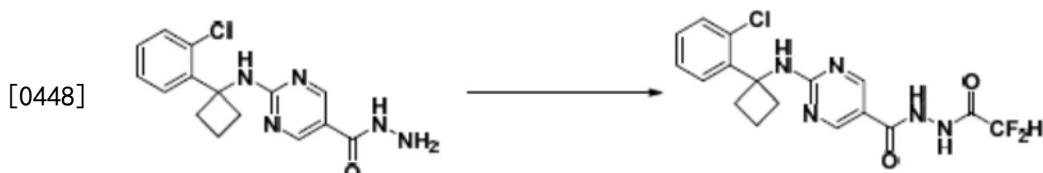
[0443] 将 1-(2-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.400g, 2.202mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.411g, 2.202mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (0.767mL, 4.404mmol) 于 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在 80°C 下搅拌 12hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgS_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 15%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的 2-((1-(2-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.500g, 68.4%)。

[0444] [步骤5] 2-((1-(2-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



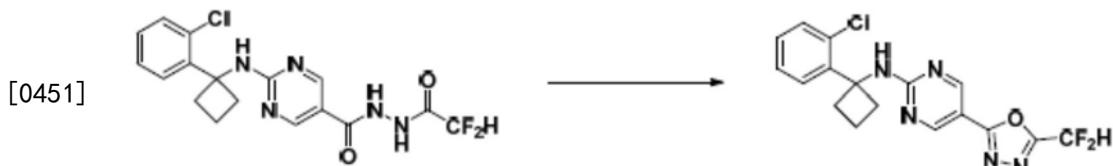
[0446] 将2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.500g,1.507mmol)及一水合肼(1.465mL,30.139mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.250g,52.2%,白色固体)。

[0447] [步骤6]2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0449] 将在室温下制备的2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.127g,0.400mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.039mL,0.360mmol)及三乙胺(0.084mL,0.599mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至100%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.050g,31.6%)。

[0450] [步骤7]化合物1614

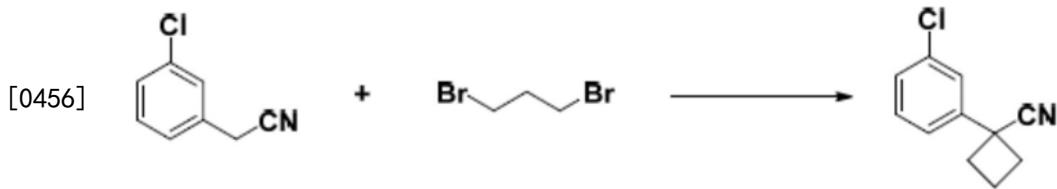


[0452] 将2-((1-(2-氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.030g,0.076mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.027g,0.114mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的N-(1-(2-氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.010g,34.9%)。

[0453] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.85(s,2H),7.75(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.31~7.24(m,2H),7.20~7.15(m,1H),7.01~6.75(m,2H),2.90~2.83(m,2H),2.78~2.71(m,2H),2.30~2.19(m,1H),1.96~1.82(m,1H)。LRMS(ES)m/z 378.39(M⁺1)。

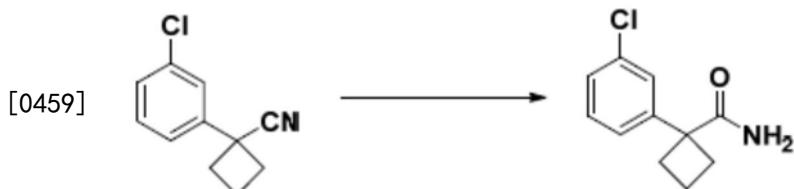
[0454] 实施例19:化合物1615,N-(1-(3-氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0455] [步骤1]1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈



[0457] 在0℃下向2- (3-氯苯基) 乙腈(3.000g, 19.790mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 1.583g, 39.580mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(3.995g, 19.790mmol)处理, 再搅拌12hr。将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈(2.250g, 59.3%)。

[0458] [步骤2]1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



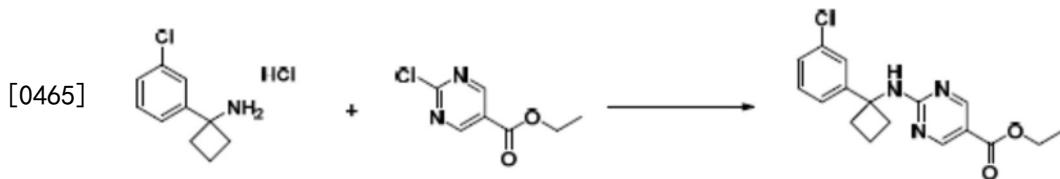
[0460] 将在室温下制备的1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲腈(2.250g, 11.740mmol)、四正丁基溴化铵(0.053g, 0.164mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液, 11.740mL, 35.219mmol)及过氧化氢(30.00%, 溶液, 2.754mL, 35.219mmol)于甲醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺, 2.400g, 97.5%, 白色固体)。

[0461] [步骤3]1- (3-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



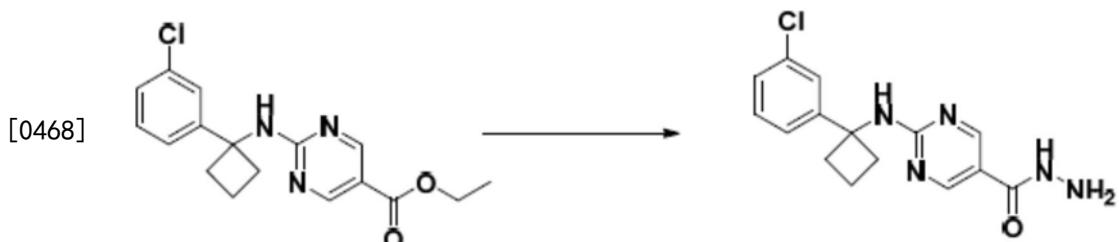
[0463] 将在室温下制备的1- (3-氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(2.400g, 11.447mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 10.468mL, 17.170mmol)及氢氧化钠(3.00M溶液, 11.447mL, 34.340mmol)于第三丁醇(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用二氯甲烷(20mL)稀释浓缩物, 然后添加盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液, 5.723mL, 22.893mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用二乙醚洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (3-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(1.200g, 57.7%)。

[0464] [步骤4]2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



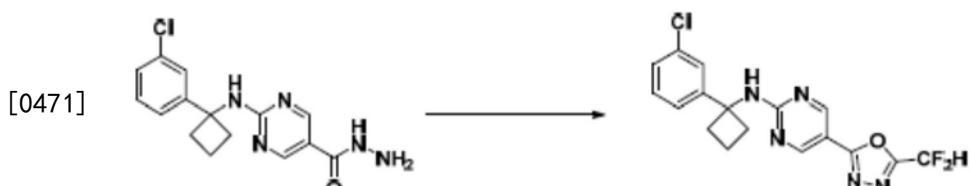
[0466] 将1- (3-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.400g, 2.202mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.411g, 2.202mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.767mL, 4.404mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.420g, 57.5%)。

[0467] [步骤5]2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0469] 将2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.450g, 1.356mmol) 及一水合肼 (1.318mL, 27.125mmol) 于乙醇 (10mL) 中的溶液在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.110g, 25.5%, 白色固体)。

[0470] [步骤6]化合物1615



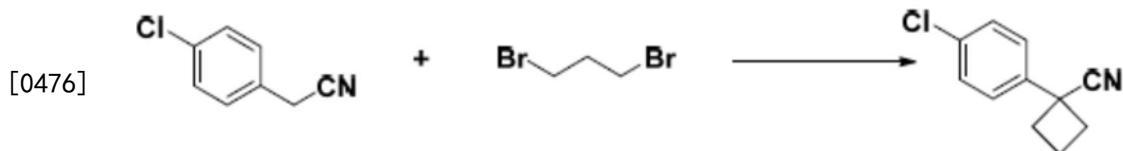
[0472] 将在室温下制备的2- ((1- (3-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.110g, 0.346mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (0.034mL, 0.312mmol) 及三乙胺 (0.072mL, 0.519mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈黄色油的N- (1- (3-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.030g, 22.9%)。

[0473] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 88.89 (s, 2H), 7.51 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.41~7.40 (m, 1H), 7.40~7.38 (m, 1H), 7.29~7.25 (m, 1H), 7.23~7.20 (m, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.50 (s, 1H), 2.77~2.70 (m, 2H), 2.62~2.55 (m, 2H), 2.25~2.17 (m, 1H), 2.08~1.99 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 378.1 (M⁺+1)。

[0474] 实例20: 化合物1616, N- (1- (4-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二

唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0475] [步骤1]1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲腈



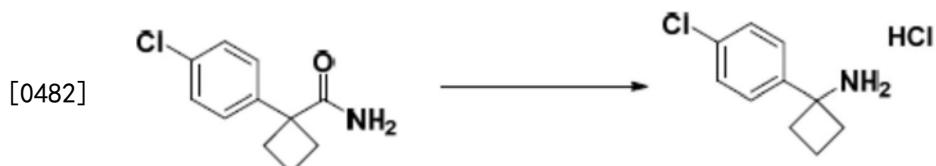
[0477] 在0℃下向2-(4-氯苯基)乙腈(3.000g, 19.790mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(0.950g, 39.580mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(2.018mL, 19.790mmol)处理, 且再搅拌12hr。将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲腈(1.840g, 48.5%)。

[0478] [步骤2]1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺



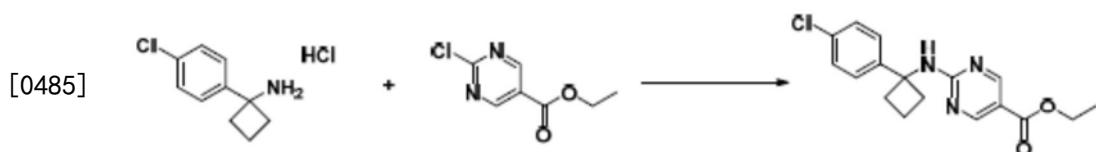
[0480] 将在室温下制备的1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲腈(1.840g, 9.600mmol)、四正丁基溴化铵(0.031g, 0.096mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液, 9.600mL, 28.801mmol)及过氧化氢(30.00%溶液, 2.252mL 28.801mmol)于甲醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺, 1.970g, 97.9%, 白色固体)。

[0481] [步骤3]1-(4-氯苯基)环丁-1-胺盐酸盐



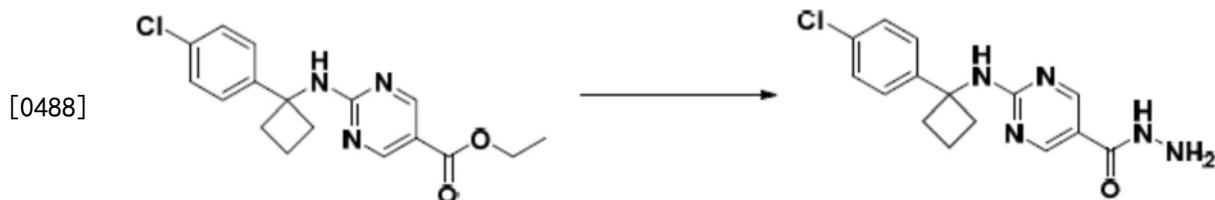
[0483] 将在室温下制备的1-(4-氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.970g, 9.396mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 8.592mL, 14.094mmol)及氢氧化钠(3.00M溶液, 9.396mL, 28.187mmol)于第三丁醇(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用二氯甲烷(20mL)稀释浓缩物, 然后添加盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液, 4.698mL, 18.791mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用二乙醚洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1-(4-氯苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.900g, 52.7%)。

[0484] [步骤4]2-((1-(4-氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



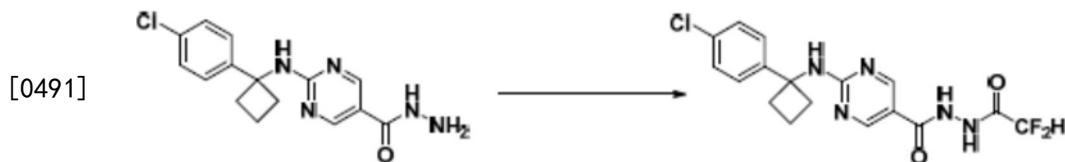
[0486] 将1- (4-氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.400g, 2.202mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.411g, 2.202mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.767mL, 4.404mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌12hr, 然后冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.420g, 57.5%)。

[0487] [步骤5]2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



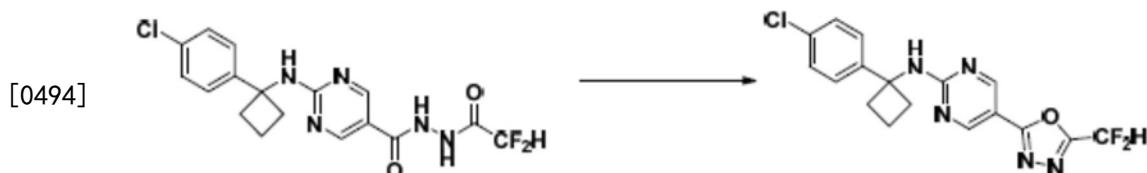
[0489] 将2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.420g, 1.266mmol) 及一水合肼 (1.230mL, 25.316mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.310g, 77.1%, 白色固体)。

[0490] [步骤6]2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0492] 将在室温下制备的2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.176g, 0.554mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (0.054mL, 0.498mmol) 及三乙胺 (0.116mL, 0.831mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.098g, 44.7%)。

[0493] [步骤7]化合物1616



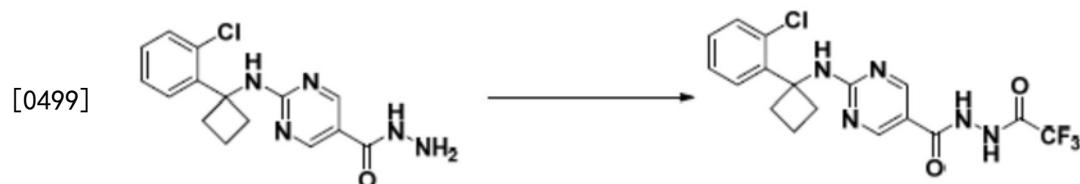
[0495] 将2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.098g, 0.248mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.089g, 0.371mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的N- (1- (4-氯苯基) 环丁基) -

5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.015g, 16.0%)。

[0496] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 1H), 7.47~7.44 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 2H), 7.02 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.54 (s, 1H), 2.76~2.69 (m, 2H), 2.63~2.55 (m, 2H), 2.24~2.17 (m, 1H), 2.06~2.03 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 378.1 (M^++1)。

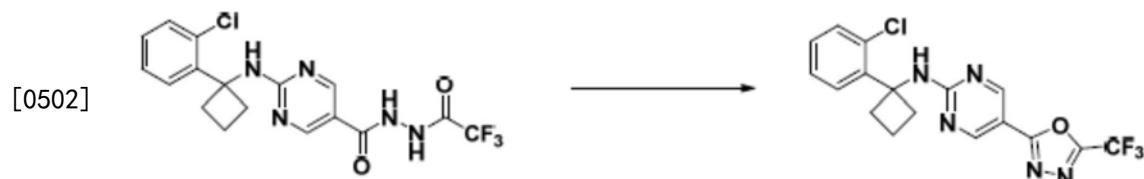
[0497] 实施例21: 化合物1617, N- (1- (2-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[0498] [步骤1] 2- ((1- (2-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0500] 将在室温下制备的2- ((1- (2-氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.106g, 0.334mmol)、三氟乙酸酐 (0.042mL, 0.300mmol) 及三乙胺 (0.070mL, 0.500mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至100%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (2-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.063g, 45.6%)。

[0501] [步骤2] 化合物1617

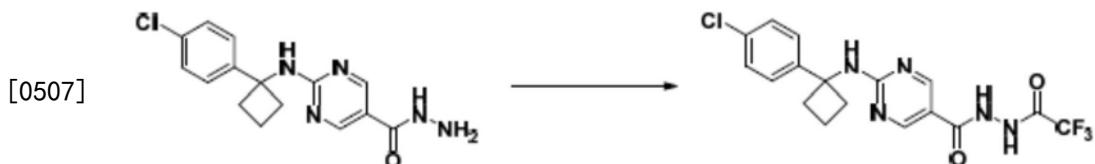


[0503] 将2- ((1- (2-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.063g, 0.152mmol) 及1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.054g, 0.228mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的混合物在150°C下在微波下加热30min, 冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的N- (1- (2-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.015g, 24.9%)。

[0504] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86~8.85 (m, 2H), 7.75 (dd, J =7.7, 1.6Hz, 1H), 7.31~7.25 (m, 2H), 7.20~7.16 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.90~2.83 (m, 2H), 2.78~2.71 (m, 2H), 2.30~2.21 (m, 1H), 1.97~1.87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396.37 (M^++1)。

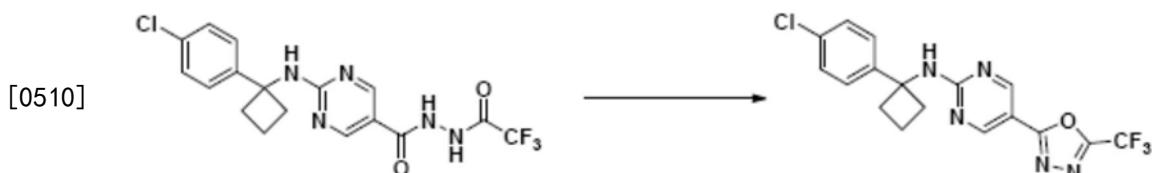
[0505] 实施例22: 化合物1618, N- (1- (4-氯苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[0506] [步骤1] 2- ((1- (4-氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0508] 将在室温下制备的2-((1-(4-氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.098g, 0.308mmol)、三氟乙酸酐(0.039mL, 0.278mmol)及三乙胺(0.064mL, 0.463mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(4-氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.062g, 48.6%)。

[0509] [步骤2]化合物1618



[0511] 将2-((1-(4-氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.062g, 0.150mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.054g, 0.225mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的N-(1-(4-氯苯基)环丁基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.015g, 25.3%)。

[0512] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88~8.87 (m, 2H), 7.47~7.43 (m, 2H), 7.32~7.28 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 2.77~2.70 (m, 2H), 2.63~2.56 (m, 2H), 2.24~2.17 (m, 1H), 2.04~2.02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396.43 (M⁺+1)。

[0513] 实施例23:化合物1640,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-2-基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0514] [步骤1]1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲腈



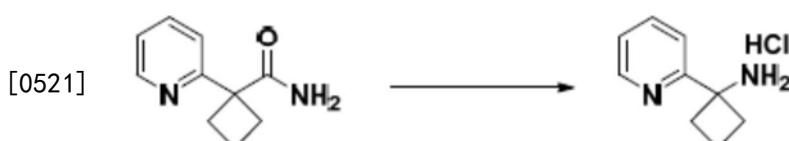
[0516] 将2-(吡啶-2-基)乙腈(5.000g, 42.323mmol)及氢化钠(2.234g, 93.110mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在0℃与1,3-二溴丙烷(8.545g, 42.323mmol)混合,并在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在室温下再搅拌17hr,且在0℃下藉由添加水(10mL, 10min搅拌)来终止反应。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至40%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色油的1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲腈(0.891g, 11.4%)。

[0517] [步骤2]1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酰胺



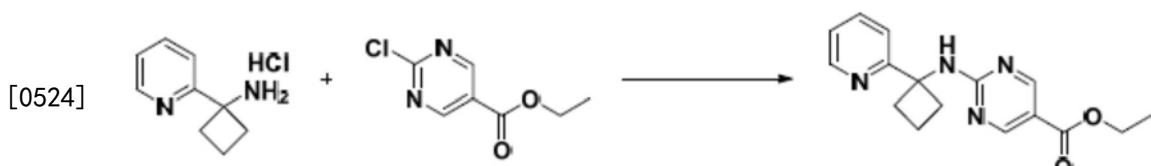
[0519] 将在室温下制备的1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲腈(0.891g, 5.632mmol)、氢氧化钠(25.00%, 0.225g, 1.408mmol)、过氧化氢(30.00%, 1.916g, 16.896mmol)及四正丁基溴化铵(0.018g, 0.056mmol)于甲醇(15mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用(0.384g, 38.7%, 白色固体)。

[0520] [步骤3]1-(吡啶-2-基)环丁-1-胺盐酸盐



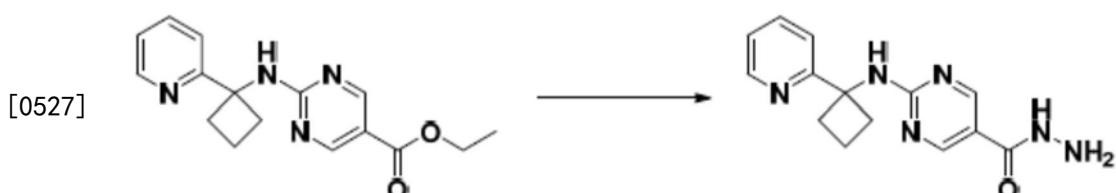
[0522] 将在室温下制备的1-(吡啶-2-基)环丁烷-1-甲酰胺(0.384g, 2.179mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 1.706mL, 3.051mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 2.034mL, 6.101mmol)于1-丁醇(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 0.817mL, 3.269mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的1-(吡啶-2-基)环丁-1-胺盐酸盐(0.240g, 59.6%)。

[0523] [步骤4]2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0525] 1-(吡啶-2-基)环丁-1-胺盐酸盐(0.240g, 1.300mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.252g, 1.365mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.679mL, 3.899mmol)在室温下在1,4-二噁烷(4mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至20%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.243g, 62.7%)。

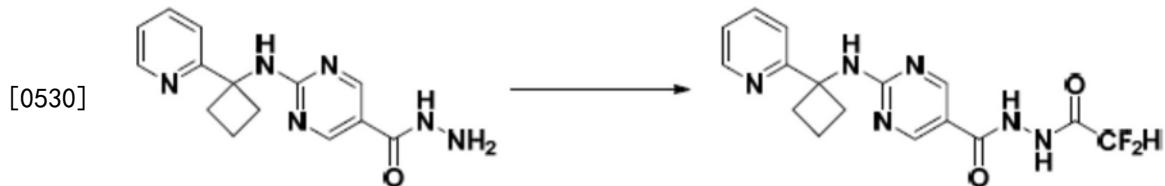
[0526] [步骤5]2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0528] 2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.243g, 0.814mmol)及一水合肼(0.792mL, 16.290mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至

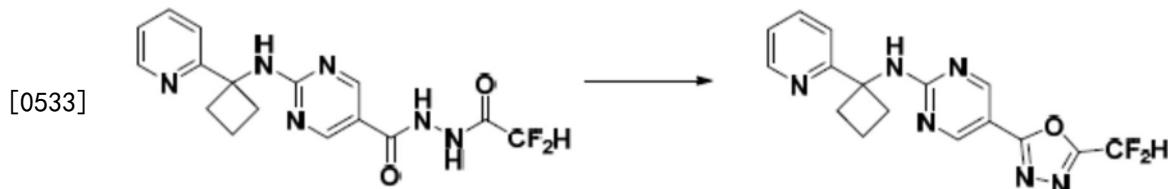
室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀，用乙醇洗涤，并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.154g, 66.5%)。

[0529] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0531] 将2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.080g, 0.281mmol)及三乙胺(0.059mL, 0.422mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.028mL, 0.253mmol)混合，在80℃下搅拌17hr，且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后，将水添加至反应混合物，之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层，且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱；乙酸乙酯/己烷=5%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.051g, 50.0%)。

[0532] [步骤7]化合物1640

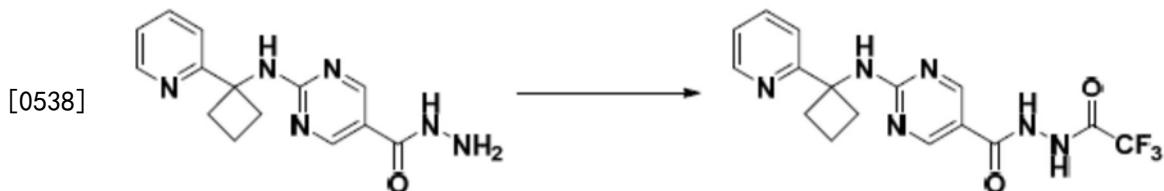


[0534] N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.051g, 0.141mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.067g, 0.282mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合，在150℃下在微波下加热30min，且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后，将水添加至反应混合物，之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层，且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱；乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-2-基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.046g, 94.9%)。

[0535] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.64-8.62 (m, 1H), 7.69 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.02-6.77 (m, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.26-2.24 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 345.4 (M⁺1)。

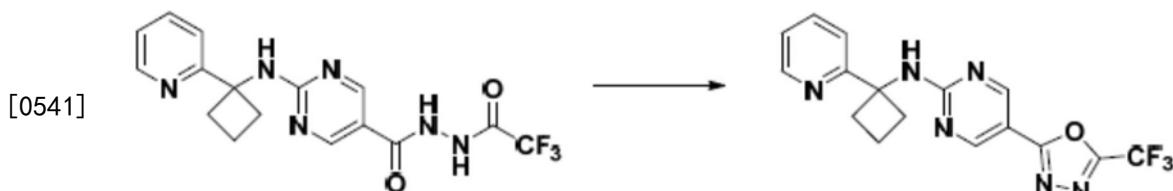
[0536] 实施例24:化合物1641,N-(1-(吡啶-2-基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0537] [步骤1]2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0539] 将2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.074g, 0.260mmol)及三乙胺(0.054mL, 0.390mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.033mL, 0.234mmol)混合, 在80℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至70%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.041g, 41.4%)。

[0540] [步骤2]化合物1641

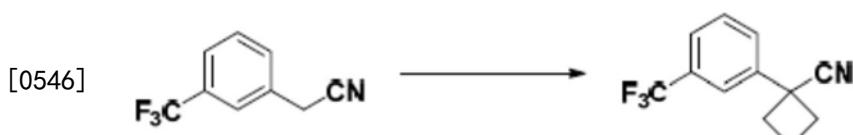


[0542] 2-((1-(吡啶-2-基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.041g, 0.108mmol)及1-甲氧基-N-三乙基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.039g, 0.162mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-((1-(吡啶-2-基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.010g, 25.6%)。

[0543] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 88.95(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.63-8.61(m, 1H), 7.68(td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.55-7.53(m, 1H), 7.21-7.18(m, 1H), 7.12(s, 1H), 2.91-2.84(m, 2H), 2.71-2.64(m, 2H), 2.26-2.22(m, 1H), 2.11-2.06(m, 1H); LRMS (ES) m/z 363.4 (M⁺1)。

[0544] 实施例25: 化合物1642, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0545] [步骤1]1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁烷-1-甲腈



[0547] 将2-(3-(三氟甲基)苯基)乙腈(3.000g, 16.203mmol)及氢化钠(60.00%, 1.426g, 35.647mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在0℃与1,3-二溴丙烷(1.731mL, 16.203mmol)混合, 在室温下搅拌17hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL, 10min搅拌)终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在

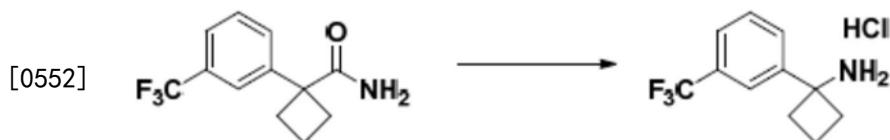
真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 5%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.945g, 25.9%)。

[0548] [步骤2]1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



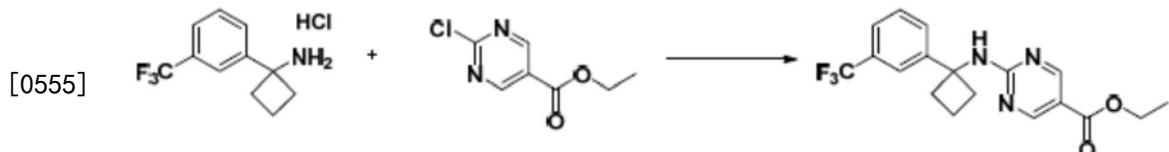
[0550] 将在室温下制备的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.945g, 4.196mmol)、氢氧化钠 (25.00%, 0.168g, 1.049mmol)、过氧化氢 (30.00%, 1.427g, 12.588mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.014g, 0.042mmol) 于甲醇 (15mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用 (1.000g, 98.0%, 无色油)。

[0551] [步骤3]1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



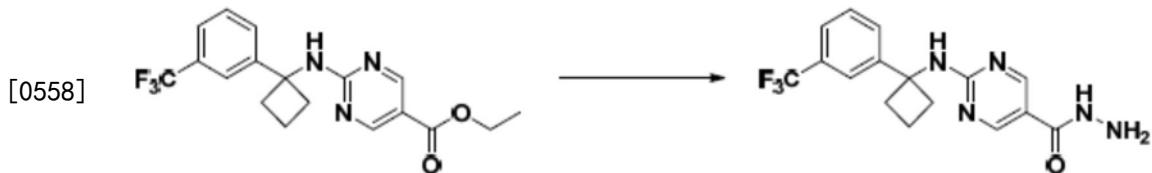
[0553] 将在室温下制备的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (1.000g, 4.111mmol)、次氯酸钠 (11.00% 溶液, 3.219mL, 5.756mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 3.837mL, 11.512mmol) 于1-丁醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M于1, 4-二噁烷中的溶液, 1.542mL, 6.167mmol) 稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.519g, 50.2%)。

[0554] [步骤4]2- ((1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



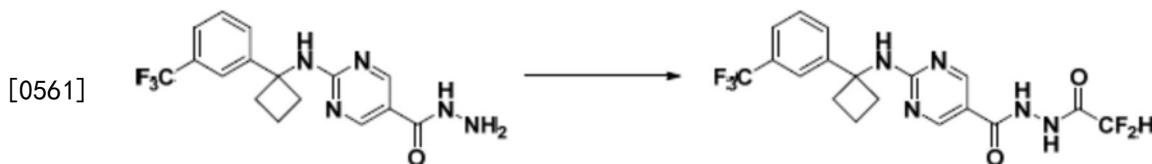
[0556] 1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.519g, 2.062mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.404g, 2.165mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.078mL, 6.186mmol) 在室温下在1, 4-二噁烷 (10mL) 中混合, 在110°C下搅拌17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 5% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.338g, 44.9%)。

[0557] [步骤5]2- ((1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酸肽



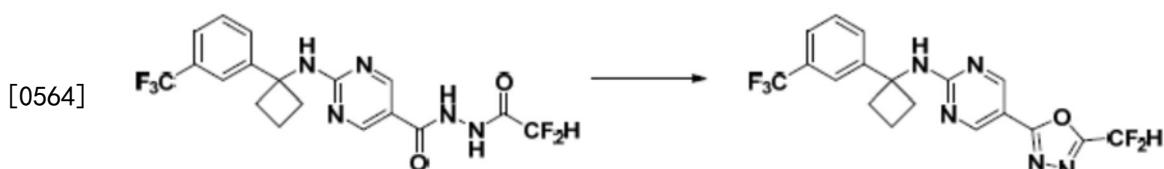
[0559] 2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.338g, 0.925mmol)及一水合肼(0.899mL, 18.502mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合, 在120℃下搅拌17hr, 然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.205g, 63.1%)。

[0560] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0562] 将2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.285mmol)及三乙胺(0.060mL, 0.427mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.028mL, 0.256mmol)混合, 在80℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至70%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.060g, 49.1%)。

[0563] [步骤7]化合物1642

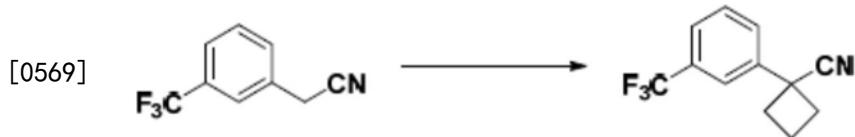


[0565] N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.060g, 0.140mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.050g, 0.210mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.005g, 8.7%)。

[0566] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.91(s, 1H), 8.87(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, J=7.7Hz, 1H), 7.52-7.44(m, 2H), 7.02-7.76(m, 1H), 6.50(s, 1H), 2.81-2.74(m, 2H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.28-2.21(m, 1H), 2.07-2.01(m, 1H); LRMS (ES) m/z 412.2 (M⁺+1)。

[0567] 实施例26: 化合物1670,5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 嘧啶-2-胺

[0568] [步骤1]1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈



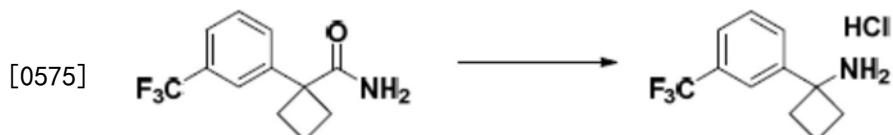
[0570] 将2- (3- (三氟甲基) 苯基) 乙腈 (3.000g, 16.203mmol) 及氢化钠 (60.00%, 1.426g, 35.647mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0°C与1,3-二溴丙烷 (1.731mL, 16.203mmol) 混合, 在室温下搅拌17hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min搅拌) 终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至5%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.945g, 25.9%)。

[0571] [步骤2]1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



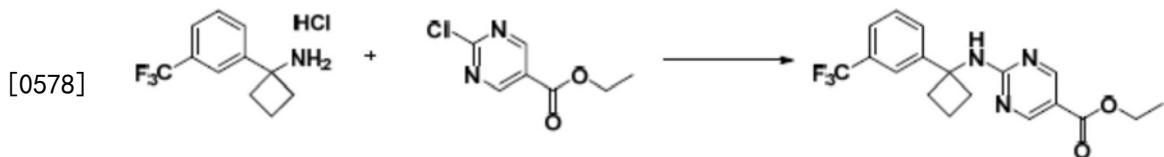
[0573] 将在室温下制备的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.945g, 4.196mmol) 、氢氧化钠 (25.00%, 0.168g, 1.049mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 1.427g, 12.588mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.014g, 0.042mmol) 于甲醇 (15mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用 (1.000g, 98.0%, 无色油)。

[0574] [步骤3]1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



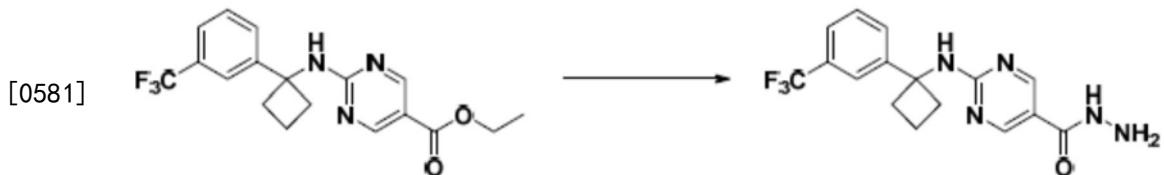
[0576] 将在室温下制备的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (1.000g, 4.111mmol) 、次氯酸钠 (11.00% 溶液, 3.219mL, 5.756mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 3.837mL, 11.512mmol) 于1-丁醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 1.542mL, 6.167mmol) 稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.519g, 50.2%)。

[0577] [步骤4]2- ((1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



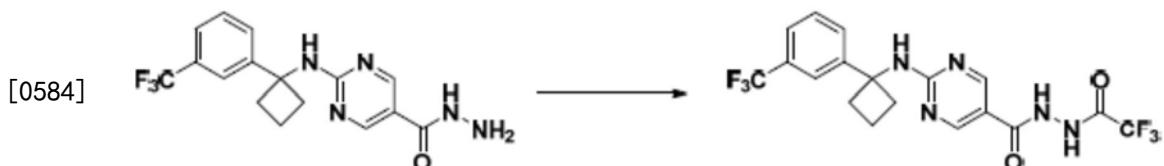
[0579] 1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.519g, 2.062mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.404g, 2.165mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.078mL, 6.186mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,然后冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.338g, 44.9%)。

[0580] [步骤5]2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



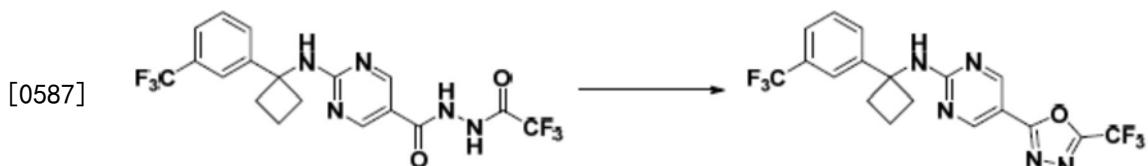
[0582] 2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.338g, 0.925mmol)及一水合肼(0.899mL, 18.502mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,并冷却以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.205g, 63.1%)。

[0583] [步骤6] N' -(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0585] 将2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.105g, 0.299mmol)及三乙胺(0.062mL, 0.448mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.038mL, 0.269mmol)混合,在80℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。 N' -(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.097g, 72.6%,白色固体)。

[0586] [步骤7]化合物1670



[0588] N' -(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰

肼 (0.097g, 0.217mmol) 及 1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.078g, 0.325mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 5% 至 15%) 纯化并浓缩以得到粗产物, 其经再次层析 (SiO_2 板, $20 \times 20 \times 1\text{mm}$; 乙酸乙酯/己烷 = 30%) 以得到呈白色固体的 5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2- 基) -N- (1- (3- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2- 胺 (0.009g, 9.7%)。

[0589] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 430.4 ($M^+ + 1$)。

[0590] 实施例27: 化合物1671, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2- 基) -N- (1- (邻甲苯基) 环丁基) 噻啶-2- 胺

[0591] [步骤1] 1- (邻甲苯基) 环丁烷-1- 甲腈



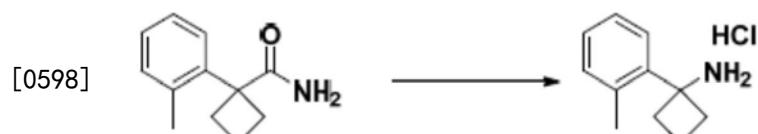
[0593] 将 2- (邻甲苯基) 乙腈 (5.000g, 38.116mmol) 及 氢化钠 (60.00%, 3.354g, 83.854mmol) 于 N,N - 二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在 0℃ 下搅拌 1hr, 并与 1,3- 二溴丙烷 (3.867mL, 38.116mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌 3hr 并在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min 搅拌) 终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色油的 1- (邻甲苯基) 环丁烷-1- 甲腈 (1.460g, 22.4%)。

[0594] [步骤2] 1- (邻甲苯基) 环丁烷-1- 甲酰胺



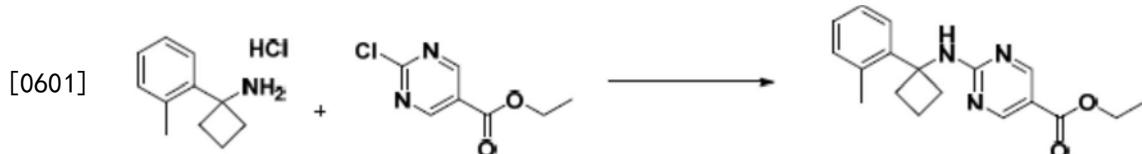
[0596] 将在室温下制备的 1- (邻甲苯基) 环丁烷-1- 甲腈 (1.460g, 8.526mmol) 、氢氧化钠 (25.00%, 0.341g, 2.132mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 2.900g, 25.578mmol) 及 四正丁基溴化铵 (0.027g, 0.085mmol) 于 甲醇 (70mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 17hr。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (邻甲苯基) 环丁烷-1- 甲酰胺不经进一步纯化即使用 (1.560g, 96.7%, 白色固体)。

[0597] [步骤3] 1- (邻甲苯基) 环丁-1- 胺盐酸盐



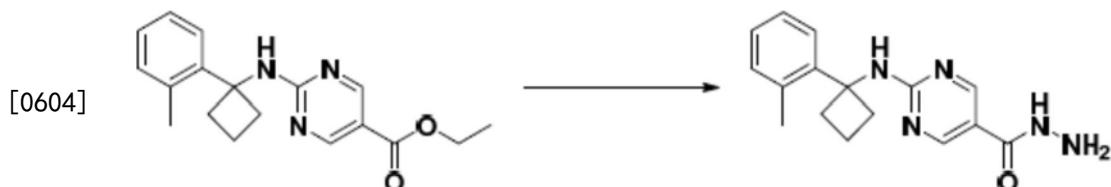
[0599] 将1-(邻甲苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.560g, 8.243mmol)、次氯酸钠(8.50%溶液, 8.352mL, 11.540mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 7.693mL, 23.079mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在室温下搅拌。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 3.091mL, 12.364mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(邻甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.200g, 73.6%)。

[0600] [步骤4]2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0602] 1-(邻甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.600g, 3.035mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.595g, 3.186mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.586mL, 9.104mmol)在室温下在1,4-二噁烷(4mL)中混合, 然后在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.355g, 37.6%)。

[0603] [步骤5]2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



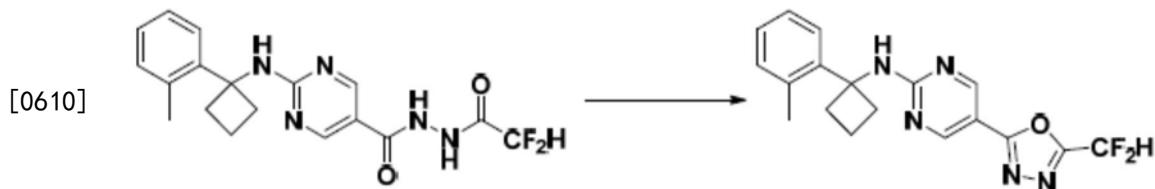
[0605] 2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.355g, 1.140mmol)及一水合肼(1.108mL, 22.801mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合, 在120℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 59.0%)。

[0606] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0608] 将在室温下制备的2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.122g, 0.410mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.040mL, 0.369mmol)及三乙胺(0.086mL, 0.615mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.155g, 100.6%, 浅黄色固体)。

[0609] [步骤7]化合物1671



[0611] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.155g, 0.413mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.148g, 0.619mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(邻甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.062g, 42.0%)。

[0612] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 2H), 7.66 (dd, J =7.7, 1.3Hz, 1H), 7.21 (td, J =7.5, 1.4Hz, 1H), 7.16 (td, J =7.3, 1.5Hz, 1H), 7.10 (d, J =7.2Hz, 1H), 7.01-6.76 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 358.5 (M^++1)。

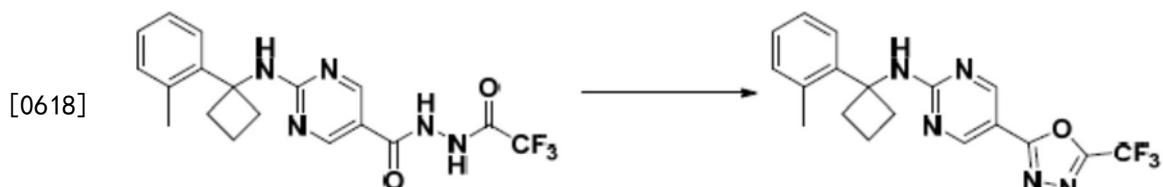
[0613] 实施例28:化合物1672,N-(1-(邻甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0614] [步骤1]2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0616] 将在室温下制备的2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.078g, 0.262mmol)、三氟乙酸酐(0.033mL, 0.236mmol)及三乙胺(0.055mL, 0.393mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.100g, 96.9%, 浅黄色固体)。

[0617] [步骤2]化合物1672



[0619] 2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.254mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,

0.091g, 0.381mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (邻甲苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.007g, 7.3%)。

[0620] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.84 (s, 2H), 7.66 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.21 (t, J = 6.9Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 2.88-2.21 (m, 2H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 376.3 (M⁺+1)。

[0621] 实施例29: 化合物1673,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (间甲苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[0622] [步骤1]1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲腈



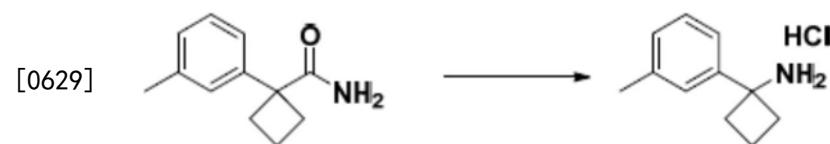
[0624] 将2- (间甲苯基) 乙腈 (5.000g, 38.116mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0℃下搅拌1hr, 并与氢化钠 (2.012g, 83.854mmol) 及1,3-二溴丙烷 (7.695g, 38.116mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌3hr, 且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL, 10min搅拌) 终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色油的1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲腈 (2.770g, 42.4%)。

[0625] [步骤2]1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



[0627] 将在室温下制备的1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲腈 (2.770g, 15.898mmol) 、氢氧化钠 (25.00%, 0.636g, 3.974mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 5.408g, 47.693mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.051g, 0.159mmol) 于甲醇 (70mL) 中的溶液在相同温度下搅拌17hr。然后, 将水添加至浓缩物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲酰胺不经进一步纯化即使用 (2.020g, 67.1%, 浅黄色油)。

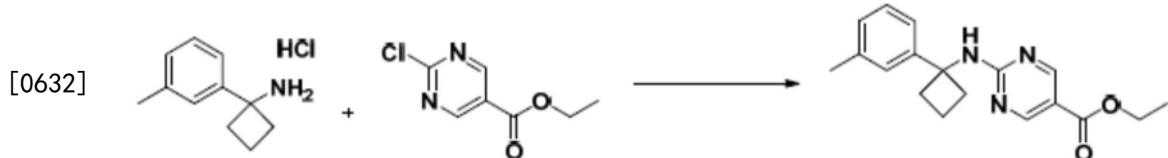
[0628] [步骤3]1- (间甲苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



[0630] 将在室温下制备的1- (间甲苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (1.000g, 5.284mmol) 、次氯酸钠 (8.50% 溶液, 5.354mL, 7.397mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 4.931mL, 14.794mmol) 于

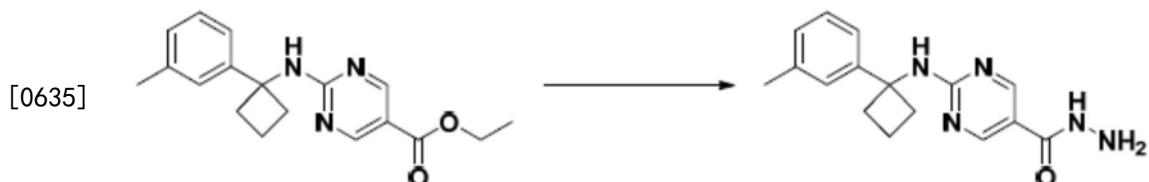
1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液,1.981mL,7.926mmol)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的1-(间甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.800g,76.6%)。

[0631] [步骤4]2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



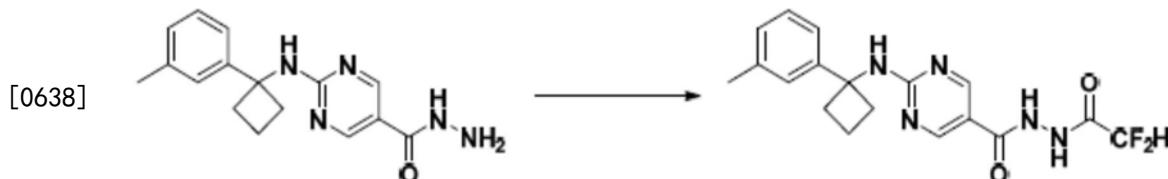
[0633] 1-(间甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.400g,2.023mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.396g,2.124mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.057mL,6.069mmol)在室温下在1,4-二噁烷(4mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.349g,55.4%)。

[0634] [步骤5]2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



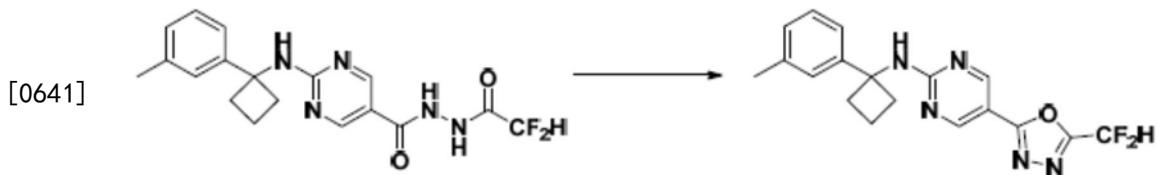
[0636] 2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.349g,1.121mmol)及一水合肼(1.089mL,22.416mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.278g,83.4%)。

[0637] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0639] 将在室温下制备的2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.148g,0.498mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.049mL,0.448mmol)及三乙胺(0.104mL,0.747mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.180g,96.3%,浅黄色固体)。

[0640] [步骤7]化合物1673



[0642] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.180g, 0.480mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.171g, 0.719mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(间甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.047g, 27.4%)。

[0643] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.24 (t, J =7.9Hz, 1H), 7.07 (d, J =7.7Hz, 1H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 358.4 (M^++1)。

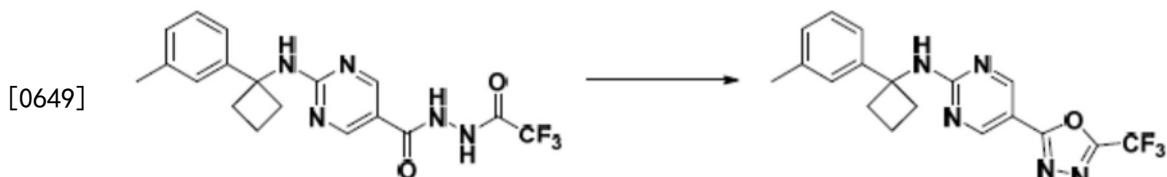
[0644] 实施例30: 化合物1674, N-(1-(间甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0645] [步骤1] 2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0647] 将在室温下制备的2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.130g, 0.437mmol)、三氟乙酸酐(0.056mL, 0.393mmol)及三乙胺(0.091mL, 0.656mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.170g, 98.9%, 浅黄色固体)。

[0648] [步骤2] 化合物1674



[0650] 2-((1-(间甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.170g, 0.432mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.154g, 0.648mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混

合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(间甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.041g,25.3%)。

[0651] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (s, 2H), 7.32-7.31 (m, 2H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 376.3 (M^++1)。

[0652] 实施例31:化合物1675,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(对甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0653] [步骤1]1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲腈



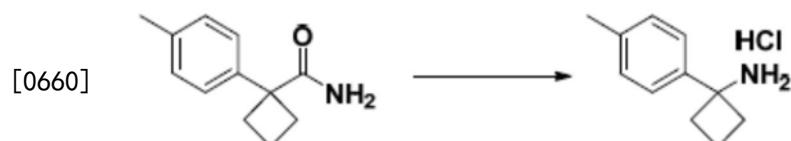
[0655] 将2-(对甲苯基)乙腈(5.000g,38.116mmol)及氢化钠(2.012g,83.854mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr,并与1,3-二溴丙烷(7.695g,38.116mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌3hr,且在室温下藉由添加饱和碳酸氢钠水溶液(10mL,10min搅拌)终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至浓缩物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色油的1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲腈(2.640g,40.4%)。

[0656] [步骤2]1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[0658] 将在室温下制备的1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲腈(2.640g,15.417mmol)、氢氧化钠(25.00%,0.617g,3.854mmol)、过氧化氢(30.00%,5.244g,46.251mmol)及四正丁基溴化铵(0.050g,0.154mmol)于甲醇(70mL)中的溶液在相同温度下搅拌17hr。藉由过滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.950g,101.1%)。

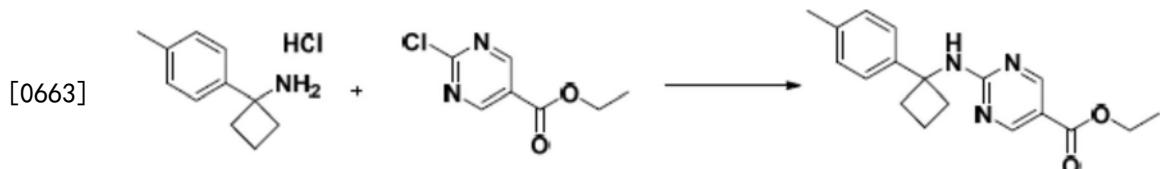
[0659] [步骤3]1-(对甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[0661] 将在室温下制备的1-(对甲苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.950g,15.587mmol)及次氯酸钠(8.50%溶液,15.794mL,21.822mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液,14.548mL,43.644mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空

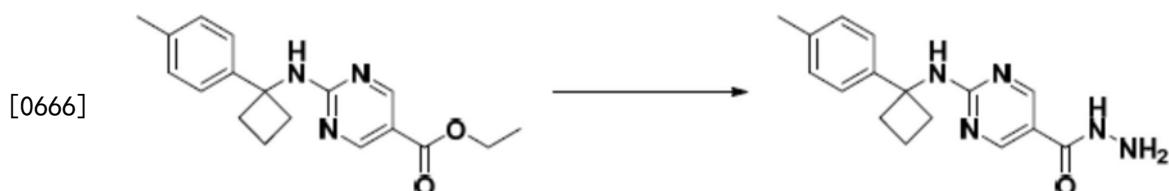
中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物并添加盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液,5.845mL,23.381mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的1-(对甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.860g,60.4%)。

[0662] [步骤4]2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



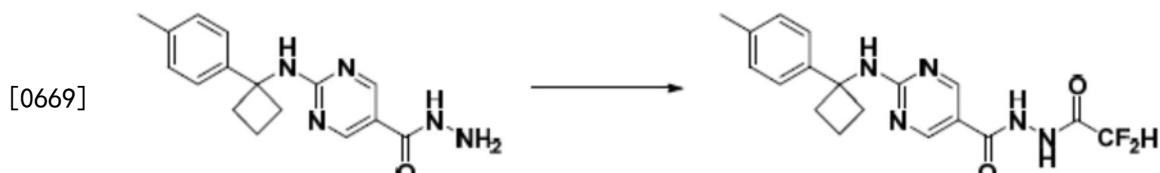
[0664] 1-(对甲苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.000g,5.058mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.991g,5.311mmol)及N,N-二异丙基乙胺(2.643mL,15.174mmol)在室温下于1,4-二噁烷(15mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.706g,45.1%)。

[0665] [步骤5]2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



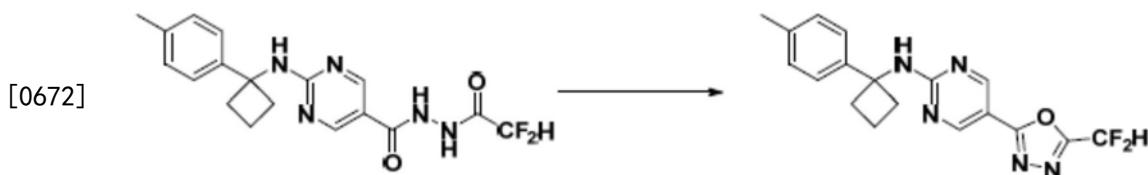
[0667] 2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.706g,2.267mmol)及一水合肼(2.204mL,45.345mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.537g,79.7%)。

[0668] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0670] 将在室温下制备的2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.287g,0.965mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.094mL,0.869mmol)及三乙胺(0.202mL,1.448mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌。过滤混合物,然后向滤液添加饱和碳酸氢钠水溶液,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.360g,99.4%,浅黄色固体)。

[0671] [步骤7]化合物1675

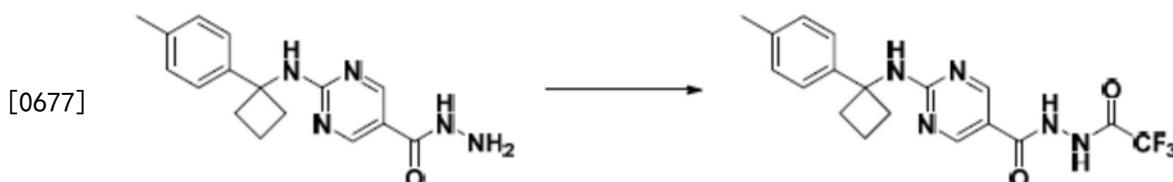


[0673] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.360g, 0.959mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.343g, 1.439mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(对甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.094g, 27.4%)。

[0674] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 2H), 7.41 (d, J =8.2Hz, 2H), 7.16 (d, J =7.9Hz, 2H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 376.3 (M^++1)。

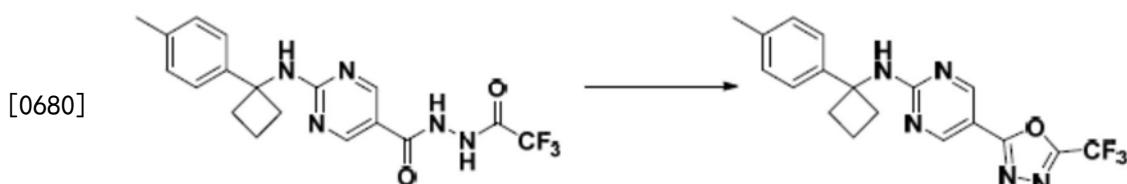
[0675] 实施例32: 化合物1676, N-(1-(对甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0676] [步骤1] 2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0678] 将2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g, 0.841mmol)及三乙胺(0.176mL, 1.261mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.107mL, 0.757mmol)混合。将在室温下制备的反应混合物在相同温度下搅拌17hr。过滤混合物, 然后将饱和碳酸氢钠水溶液添加至滤液, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.330g, 99.8%, 浅黄色固体)。

[0679] [步骤2] 化合物1676



[0681] 2-((1-(对甲苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.330g, 0.839mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.300g, 1.258mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且

冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(对甲苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.035g,11.1%)。

[0682] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 2H), 7.42 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 376.3 (M^++1)。

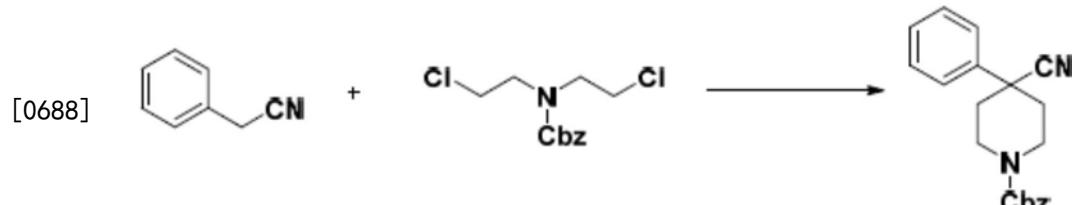
[0683] 实施例33:化合物1677,4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯

[0684] [步骤1]双(2-氯乙基)氨基甲酸苄酯



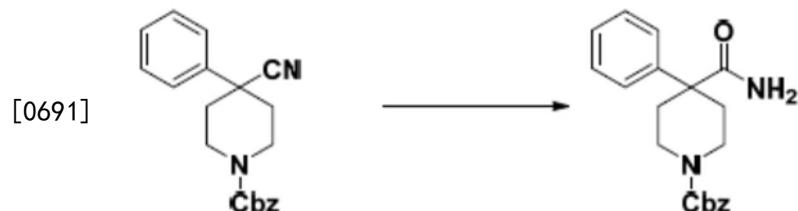
[0686] 将双(2-氯乙基)胺盐酸盐(16.000g,89.646mmol)及三乙胺(31.237mL,224.115mmol)于二氯甲烷(300mL)中的溶液在0°C与氯甲酸苄酯(13.437mL,94.128mmol)混合,并在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在室温下再搅拌17hr。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至40%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的双(2-氯乙基)氨基甲酸苄酯(12.700g,51.3%)。

[0687] [步骤2]4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯



[0689] 将2-苯基乙腈(5.000g,42.680mmol)及氢化钠(60.00%,3.755g,93.897mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液在0°C下搅拌30min,并与双(2-氯乙基)氨基甲酸苄酯(11.787g,42.680mmol)混合。将反应混合物在60°C下再搅拌3hr,且冷却至室温。将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,40g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至100%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(7.500g,54.8%)。

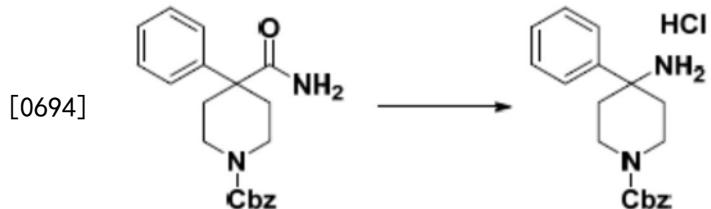
[0690] [步骤3]4-胺甲酰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯



[0692] 将4-氰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(1.500g,4.682mmol)、碳酸钾(1.941g,14.045mmol)及过氧化氢(30.00%,2.654g,23.409mmol)于二甲亚砜(15mL)中的溶液在0°C

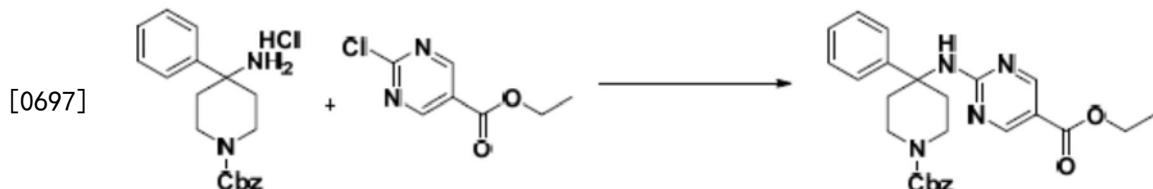
下搅拌2hr, 然后在60℃下再搅拌17hr。将其冷却至室温以终止反应。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用水(200mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用水洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的4-胺甲酰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(1.000g, 63.1%)。

[0693] [步骤4]4-氨基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐



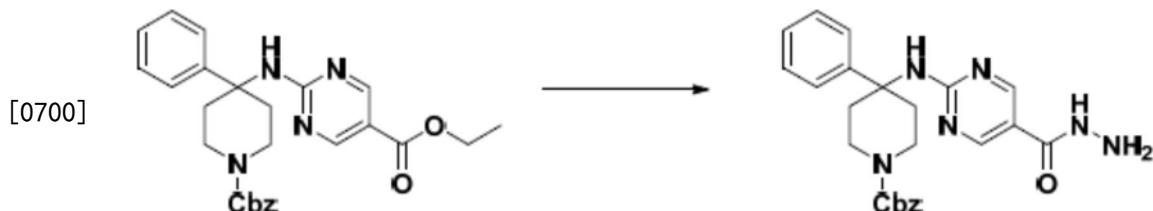
[0695] 将在室温下制备的4-胺甲酰基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(5.960g, 17.612mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 13.789mL, 24.656mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 16.438mL, 49.313mmol)于1-丁醇(100mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(20mL)稀释浓缩物并添加盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 6.604mL, 26.418mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的4-氨基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(4.000g, 65.5%)。

[0696] [步骤5]2-((1-((苄基氧基)羰基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0698] 4-氨基-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯盐酸盐(3.000g, 8.649mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(1.614g, 8.649mmol)及N,N-二异丙基乙胺(3.465mL, 19.893mmol)在室温下于1,4-二噁烷(30mL)中混合, 在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至40%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的2-((1-((苄基氧基)羰基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.900g, 51.5%)。

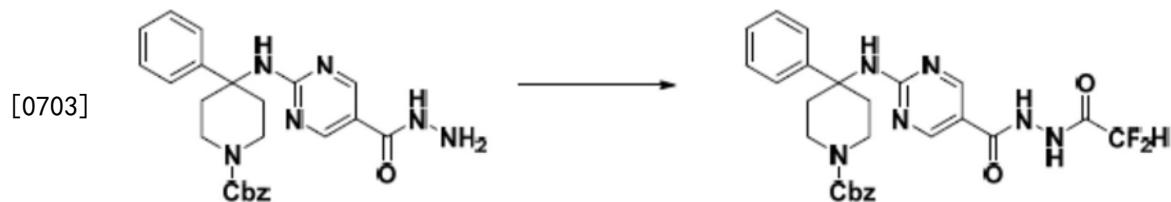
[0699] [步骤6]4-((5-(肼羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯



[0701] 2-((1-((苄基氧基)羰基)-4-苯基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.900g, 1.954mmol)及一水合肼(1.900mL, 39.085mmol)在室温下于乙醇(10mL)中混合, 在120℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。用乙酸乙酯(5mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈浅黄色固体的4-((5-(肼羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯。

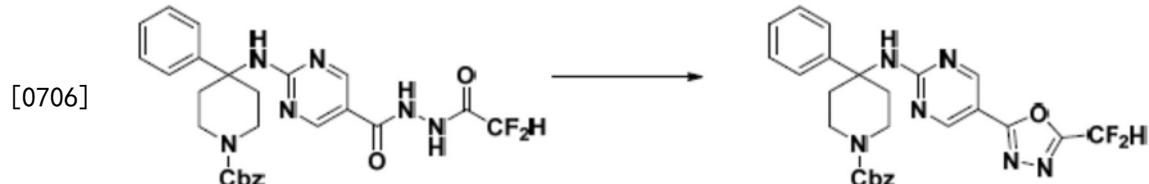
(0.480g, 55.0%)。

[0702] [步骤7]4-((5-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯



[0704] 将在室温下制备的4-((5-(肼羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(0.100g, 0.224mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.022mL, 0.202mmol)及三乙胺(0.047mL, 0.336mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。4-((5-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯不经进一步纯化即使用(0.113g, 96.2%, 浅黄色固体)。

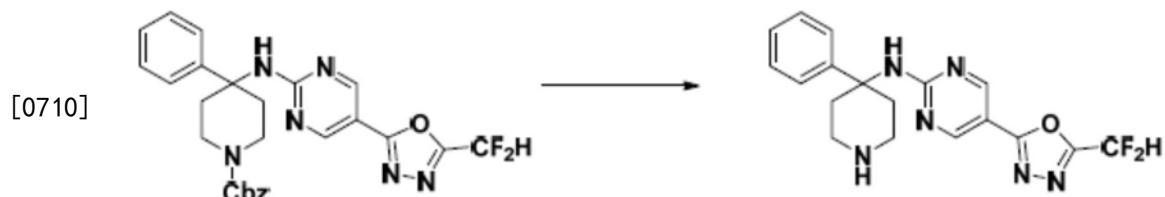
[0705] [步骤8]化合物1677



[0707] 4-((5-(2-(2,2-二氟乙酰基)肼-1-羰基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(0.113g, 0.215mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.077g, 0.323mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的4-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(0.070g, 64.2%)。

[0708] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.92 (brs, 1H), 8.76 (brs, 1H), 7.43-7.31 (m, 9H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.15-4.14 (m, 2H), 3.51-3.49 (m, 2H), 2.61 (d, J=12.8Hz, 2H), 2.21-2.15 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 507.6 (M⁺+1)。

[0709] 实施例34: 化合物1678, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(4-苯基哌啶-4-基)嘧啶-2-胺



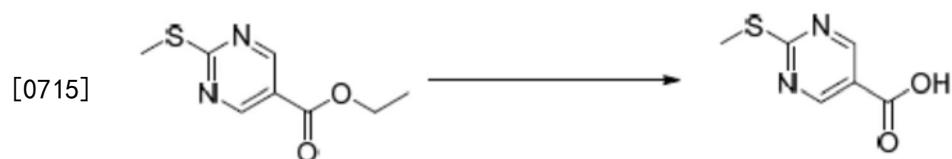
[0711] 将4-((5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-苯基哌啶-1-甲酸苄酯(0.060g, 0.118mmol)于甲醇(5mL)中的溶液在室温下用10%-Pd/C(10mg)处理, 并

在相同温度下在氢气氛 (H₂气球) 下搅拌17hr。经由硅藻土垫过滤反应混合物以移除固体，并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱；甲醇/二氯甲烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (4-苯基哌啶-4-基) 噻啶-2-胺 (0.020g, 45.3%)。

[0712] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 88.87 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63-7.37 (m, 3H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.16 (t, J=7.2Hz, 1H), 2.88-2.81 (m, 4H), 2.52-2.51 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 373.5 (M⁺+1)。

[0713] 实施例35: 化合物1683, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2-氟苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺

[0714] [步骤1] 2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸



[0716] 将在室温下制备的2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (4.500g, 22.700mmol) 及氢氧化钠 (4.539g, 113.499mmol) 于甲醇 (20mL) /水 (5mL) 中的溶液在相同温度下搅拌1hr。经由硅藻土垫过滤反应混合物以移除固体。将1N盐酸水溶液添加至滤液，之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，经无水MgSO₄干燥，过滤，并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸, 3.330g, 86.2%白色固体)

[0717] [步骤2] 2- (甲硫基) 噻啶-5-碳酰肼



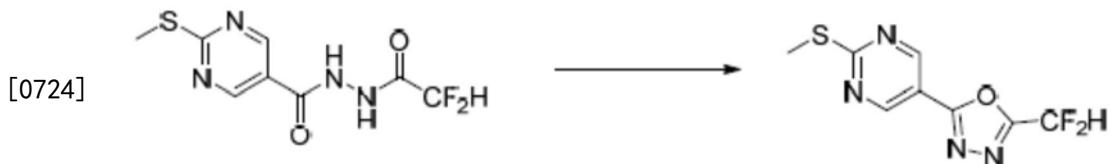
[0719] 将在室温下制备的2- (甲硫基) 噻啶-5-甲酸 (3.300g, 19.390mmol) 、1,1'-羰基二咪唑 (3.459g, 21.329mmol) 及一水合肼 (4.712mL, 96.950mmol) 于四氢呋喃 (20mL) 中的溶液在相同温度下搅拌4hr。将水添加至反应混合物，之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，经无水MgSO₄干燥，过滤，并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- (甲硫基) 噻啶-5-碳酰肼, 1.000g, 28.0%, 白色固体)。

[0720] [步骤3] N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-碳酰肼



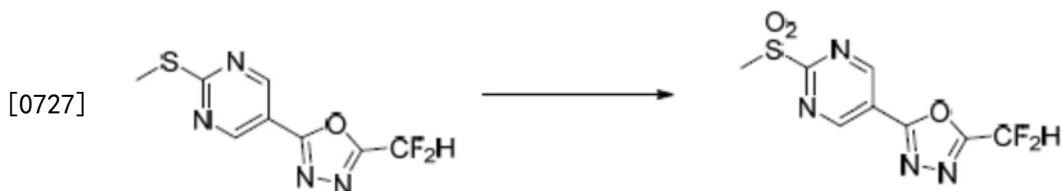
[0722] 将在室温下制备的2- (甲硫基) 噻啶-5-碳酰肼 (1.000g, 5.428mmol) 、2,2-二氟乙酸酐 (0.675mL, 5.428mmol) 及三乙胺 (1.135mL, 8.142mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌2hr。将水添加至反应混合物，之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层，经无水MgSO₄干燥，过滤，并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱；甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N' - (2,2-二氟乙酰基) -2- (甲硫基) 噻啶-5-碳酰肼 (1.200g, 84.3%)。

[0723] [步骤4]2- (二氟甲基) -5- (2- (甲硫基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噁二唑



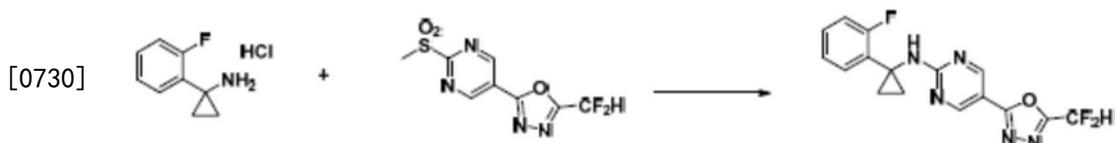
[0725] 将N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- (甲硫基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.410g, 1.564mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.559g, 2.345mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min并冷却至室温。将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- (二氟甲基) -5- (2- (甲硫基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噎二唑 (0.192g, 50.3%)。

[0726] [步骤5]2- (二氟甲基) -5- (2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噎二唑



[0728] 将在室温下制备的2- (二氟甲基) -5- (2- (甲硫基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噎二唑 (0.192g, 0.786mmol) 及3-氯过氧苯甲酸 (0.407g, 2.359mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将饱和硫代硫酸钠 (Na₂S₂O₃) 水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- (二氟甲基) -5- (2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噎二唑 (0.100g, 46.0%)

[0729] [步骤6]化合物1683



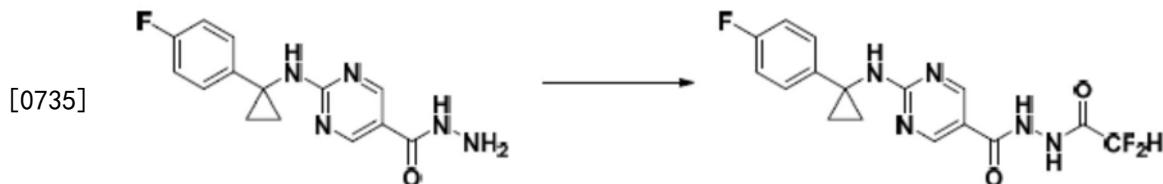
[0731] 将在室温下制备的1- (2-氟苯基) 环丙-1-胺盐酸盐 (0.034g, 0.181mmol) 、2- (二氟甲基) -5- (2- (甲基磺酰基) 嘧啶-5-基) -1,3,4- 噎二唑 (0.050g, 0.181mmol) 及N,N- 二异丙基乙胺 (0.095mL, 0.544mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌12hr。将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) -N- (1- (2-氟苯基) 环丙基) 嘧啶-2-胺 (0.010g, 15.9%)。

[0732] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.05-8.89 (m, 2H) , 7.69 (td, J=7.6, 1.8Hz, 1H) , 7.26-7.22 (m, 1H) , 7.11-7.01 (m, 2H) , 7.00-6.78 (m, 1H) , 6.74 (s, 1H) , 1.50-1.30 (m, 4H) ; LRMS (ES) m/z 348.38 (M⁺+1) 。

[0733] 实施例36: 化合物1711, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噎二唑-2-基) -N- (1- (4-氟苯

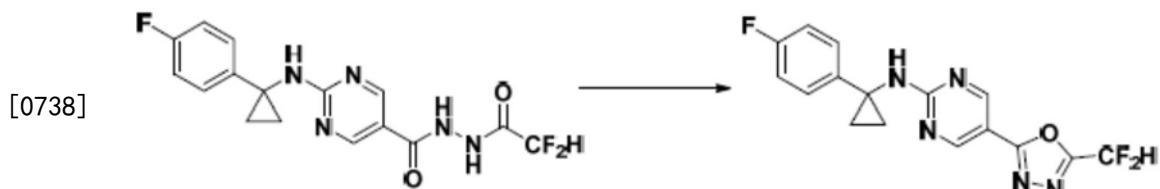
基)环丙基)嘧啶-2-胺

[0734] [步骤1]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0736] 将2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.522mmol)及三乙胺(0.109mL, 0.783mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.058mL, 0.470mmol)混合,并在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.105g, 55.1%,白色固体)。

[0737] [步骤2]化合物1711

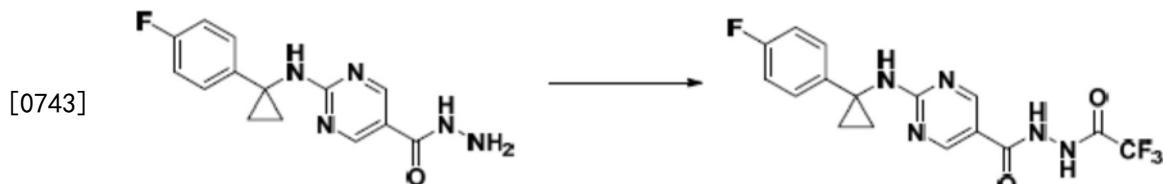


[0739] N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.105g, 0.287mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.103g, 0.431mmol)在室温下于四氢呋喃(4mL)中混合,在100℃下搅拌17hr并冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.019g, 19.0%)。

[0740] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.05-6.79 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 1.48-1.44 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 348.1 (M⁺+1)。

[0741] 实施例37:化合物1712,N-(1-(4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

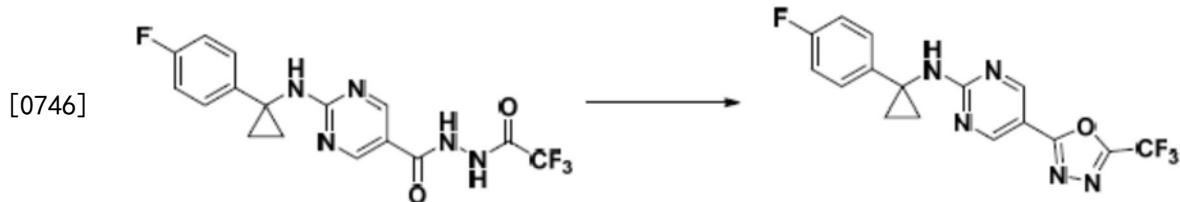
[0742] [步骤1]2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0744] 将2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.522mmol)及三乙胺(0.109mL, 0.783mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.066mL, 0.470mmol)混合,并在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之

后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.132g,89.2%,白色固体)。

[0745] [步骤2]化合物1712

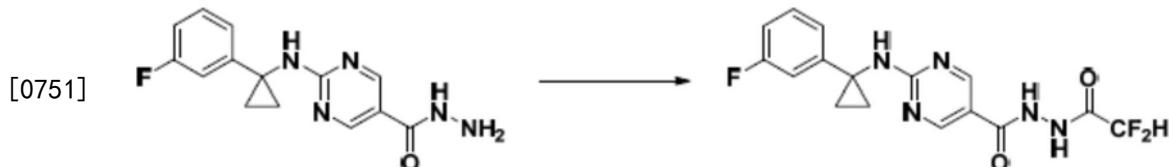


[0747] 2-((1-(4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.132g,0.344mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.123g,0.517mmol)在室温下于四氢呋喃(4mL)中混合,在100℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将水添加至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-((1-(4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.010g,7.9%)。

[0748] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.03-6.89 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 1.50-1.42 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 366.4 (M^++1)。

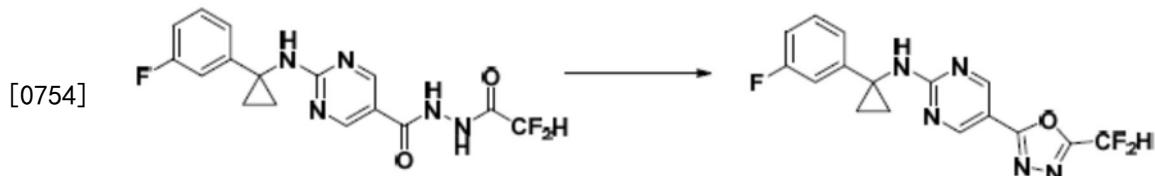
[0749] 实施例38:化合物1713,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[0750] [步骤1]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0752] 将2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.327g,1.138mmol)及三乙胺(0.238mL,1.707mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.127mL,1.024mmol)混合,并在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,并在真空中浓缩所收集的有机层。N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.232g,55.8%,白色固体)。

[0753] [步骤2]化合物1713



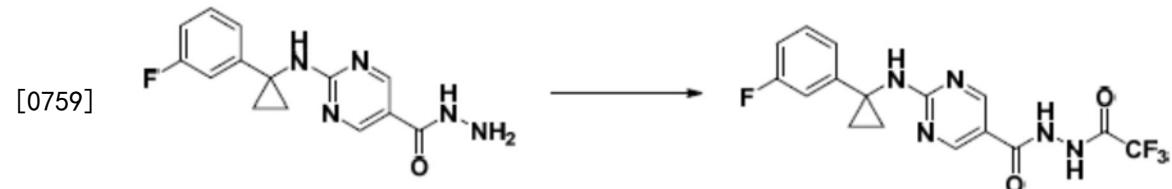
[0755] N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.232g,0.635mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.227g,

0.953mmol) 在室温下于四氢呋喃 (4mL) 中混合, 在100℃下搅拌17hr, 且冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将水添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 20%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺 (0.066g, 29.9%)。

[0756] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.04-6.79 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 1.42-1.39 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 348.1 (M^++1)。

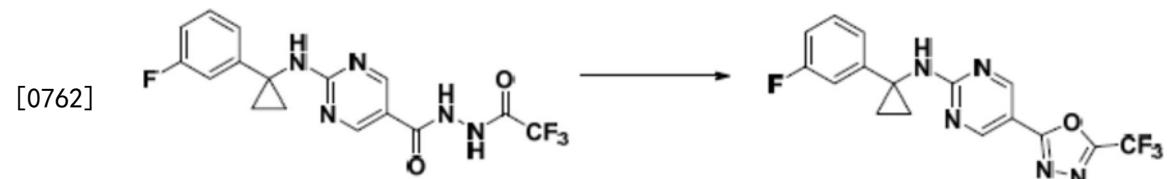
[0757] 实施例39: 化合物1714, N-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0758] [步骤1] 2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0760] 将2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.300g, 1.044mmol) 及三乙胺 (0.218mL, 1.566mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.117mL, 0.940mmol) 混合, 并在相同温度下搅拌17hr。将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 并在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用 (0.084g, 21.0%, 浅黄色固体)。

[0761] [步骤2] 化合物1714

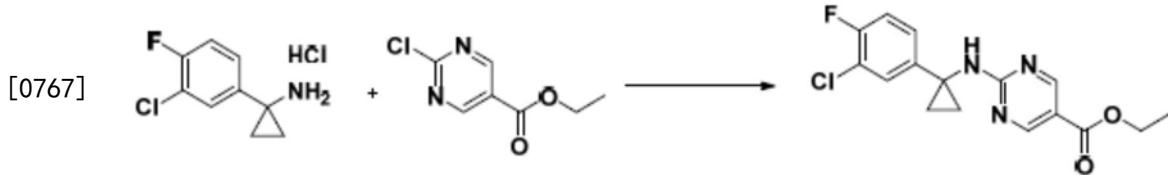


[0763] 2-((1-(3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.084g, 0.219mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.078g, 0.329mmol) 在室温下于四氢呋喃 (4mL) 中混合, 在100℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将水添加至浓缩物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺 (0.032g, 40.0%)。

[0764] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 1.42-1.39 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 366.4 (M^++1)。

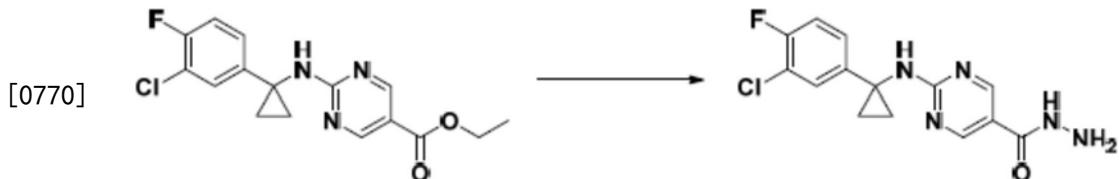
[0765] 实施例40: 化合物1722, N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0766] [步骤1]4-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)苯甲酸乙酯



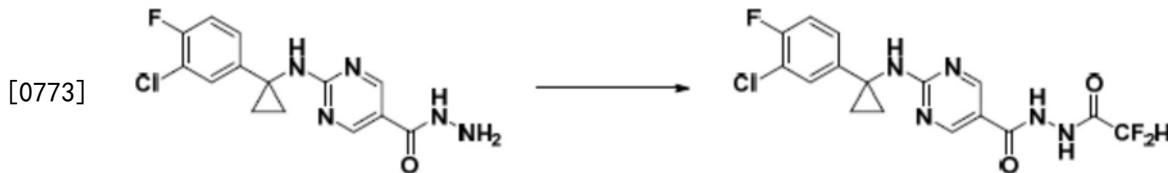
[0768] 1-(3-氯-4-氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(2.000g,9.006mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(1.764g,9.456mmol)及N,N-二异丙基乙胺(4.706mL,27.017mmol)在室温下于1,4-二噁烷(20mL)中混合,在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的4-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)苯甲酸乙酯(1.530g,50.9%)。

[0769] [步骤2]2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



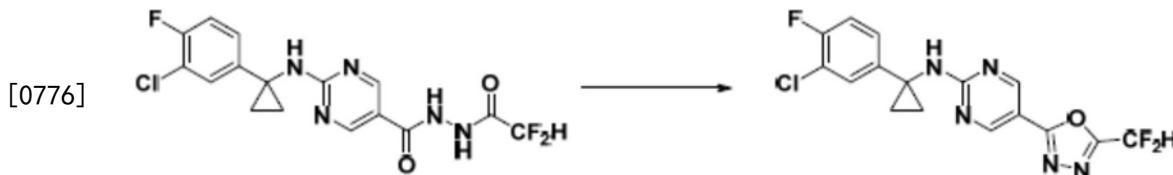
[0771] 4-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)苯甲酸乙酯(1.000g,2.996mmol)及一水合肼(2.912mL,59.918mmol)在室温下于乙醇(15mL)中混合,在120℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.813g,84.3%)。

[0772] [步骤3]2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0774] 将2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.622mmol)及三乙胺(0.130mL,0.932mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.070mL,0.559mmol)混合,在相同温度下搅拌17hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至浓缩物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。用水(10mL)及二氯甲烷(5mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用二氯甲烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,80.5%)。

[0775] [步骤4]化合物1722



[0777] 2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼

(0.200g, 0.500mmol) 及 1- 甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.179g, 0.750mmol) 于四氢呋喃(3mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N- (1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1, 3, 4- 噁二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺(0.155g, 81.2%)。

[0778] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.37 (dd, J=6.9, 2.4Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.09-6.79 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 1.42-1.40 (m, 4H); LRMS (ES) m/z382.3 (M⁺+1)。

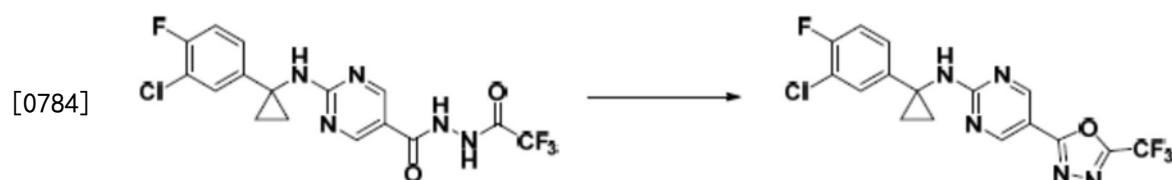
[0779] 实施例41: 化合物1723, N- (1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1, 3, 4- 噎二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺

[0780] [步骤1] 2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2, 2, 2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼



[0782] 将2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5- 碳酰肼(0.200g, 0.622mmol) 及三乙胺(0.130mL, 0.932mmol) 于四氢呋喃(10mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.079mL, 0.559mmol) 混合, 在相同温度下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2, 2, 2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.258g, 99.4%, 浅橙色固体)。

[0783] [步骤2] 化合物1723



[0785] 2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2, 2, 2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼(0.200g, 0.479mmol) 及 1- 甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.171g, 0.718mmol) 于四氢呋喃(3mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1, 3, 4- 噎二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺(0.064g, 33.4%)。

[0786] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.37 (dd, J=6.9, 2.4Hz, 1H),

7.22-7.18 (m, 1H), 7.07 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.45-1.40 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 400.2 (M^++1)。

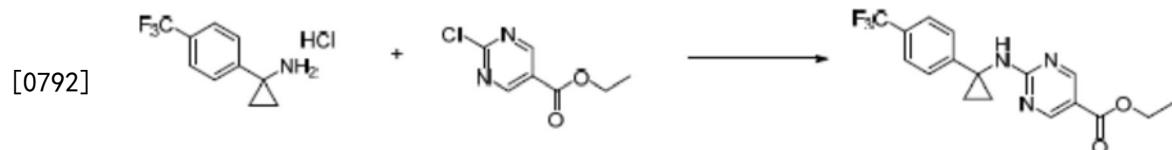
[0787] 实施例42: 化合物1738,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 噻啶-2-胺

[0788] [步骤1]1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙-1-胺盐酸盐



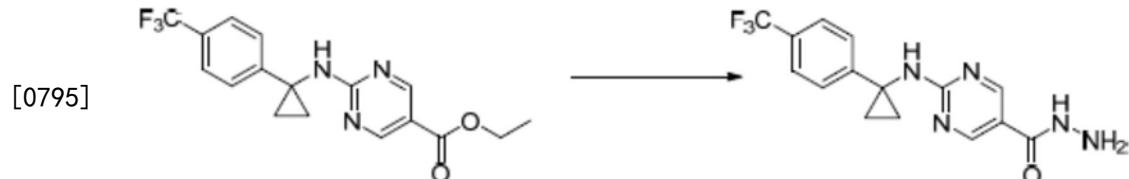
[0790] 在0℃下将乙基溴化镁 (3.00M溶液, 8.961mL, 26.882mmol) 及异丙氧基钛 (5.190mL, 17.532mmol) 添加至4- (三氟甲基) 苯甲腈 (2.000g, 11.688mmol) 于2-甲氧基-2-甲基丙烷 (MTBE, 50mL) 中的经搅拌溶液中。将反应混合物在相同温度下 (0℃) 搅拌1hr, 在室温下经三氟化硼合乙醚 (Boron trifluoro etherate, 3.318g, 23.375mmol) 处理并再搅拌12hr。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。然后, 用二氯甲烷 (30ml) 稀释残余物, 添加盐酸 (11.688mL, 46.751mmol) 并在环境温度下搅拌1hr。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的期望产物 (1.400g, 50.4%)。

[0791] [步骤2]2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯



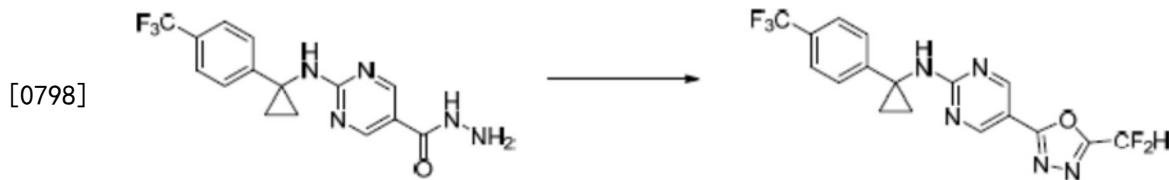
[0793] 将1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙-1-胺盐酸盐 (0.500g, 2.104mmol) 、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.510g, 2.735mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.916mL, 5.260mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在80℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (0.350g, 47.4%)。

[0794] [步骤3]2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼



[0796] 将2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (0.350g, 0.996mmol) 及一水合肼 (0.968mL, 19.924mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼, 0.330g, 98.2%, 白色固体)。

[0797] [步骤4]化合物1738

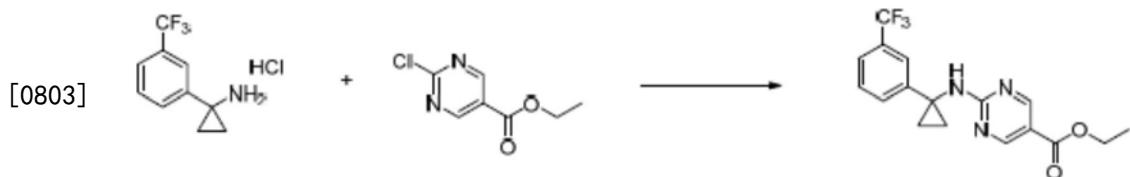


[0799] 将在室温下制备的2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.157g, 0.465mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.052mL, 0.419mmol)及三乙胺(0.097mL, 0.698mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的期望产物(0.020g, 10.8%)。

[0800] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 1.55-1.26 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 398.2 (M⁺+1)。

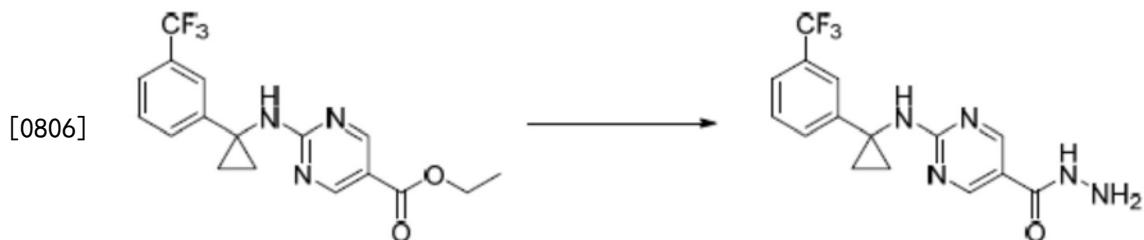
[0801] 实施例43:化合物1740,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[0802] [步骤1]2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0804] 将1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.500g, 2.104mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.510g, 2.735mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.916mL, 5.260mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在80℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.567g, 76.7%)。

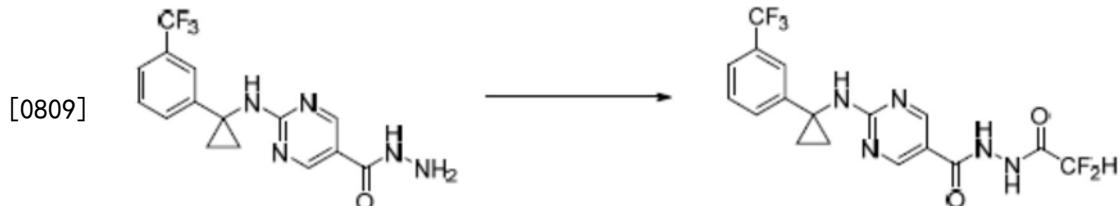
[0805] [步骤2]2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0807] 将2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.567g, 1.614mmol)及一水合肼(1.569mL, 32.277mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄

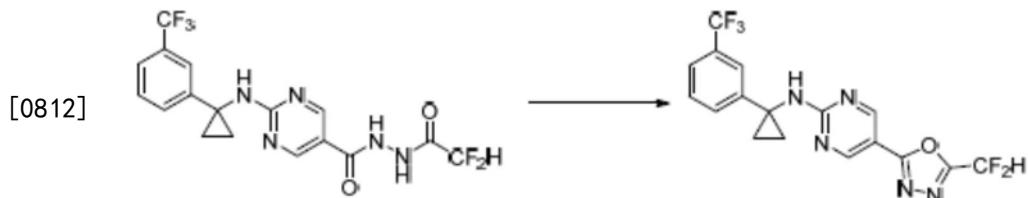
干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.500g,91.8%,白色固体)。

[0808] [步骤3]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0810] 将在室温下制备的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.045g,0.133mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.015mL,0.120mmol)及三乙胺(0.028mL,0.200mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物层析(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.055g,99.3%)。

[0811] [步骤4]化合物1740



[0813] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.055g,0.132mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.047g,0.199mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.040g,76.0%)。

[0814] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.00(s,2H),7.52-7.40(m,4H),7.05(s,0.25H),6.92(s,0.5H),6.79(s,0.25H),6.68(s,1H),1.53-1.45(m,4H);LRMS(ES)m/z 398.38(M⁺1)。

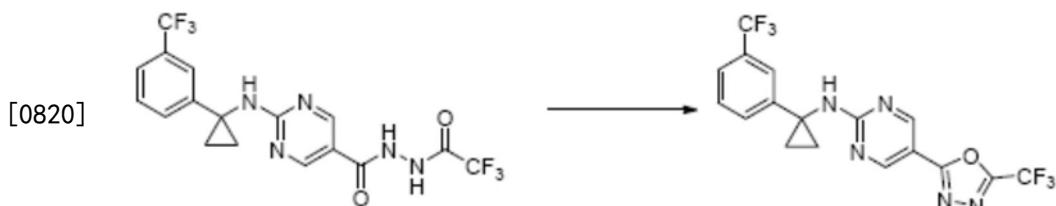
[0815] 实施例44:化合物1741,5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[0816] [步骤1]N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0818] 将在室温下制备的2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.270g, 0.800mmol)、三氟乙酸酐(0.102mL, 0.720mmol)及三乙胺(0.167mL, 1.201mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.136g, 39.2%)。

[0819] [步骤2]化合物1741



[0821] 将N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.136g, 0.314mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.112g, 0.471mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物层析(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)以得到呈白色固体的5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.100g, 76.7%)。

[0822] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.00-8.99 (m, 2H), 7.53-7.40 (m, 4H), 6.71 (s, 1H), 1.54-1.43 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 416.17 (M⁺+1)。

[0823] 实施例45:化合物1742,5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

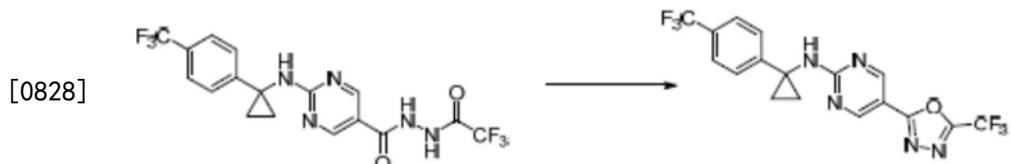
[0824] [步骤1]N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0826] 将在室温下制备的2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.130g, 0.385mmol)、三氟乙酸酐(0.054mL, 0.385mmol)及三乙胺(0.081mL, 0.578mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将

浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.111g, 66.5%)。

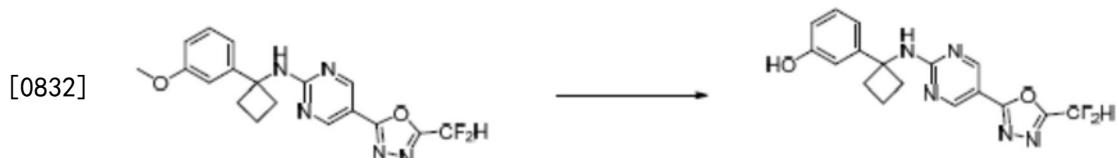
[0827] [步骤2]化合物1742



[0829] 将N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g, 0.254mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.091g, 0.381mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150°C下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.040g, 37.9%)。

[0830] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 2H), 7.56 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.68 (s, 1H), 1.55~1.43 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 416.23 (M^++1)。

[0831] 实施例46: 化合物1761, 3-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环丁基)苯酚



[0833] 将5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.056g, 0.150mmol)及三溴化硼(1.00M于DCM中的溶液, 0.375mL, 0.375mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在-78°C下搅拌2hr, 然后在室温下再搅拌8hr。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈褐色固体的3-(1-((5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)环丁基)苯酚(0.032g, 59.4%)。

[0834] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.63 (s, 0.25H), 7.51 (s, 0.5H), 7.38 (s, 0.25H), 7.09 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.86 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.58-6.57 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 360.34 (M^++1)。

[0835] 实施例47: 化合物1779, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

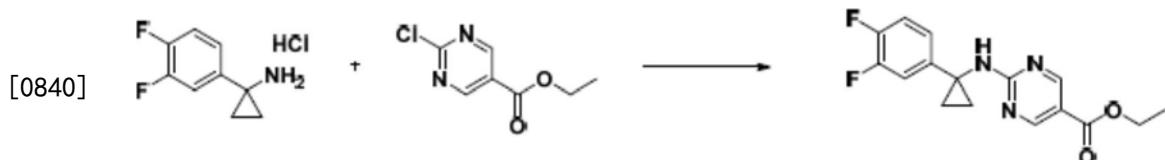
[0836] [步骤1]1-(3,4-二氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐



[0838] 将3,4-二氟苯甲腈(3.000g, 21.567mmol)、异丙氧基钛(9.578mL, 32.351mmol)及

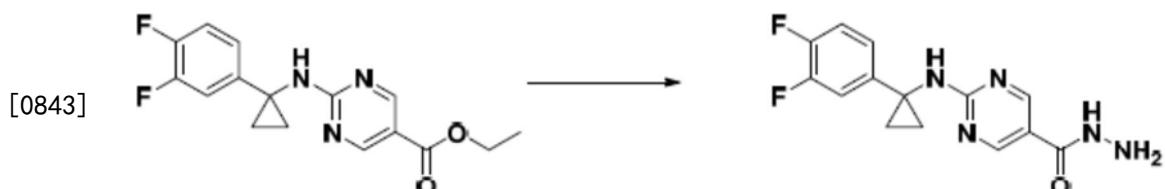
EtMgBr (3.00M溶液, 16.535mL, 49.605mmol) 于2-甲氧基-2-甲基丙烷 (MTBE, 200mL) 中的溶液在0℃下搅拌1hr, 并与三氟化硼合二乙醚 (5.324mL, 43.134mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌2hr, 且在0℃下藉由添加水 (10mL, 10min搅拌) 来终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物, 添加盐酸 (1.00M于EA中的溶液, 23.724mL, 23.724mmol) 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (3,4-二氟苯基) 环丙-1-胺盐酸盐 (0.142g, 3.2%)。

[0839] [步骤2]2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



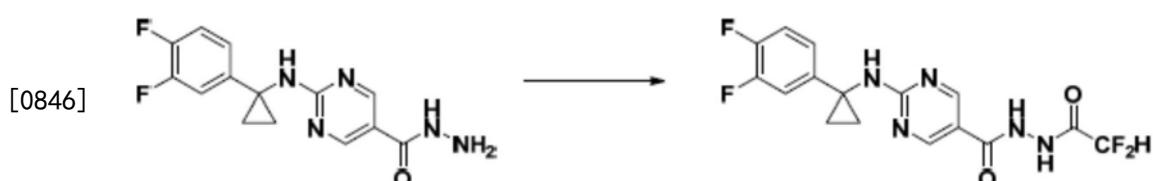
[0841] 1- (3,4-二氟苯基) 环丙-1-胺盐酸盐 (0.142g, 0.691mmol) 、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.142g, 0.760mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.361mL, 2.072mmol) 在室温下在1,4-二噁烷 (4mL) 中混合, 在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.127g, 57.6%)。

[0842] [步骤3]2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0844] 2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.127g, 0.398mmol) 及一水合肼 (0.387mL, 7.955mmol) 于乙醇 (4mL) 在室温下混合, 在110℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用 (0.115g, 94.7%, 浅黄色油)。

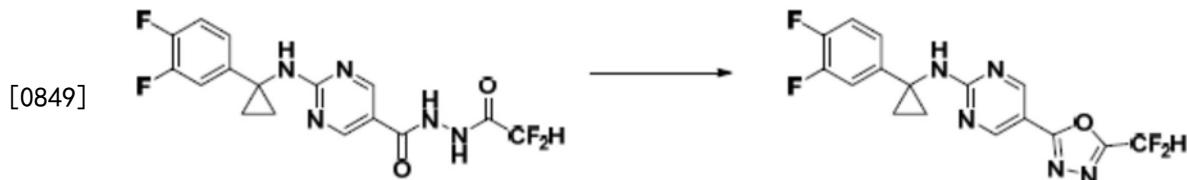
[0845] [步骤4]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0847] 将2- ((1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.065g, 0.213mmol) 及三乙胺 (0.045mL, 0.319mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐 (0.024mL, 0.192mmol) 混合, 并在相同温度下搅拌2hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后

用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。 N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.080g,98.0%,黄色油)。

[0848] [步骤5]化合物1779

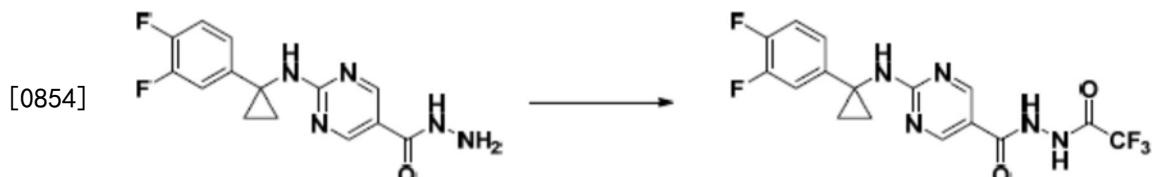


[0850] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.080g,0.209mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.149g,0.626mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合,在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.030g,39.3%)。

[0851] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.05-6.79 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 1.42 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 366.1 (M^++1)。

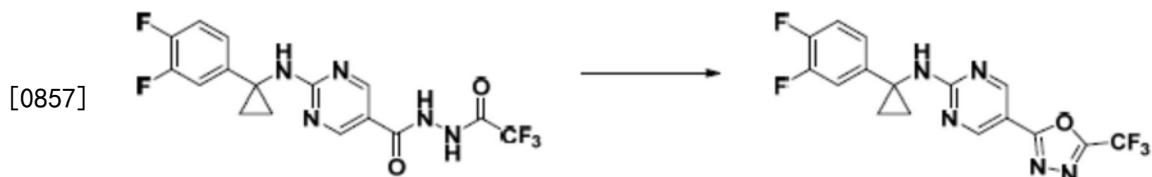
[0852] 实施例48:化合物1780,N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[0853] [步骤1]2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-N'--(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0855] 将2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.050g,0.164mmol)及三乙胺(0.034mL,0.246mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.021mL,0.147mmol)混合,并在相同温度下搅拌2hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-N'--(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.065g,98.9%,黄色油)。

[0856] [步骤2]化合物1780



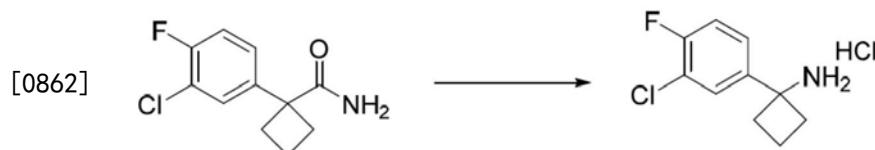
[0858] 2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-N'--(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼

(0.065g, 0.162mmol) 及 1- 甲氧基-N-三乙基铵碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.116g, 0.486mmol) 在四氢呋喃(4mL) 中在室温下混合, 在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (3,4-二氟苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺(0.032g, 51.5%)。

[0859] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 1.42-1.41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 384.0 (M⁺+1)。

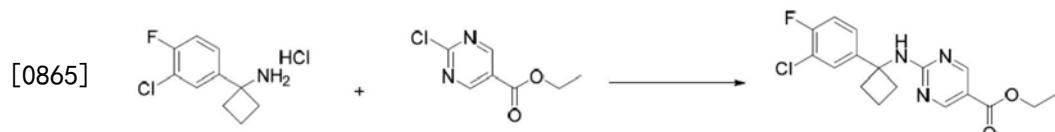
[0860] 实施例49: 化合物1817, N- (1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0861] [步骤1] 1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



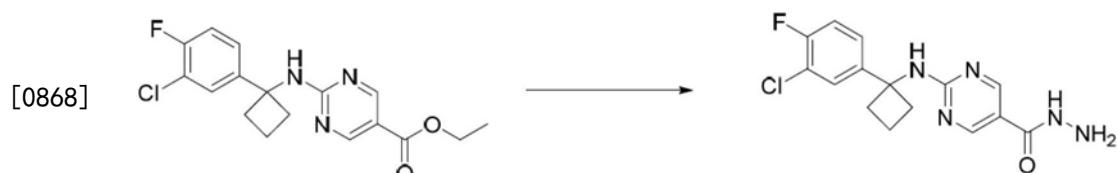
[0863] 将1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(4.360g, 19.151mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 19.151mL, 57.454mmol)、次氯酸钠(8.90%, 23.921g, 28.727mmol) 及盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液, 9.576mL, 38.303mmol) 于1- 丁醇(30mL) 中的溶液在室温下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。所得化合物不经进一步纯化即使用(1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐, 3.000g, 66.3%, 白色固体)。

[0864] [步骤2] 2- ((1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯



[0866] 将1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(1.000g, 4.235mmol)、2-氯噻啶-5-甲酸乙酯(0.869g, 4.659mmol) 及N,N-二异丙基乙胺(1.844mL, 10.588mmol) 于1,4-二噁烷(10mL) 中的溶液在90℃下搅拌10hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯(1.020g, 68.9%)。

[0867] [步骤3] 2- ((1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼



[0869] 将2- ((1- (3-氯-4-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯(1.080g, 3.088mmol)

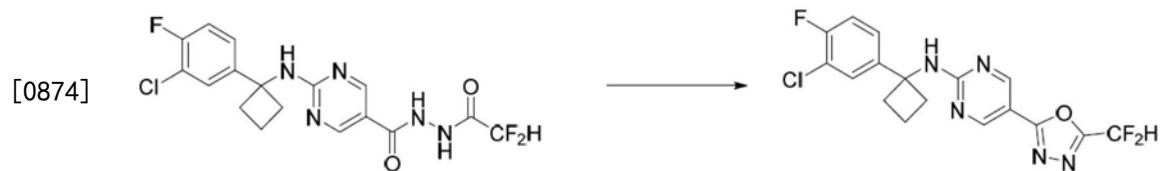
及一水合肼 (3.001mL, 61.751mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使使用 (2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶- 5- 碳酰肼, 0.980g, 94.5%, 白色固体)。

[0870] [步骤4]2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2- 二氟乙酰基) 嘧啶- 5- 碳酰肼



[0872] 将在室温下制备的2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶- 5- 碳酰肼 (0.188g, 0.560mmol) 、2,2- 二氟乙酸酐 (0.070mL, 0.560mmol) 及三乙胺 (0.117mL, 0.840mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2- 二氟乙酰基) 嘧啶- 5- 碳酰肼 (0.158g, 68.2%)。

[0873] [步骤5]化合物1817

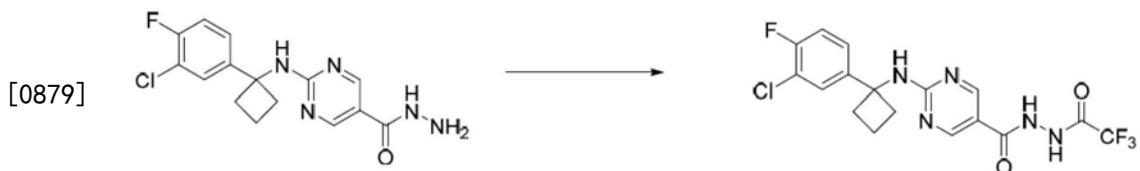


[0875] 将2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2- 二氟乙酰基) 嘧啶- 5- 碳酰肼 (0.150g, 0.363mmol) 及1- 甲氧基- N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.173g, 0.725mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g 柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑- 2- 基) 嘧啶- 2- 胺 (0.078g, 54.4%)。

[0876] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.90 (d, J=15.8Hz, 2H) , 7.55 (dd, J=7.0, 2.4Hz, 1H) , 7.40~7.36 (m, 1H) , 7.09 (t, J=8.7Hz, 1H) , 7.04 (s, 0.25H) , 6.91 (s, 0.5H) , 6.78 (s, 0.25H) , 6.77 (s, 1H) , 2.75~2.68 (m, 2H) , 2.61~2.54 (m, 2H) , 2.23~2.16 (m, 1H) , 2.06~1.90 (m, 1H) ; LRMS (ES) m/z 396.3 (M⁺1) 。

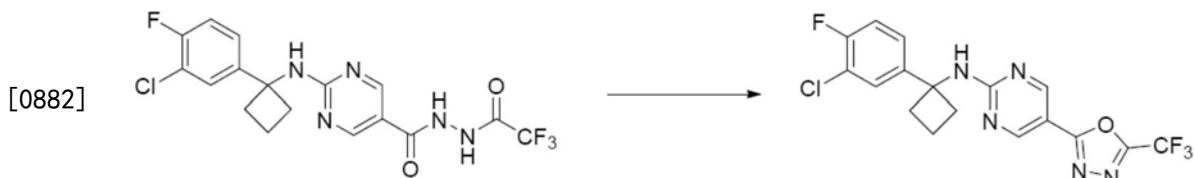
[0877] 实施例50:化合物1818,N- (1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噎二唑- 2- 基) 嘧啶- 2- 胺

[0878] [步骤1]2- ((1- (3- 氯- 4- 氟苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2,2- 三氟乙酰基) 嘧啶- 5- 碳酰肼



[0880] 将在室温下制备的2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.309g, 0.920mmol)、三氟乙酸酐(0.130mL, 0.920mmol)及三乙胺(0.192mL, 1.380mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.276g, 69.5%)。

[0881] 「步骤2」化合物1818



[0883] 将2-((1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.276g,0.639mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.305g,1.278mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(3-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.200g,75.6%)。

[0884] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 2H), 7.55 (dd, $J=7.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.40~7.36 (m, 1H), 7.09 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.76~2.68 (m, 2H), 2.62~2.25 (m, 2H), 2.24~2.14 (m, 1H), 2.07~1.95 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 414.3 (M^+)。

[0885] 实施例51:化合物1819,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0886] [步骤1] 1-(3,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈



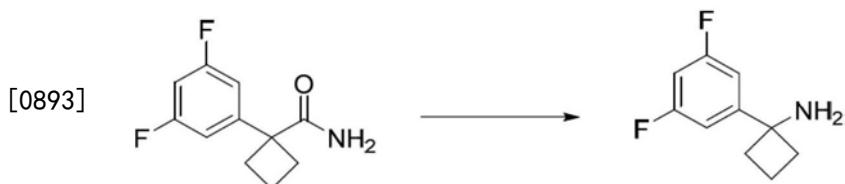
[0888] 在0℃下向2-(3,5-二氟苯基)乙腈(4.620g,30.170mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,3.017g,75.426mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(6.091g,30.170mmol)处理,再搅拌6hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(3,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈(3.400g,58.3%)。

[0889] [步骤2]1- (3,5-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



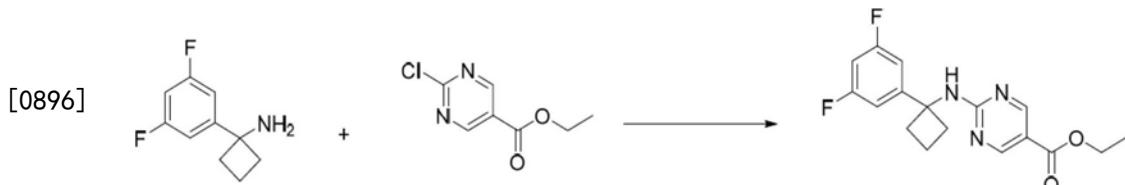
[0891] 将在室温下制备的1- (3,5-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈 (3.400g, 17.598mmol)、四正丁基溴化铵 (0.057g, 0.176mmol)、氢氧化钠 (3.00M于H₂O中的溶液, 17.598mL, 52.795mmol) 及过氧化氢 (30.00% 溶液, 4.128mL, 52.795mmol) 于甲醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (1- (3,5-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺, 3.400g, 91.5%, 无色油)。

[0892] [步骤3]1- (3,5-二氟苯基) 环丁-1-胺



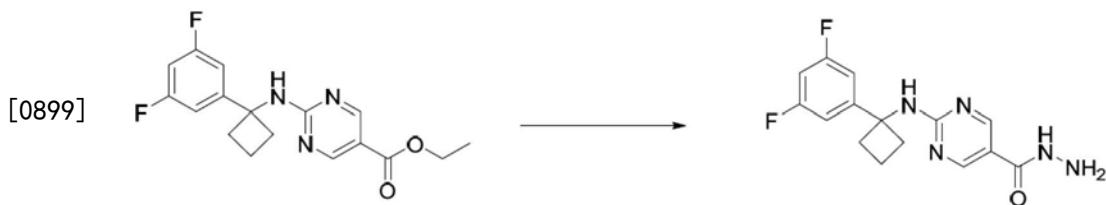
[0894] 将在室温下制备的1- (3,5-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (3.400g, 16.098mmol)、氢氧化钠 (3.00M于H₂O中的溶液, 16.098mL, 48.293mmol) 及次氯酸钠 (8.90% 溶液, 18.195mL, 24.147mmol) 于1-丁醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (1- (3,5-二氟苯基) 环丁-1-胺, 2.000g, 67.8%, 无色油)。

[0895] [步骤4]2- ((1- (3,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



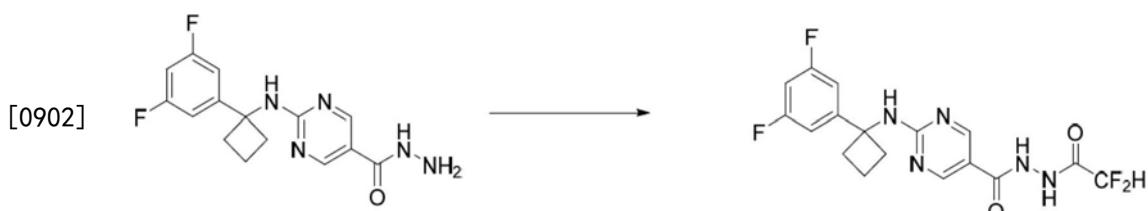
[0897] 将1- (3,5-二氟苯基) 环丁-1-胺 (0.500g, 2.729mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.560g, 3.002mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.188mL, 6.823mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在90℃下搅拌10hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈褐色油的2- ((1- (3,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.240g, 26.4%)。

[0898] [步骤5]2- ((1- (3,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



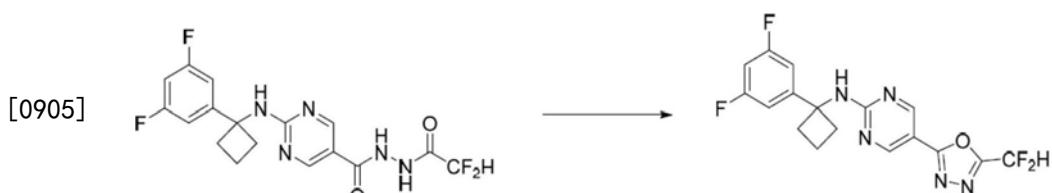
[0900] 将2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.240g,0.720mmol)及一水合肼(0.350mL,7.200mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.230g,100.0%)。

[0901] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0903] 将在室温下制备的2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.270g,0.846mmol)、三乙胺(0.177mL,1.268mmol)及三氟乙酸酐(0.119mL,0.846mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.078g,23.2%)。

[0904] [步骤7]化合物1819



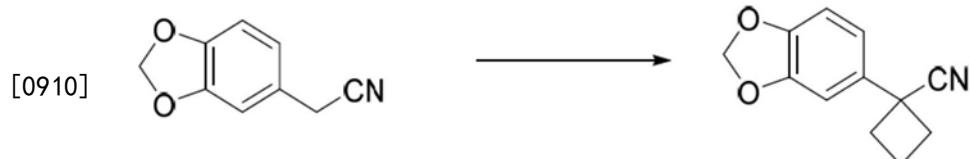
[0906] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.156g,0.393mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.140g,0.589mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.078g,52.4%)。

[0907] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.91~8.87 (m, 2H), 7.06~7.00 (m, 2H), 7.03 (s, 0.25H),

7.00 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 6.84 (s, 1H), 6.71~6.68 (m, 1H), 2.74~2.67 (m, 2H), 2.61~2.54 (m, 2H), 2.22~2.17 (m, 1H), 2.08~2.01 (m, 1H).; LRMS (ES) m/z 380.3 ($M^+ + 1$)。

[0908] 实施例52: 化合物1820, N- (1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[0909] [步骤1] 1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲腈



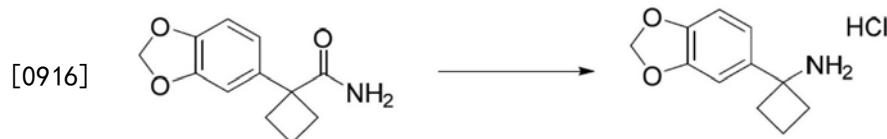
[0911] 在0°C下向2- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 乙腈(5.120g, 31.770mmol) 于N, N-二甲基甲酰胺(50mL) 中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 3.177g, 79.424mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(6.414g, 31.770mmol) 处理, 再搅拌6hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲腈(2.840g, 44.4%)。

[0912] [步骤2] 1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲酰胺



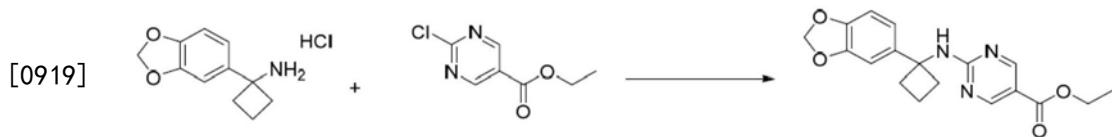
[0914] 将在室温下制备的1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲腈(2.840g, 14.113mmol)、四正丁基溴化铵(0.045g, 0.141mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 14.113mL, 42.340mmol) 及过氧化氢(30.00%溶液, 3.311mL, 42.340mmol) 于甲醇(30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲酰胺, 2.800g, 90.5%, 无色油)。

[0915] [步骤3] 1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁-1-胺盐酸盐



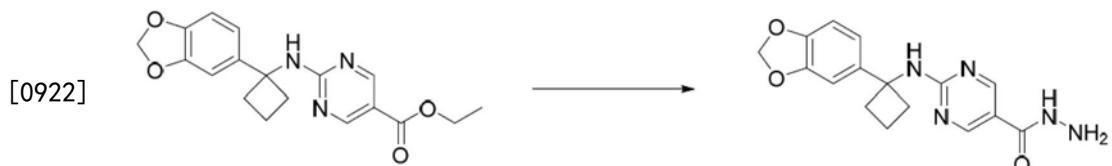
[0917] 将在室温下制备的1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁烷-1-甲酰胺(3.400g, 15.508mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 15.508mL, 46.524mmol)、次氯酸钠(8.90%溶液, 17.528mL, 23.262mmol) 及盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液, 7.754mL, 31.016mmol) 于1-丁醇(30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用1- (苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基) 环丁-1-胺盐酸盐, 2.500g, 70.8%, 白色固体)。

[0918] [步骤4]2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0920] 将1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁-1-胺盐酸盐(0.500g, 2.196mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.451g, 2.416mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.956mL, 5.490mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在90℃下搅拌10hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.490g, 65.4%)。

[0921] [步骤5]2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



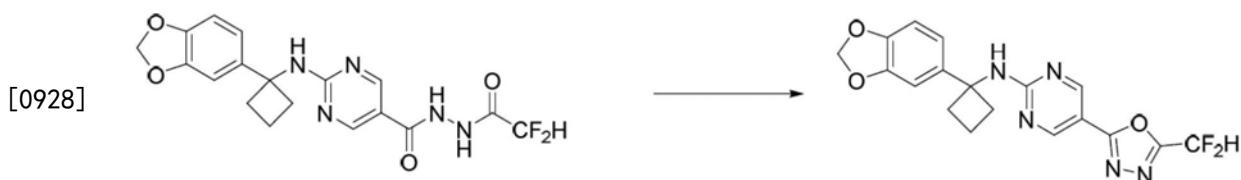
[0923] 将2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.450g, 1.318mmol)及一水合肼(1.281mL, 26.364mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.430g, 99.7%, 白色固体)。

[0924] [步骤6]2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[0926] 将在室温下制备的2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.345g, 1.054mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.131mL, 1.054mmol)及三乙胺(0.220mL, 1.581mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.178g, 41.7%)。

[0927] [步骤7]化合物1820



[0929] 将2-((1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.337g,0.831mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.297g,1.247mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.178g,55.3%)。

[0930] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.86(s,2H),7.30(s,1H),7.04(s,0.25H),6.91(s,0.5H),6.78(s,0.25H),7.01~6.96(m,2H),6.73(d,J=8.1Hz,1H),5.90(s,2H),2.98~2.60(m,4H),2.11~1.93(m,2H);LRMS(ES)m/z 388.3(M⁺+1)。

[0931] 实施例53:化合物1821,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0932] [步骤1]1-(2,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈



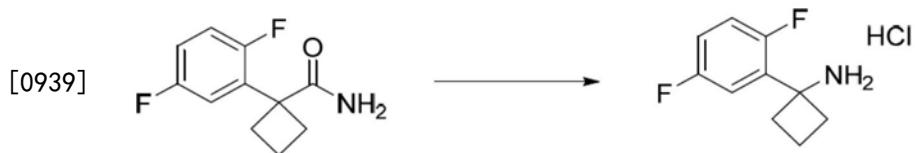
[0934] 在0℃下向2-(2,5-二氟苯基)乙腈(5.000g,32.652mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,3.265g,81.630mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(6.592g,32.652mmol)处理,再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(2,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈(3.160g,50.1%)。

[0935] [步骤2]1-(2,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



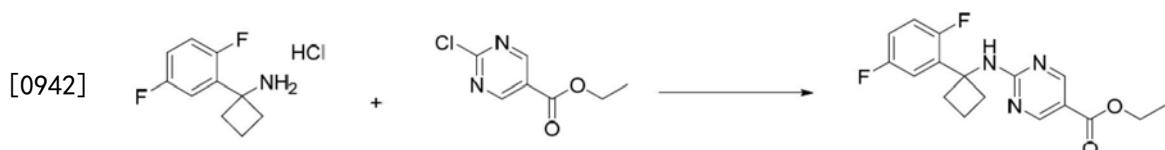
[0937] 将在室温下制备的1-(2,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈(3.160g,16.356mmol)、四正丁基溴化铵(0.527g,1.636mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,16.356mL,49.068mmol)及过氧化氢(1.669g,49.068mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1-(2,5-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺,3.150g,91.2%,无色油)。

[0938] [步骤3]1- (2,5-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



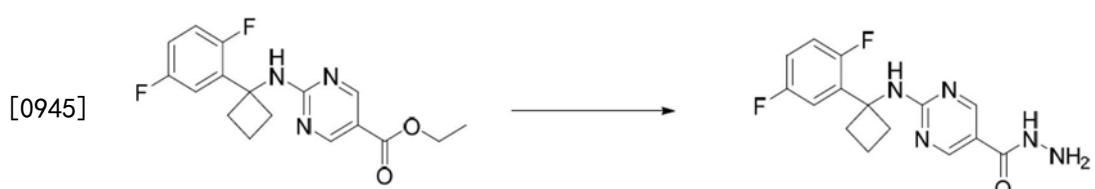
[0940] 将在室温下制备的1- (2,5-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(3.150g,14.914mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,14.914mL,44.742mmol)及次氯酸钠(8.90%溶液,17.010mL,22.371mmol)于1-丁醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌5hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用二氯甲烷(20mL)稀释残余物,然后添加盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液,7.457mL,29.828mmol),并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,并干燥以得到呈白色固体的1- (2,5-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(1.500g,45.8%)。

[0941] [步骤4]2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[0943] 将1- (2,5-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(0.385g,1.753mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.360g,1.928mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.763mL,4.382mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.400g,68.5%)。

[0944] [步骤5]2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



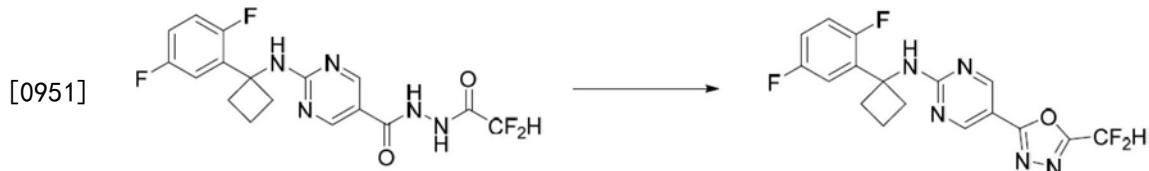
[0946] 将2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.400g,1.200mmol)及一水合肼(1.166mL,24.000mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼,0.350g,91.3%,白色固体)。

[0947] [步骤6]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (2,5-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[0949] 将在室温下制备的2-((1-(2,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.248g, 0.777mmol)、三乙胺(0.162mL, 1.165mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.097mL, 0.777mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.037g, 12.0%)。

[0950] [步骤7]化合物1821



[0952] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,5-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.037g, 0.093mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.044g, 0.186mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,5-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.025g, 70.8%)。

[0953] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 2H), 7.38~7.33 (m, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.98~6.87 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 2.83~2.75 (m, 2H), 2.66~2.59 (m, 2H), 2.26~2.19 (m, 1H), 2.00~1.93 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380.3 (M⁺+1)。

[0954] 实施例54: 化合物1822, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0955] [步骤1]1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈



[0957] 在0℃下向2-(4-三氟甲氧基)苯基乙腈(5.000g, 24.857mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 2.485g, 62.143mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(5.018g, 24.857mmol)处理, 再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈(3.300g, 55.0%)。

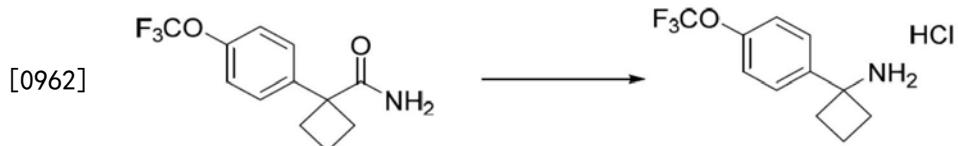
[0958] [步骤2]1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[0960] 将在室温下制备的1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈(3.300g,

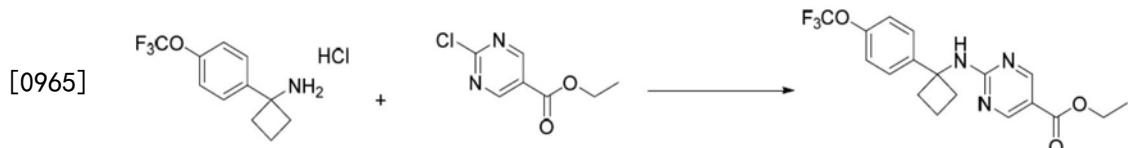
13.681mmol)、四正丁基溴化铵(0.441g,1.368mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,13.681mL,41.043mmol)及过氧化氢(1.396g,41.043mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺,3.300g,93.0%,无色油)。

[0961] [步骤3]1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐



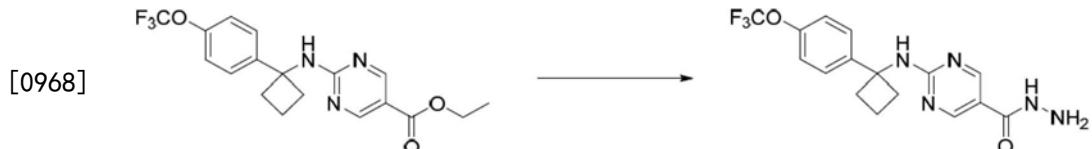
[0963] 将在室温下制备的1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.300g,12.730mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,12.730mL,38.190mmol)及次氯酸钠(8.90%溶液,14.519mL,19.095mmol)于1-丁醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌5hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用二氯甲烷(20mL)DCM稀释残余物,然后添加盐酸(4.00M于二噁烷中的溶液,6.365mL,25.460mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.200g,35.2%)。

[0964] [步骤4]2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[0966] 将1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.373g,1.393mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.286g,1.533mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.607mL,3.484mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.330g,62.1%)。

[0967] [步骤5]2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0969] 将2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.330g,0.865mmol)及一水合肼(0.841mL,17.306mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯

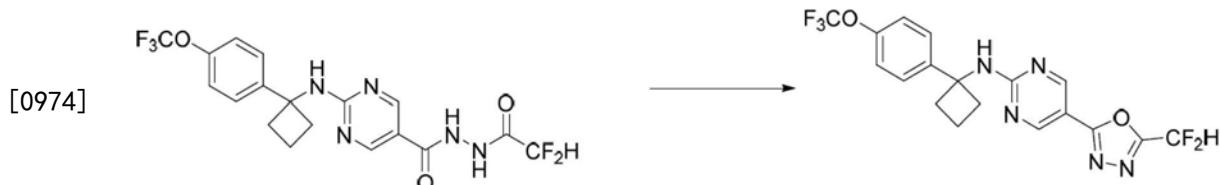
基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.250g,78.7%,白色固体)。

[0970] [步骤6]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0972] 将在室温下制备的2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g,0.681mmol)、三乙胺(0.142mL,1.021mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.085mL,0.681mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌2hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.219g,72.3%)。

[0973] [步骤7]化合物1822



[0975] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.219g,0.492mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.234g,0.983mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.180g,85.7%)。

[0976] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.90~8.88 (m, 2H), 7.56~7.52 (m, 2H), 7.19~7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.76 (s, 1H), 2.78~2.71 (m, 2H), 2.65~2.58 (m, 2H), 2.25~2.05 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 428.3 (M⁺+1)。

[0977] 实施例55:化合物1826,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[0978] [步骤1]1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[0980] 在0℃下向2-(2,4,5-三氟苯基)乙腈(5.000g,29.219mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,2.922g,73.048mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(5.899g,29.219mmol)处理,再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无

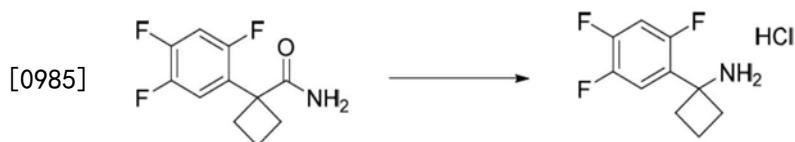
水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.660g,43.1%)。

[0981] [步骤2]1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



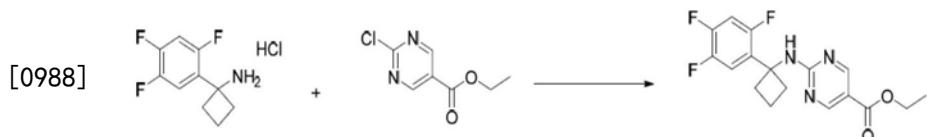
[0983] 将在室温下制备的1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.660g,12.595mmol)、四正丁基溴化铵(0.406g,1.260mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,12.595mL,37.786mmol)及过氧化氢(30.00%溶液,2.955mL,37.786mmol)于甲醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.790g,62.0%)。

[0984] [步骤3]1-(2,4,5-三氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[0986] 将在室温下制备的1-(2,4,5-三氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.790g,7.810mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,7.810mL,23.429mmol)及次氯酸钠(8.90%溶液,8.827mL,11.715mmol)于1-丁醇(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用二氯甲烷(20mL)稀释残余物,然后添加盐酸(1.00M于乙酸乙酯中的溶液,11.715mL,11.715mmol)并在环境温度下搅拌2hr。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(2,4,5-三氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.200g,64.7%)。

[0987] [步骤4]2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



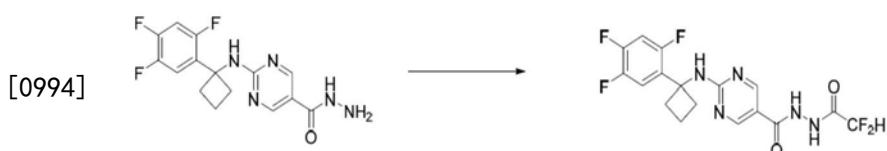
[0989] 将1-(2,4,5-三氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.400g,1.683mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.314g,1.683mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.733mL,4.208mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在90℃下搅拌8hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.447g,75.6%)。

[0990] [步骤5]2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



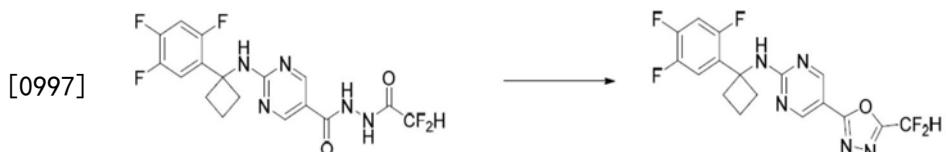
[0992] 将2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.477g,1.358mmol)及一水合肼(1.320mL,27.154mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.394g,86.0%,白色固体)。

[0993] [步骤6]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[0995] 将在室温下制备的2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.394g,1.168mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.145mL,1.168mmol)及三乙胺(0.244mL,1.752mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.364g,75.0%)。

[0996] [步骤7]化合物1826



[0998] 将N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.364g,0.876mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.313g,1.315mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色型态固体的5-(5-(2,2-二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4,5-三氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.250g,71.8%)。

[0999] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.91(s,2H),7.53~7.46(m,1H),7.13(s,1H),7.04(s,0.25H),6.91(s,0.5H),6.78(s,0.25H),6.88~6.81(m,1H),2.80~2.73(m,2H),2.65~2.59(m,2H),2.27~2.16(m,1H),1.99~1.90(m,1H);LRMS(ES)m/z 398.3(M⁺1)。

[1000] 实施例56:化合物1827,5-(5-(2,2-二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,3-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1001] [步骤1]1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈



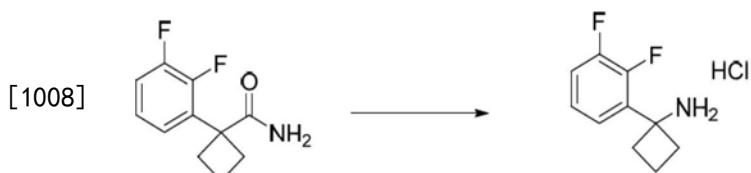
[1003] 在0℃下向2- (2,3-二氟苯基) 乙腈(5.000g, 32.652mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺(30mL) 中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 3.265g, 81.630mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(6.592g, 32.652mmol) 处理, 且再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物层析(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 以得到呈无色油的1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(3.510g, 55.6%)。

[1004] [步骤2]1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



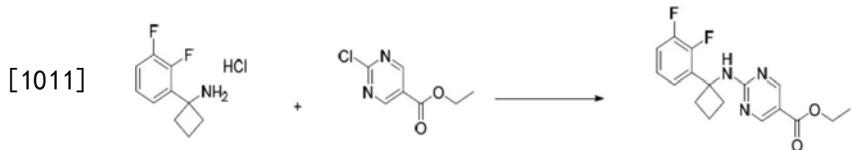
[1006] 将在室温下制备的1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(3.510g, 18.168mmol)、四正丁基溴化铵(0.586g, 1.817mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 3.633g, 54.503mmol) 及过氧化氢(30.00%, 6.180g, 54.503mmol) 于甲醇(20mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物层析(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 以得到呈白色固体的1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(2.290g, 59.7%)。

[1007] [步骤3]1- (2,3-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



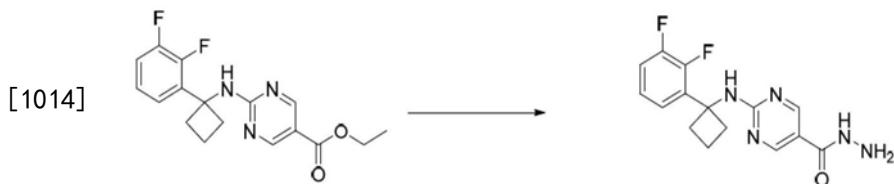
[1009] 将在室温下制备的1- (2,3-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(2.290g, 10.842mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 10.842mL, 32.527mmol)、次氯酸钠(8.90%溶液, 13.602g, 16.263mmol) 及盐酸(1.00M于乙酸乙酯中的溶液, 16.263mL, 16.263mmol) 于1- 丁醇(10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物, 然后添加氯化氢(1.00M于乙酸乙酯中的溶液, 16.263mL, 16.263mmol) 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (2,3-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(1.250g, 52.5%)

[1010] [步骤4]2- ((1- (2,3-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[1012] 1-(2,3-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.400g,1.821mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.340g,1.821mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.793mL,4.552mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中在90℃下搅拌8hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.506g,83.4%)。

[1013] [步骤5]2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



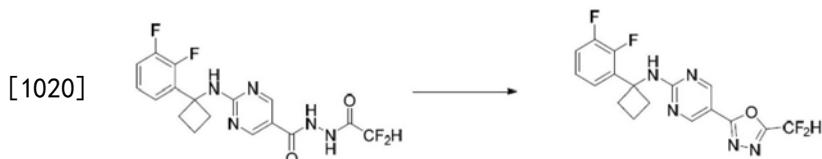
[1015] 将2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.504g,1.512mmol)及一水合肼(1.470mL,30.239mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.412g,85.3%,白色固体)。

[1016] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1018] 将在室温下制备的2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.412g,1.290mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.160mL,1.290mmol)及三乙胺(0.270mL,1.935mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.350g,68.3%)。

[1019] [步骤7]化合物1827



[1021] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,3-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼

(0.116g, 0.292mmol) 及 1- 甲氧基-N-三乙基铵碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.104g, 0.438mmol) 于四氢呋喃(10mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈白色型态固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,3-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺(0.067g, 60.5%)。

[1022] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H), 7.42~7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 7.08~7.01 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.87~2.80 (m, 2H), 2.68~2.61 (m, 2H), 2.29~2.18 (m, 1H), 2.07~1.98 (m, 1H).; LRMS (ES) m/z 380.2 (M⁺+1)。

[1023] 实施例57: 化合物1828, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[1024] [步骤1] 1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈



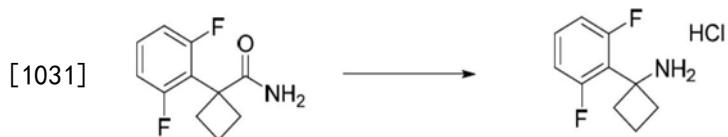
[1026] 在0℃下向2- (2,6-二氟苯基) 乙腈(5.000g, 32.652mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺(30mL) 中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 3.265g, 81.630mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(6.592g, 32.652mmol) 处理, 且再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。干燥有机层(无水MgSO₄), 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物层析(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 以得到呈无色油的1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(2.340g, 37.1%)。

[1027] [步骤2] 1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



[1029] 将在室温下制备的1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲腈(2.340g, 12.112mmol)、四正丁基溴化铵(0.390g, 1.211mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 12.112mL, 36.335mmol) 及过氧化氢(30.00%, 4.120g, 36.335mmol) 于甲醇(20mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(1.208g, 47.2%)。

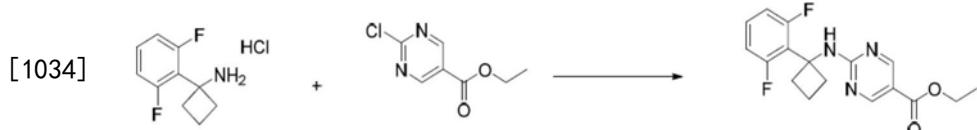
[1030] [步骤3] 1- (2,6-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



[1032] 将在室温下制备的1- (2,6-二氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(1.208g, 5.719mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 5.719mL, 17.158mmol)、次氯酸钠(8.90%, 6.464mL,

8.579mmol) 及盐酸 (1.00M 于乙酸乙酯中的溶液, 8.579mL, 8.579mmol) 于1-丁醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物, 然后添加氯化氢 (1.00M 于乙酸乙酯中的溶液, 8.579mL, 8.579mmol) 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (2,6-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.800g, 63.7%)。

[1033] [步骤4]2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[1035] 将1- (2,6-二氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.400g, 1.821mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.340g, 1.821mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.793mL, 4.552mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在90℃下搅拌8hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.342g, 56.3%)。

[1036] [步骤5]2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



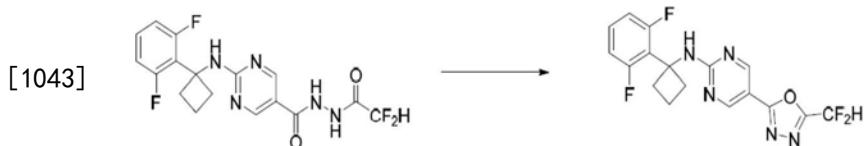
[1038] 将2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.342g, 1.026mmol) 及一水合肼 (0.997mL, 20.520mmol) 于乙醇 (10mL) 中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.290g, 88.5%, 白色固体)。

[1039] [步骤6]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1041] 将在室温下制备的2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.249g, 0.780mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (0.097mL, 0.780mmol) 及三乙胺 (0.163mL, 1.170mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (2,6-二氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.127g, 41.0%)。

[1042] [步骤7]化合物1828

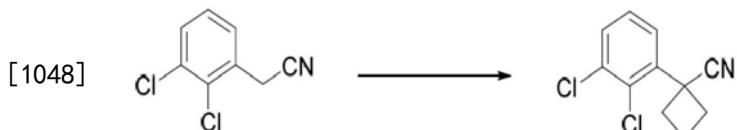


[1044] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,6-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.127g, 0.320mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.114g, 0.479mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色型态固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,6-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.080g, 66.0%)。

[1045] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 2H), 7.17~7.13 (m, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.84~6.79 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 2.90~2.85 (m, 2H), 2.69~2.64 (m, 2H), 2.36~2.19 (m, 1H), 2.03~2.00 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 380.2 (M⁺+1)。

[1046] 实施例58. 化合物1832:N-(1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1047] [步骤1]1-(2,3-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈



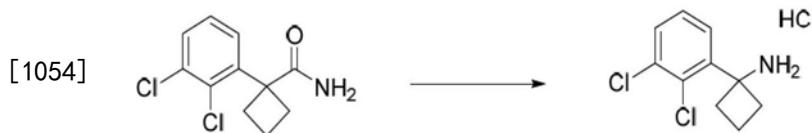
[1049] 在0℃下向2-(2,3-二氯苯基)乙腈(5.581g, 29.999mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 3.000g, 74.997mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(3.059mL, 29.999mmol)处理, 且再搅拌21hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的期望产物(3.696g, 54.5%)。

[1050] [步骤2]1-(2,3-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺



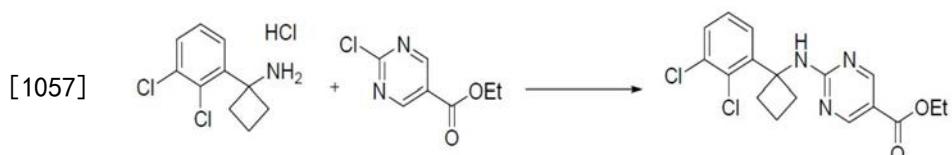
[1052] 将在室温下制备的1-(2,3-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(3.696g, 16.347mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液, 1.362mL, 4.087mmol)、过氧化氢(30.00%, 5.560g, 49.042mmol)及四丁基溴化铵(0.053g, 0.163mmol)于甲醇(100mL)中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,3-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.525g, 38.2%)。

[1053] [步骤3]1-(2,3-二氯苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[1055] 将在室温下制备的1-(2,3-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.525g, 6.247mmol)、次氯酸钠(8.51%, 7.650g, 8.746mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 5.830mL, 17.491mmol)于1-丁醇(25mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。向浓缩物添加氯化氢(1.00M于乙酸乙酯中的溶液, 9.370mL, 9.370mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(2,3-二氯苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.884g, 56.0%)。

[1056] [步骤4]2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



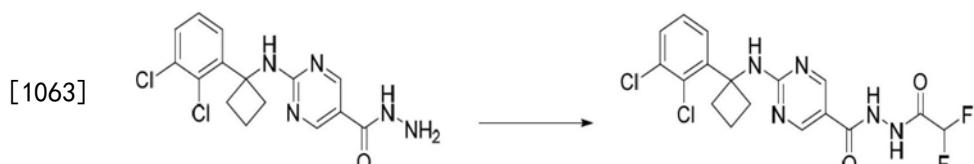
[1058] 将1-(2,3-二氯苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.800g, 3.168mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.650g, 3.484mmol)及N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.383mL, 7.919mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.990g, 85.3%)。

[1059] [步骤5]2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1061] 将2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.153g, 3.148mmol)及肼(50.00%水溶液, 3.952mL, 62.964mmol)于乙醇(20mL)中的溶液在120℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.692g, 62.4%, 白色固体)。

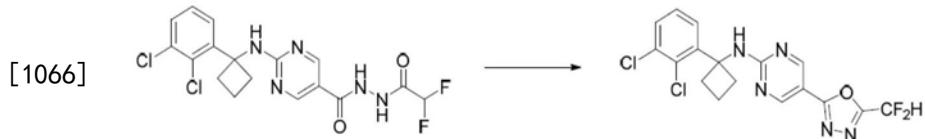
[1062] [步骤6]2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1064] 将2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g, 0.710mmol)于二

氯甲烷 (8mL) 中的溶液在室温下与三乙胺 (0.148mL, 1.065mmol) 及 2,2-二氟乙酸酐 (0.088mL, 0.710mmol) 混合。将反应混合物在相同温度下搅拌2hr，并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱；二氯甲烷/甲醇=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.250g, 81.9%)。

[1065] [步骤7]化合物1832

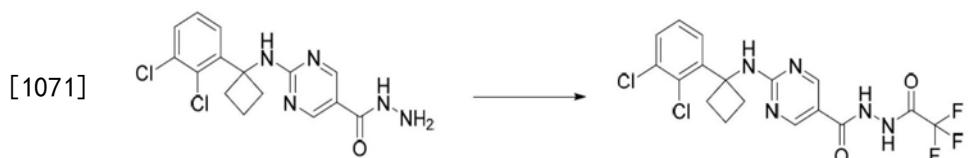


[1067] 将2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.100g, 0.232mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.111g, 0.465mmol)于四氢呋喃 (5mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷 (10mL) 及水 (5mL) , 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后对其进行层析 (SiO_2 , 4g柱；乙酸乙酯/己烷=5%至50%) 以得到呈白色固体的N-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺 (0.062g, 64.7%)。

[1068] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 2H), 7.65 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 0.25H), 6.86 (s, 0.5H), 6.73 (s, 0.5H), 6.64 (s, 1H), 2.90-2.62 (m, 4H), 2.32-2.16 (m, 1H), 1.89 (dtt, $J=11.2, 8.9, 4.4\text{Hz}$, 1H); LRMS (ES) m/z 412.0 (M^++1)。

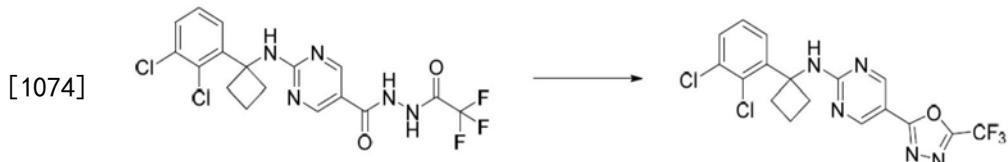
[1069] 实施例59. 化合物1833:N-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1070] [步骤1]2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1072] 将2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.250g, 0.710mmol) 于二氯甲烷 (8mL) 中的溶液在室温下与三乙胺 (0.148mL, 1.065mmol) 及三氟乙酸酐 (0.100mL, 0.710mmol) 混合。将反应混合物于相同温度下搅拌2hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱；二氯甲烷/甲醇=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.302g, 94.9%)。

[1073] [步骤2]化合物1833



[1075] 将2-((1-(2,3-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.223mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.106g,0.446mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(10mL)及水(5mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2,3-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.054g,58.7%)。

[1076] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.83 (d, J=15.1Hz, 2H), 7.64 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.33 (dt, J=8.6, 4.3Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.33-2.16 (m, 1H), 1.90 (ddq, J=15.7, 9.0, 4.4Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 430.0 (M⁺+1)。

[1077] 实施例60. 化合物1834:N-(1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1078] [步骤1]1-(3,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈



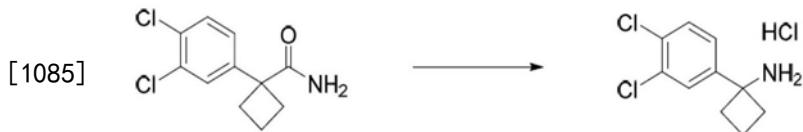
[1080] 在0℃下向2-(3,4-二氯苯基)乙腈(5.581g,29.999mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,3.000g,74.997mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(3.059mL,29.999mmol)处理,且再搅拌21hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈无色液体的1-(3,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(3.864g,57.0%)。

[1081] [步骤2]1-(3,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺



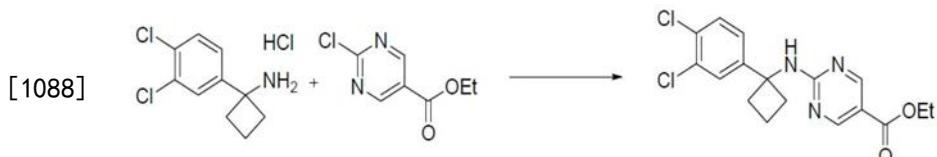
[1083] 将在室温下制备的1-(3,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(3.864g,17.091mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液,1.424mL,4.273mmol)、过氧化氢(30.00%,5.814g,51.273mmol)及四丁基溴化铵(0.055g,0.171mmol)于甲醇(100mL)中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(3,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.332g,55.9%)。

[1084] [步骤3]1- (3,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



[1086] 将在室温下制备的1- (3,4-二氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (2.332g, 9.551mmol)、次氯酸钠 (8.51%, 11.696g, 13.371mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 8.914mL, 26.742mmol) 于1-丁醇 (25mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。向浓缩物添加氯化氢 (1.00M于乙酸乙酯中, 14.326mL, 14.326mmol) 并用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈浅黄色固体的1- (3,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (1.116g, 46.3%)。

[1087] [步骤4]2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



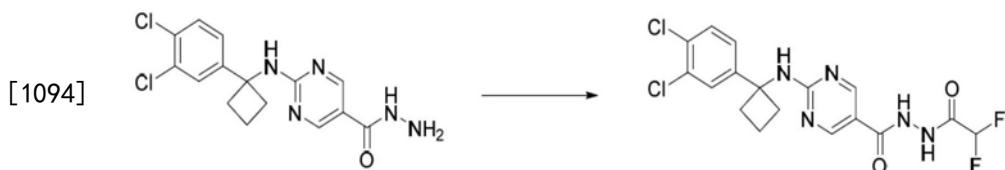
[1089] 将1- (3,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (1.000g, 3.959mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.813g, 4.355mmol) 及N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (1.729mL, 9.899mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在90℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (1.153g, 79.5%)。

[1090] [步骤5]2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



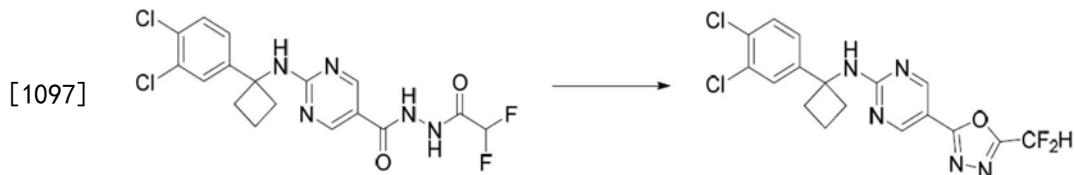
[1092] 将2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (1.153g, 3.148mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 3.952mL, 62.964mmol) 于乙醇 (20mL) 中的溶液在120℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 1.108g, 99.9%, 浅黄色固体)。

[1093] [步骤6]2- ((1- (3,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1095] 将2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g,0.710mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与三乙胺(0.148mL,1.065mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.088mL,0.710mmol)混合。将反应混合物于相同温度下搅拌2hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.205g,67.1%)。

[1096] [步骤7]化合物1834

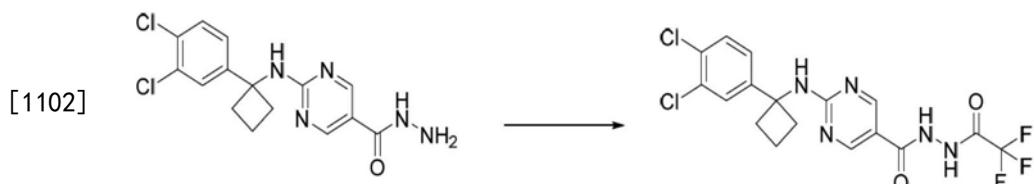


[1098] 将2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.232mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.111g,0.465mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(10mL)及水(5mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.078g,81.4%)。

[1099] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 88.92(br,2H),7.60(d, $J=2.1\text{Hz}$,1H),7.40(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.34(dd, $J=8.4,2.2\text{Hz}$,1H),7.02(s,0.25H),6.90(s,0.5H),6.77(s,0.25H),6.30(br,1H),2.77-2.66(m,2H),2.61-2.49(m,2H),2.27-2.18(m,1H),2.06-1.95(m,1H);LRMS(ES) m/z 411.9(M^++1)。

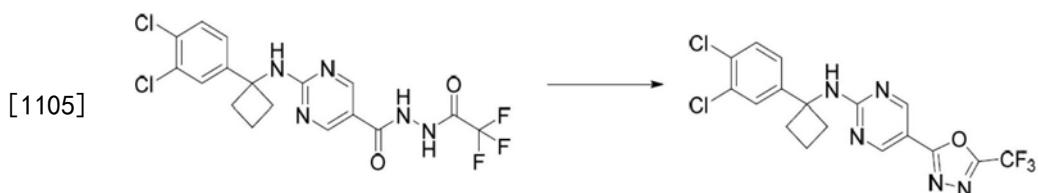
[1100] 实施例61.化合物1835:N-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1101] [步骤1]2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1103] 将2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g,0.710mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与三乙胺(0.148mL,1.065mmol)及三氟乙酸酐(0.100mL,0.710mmol)混合。将反应混合物在相同温度下搅拌2hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.315g,99.0%)。

[1104] [步骤2]化合物1835



[1106] 将2-((1-(3,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.223mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.106g, 0.446mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(10mL)及水(5mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(3,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.082g, 85.4%)。

[1107] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.90 (d, $J=27.7\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.40 (br, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 429.9 (M^++1)。

[1108] 实施例62. 化合物1836:N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1109] [步骤1]1-(2,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈



[1111] 在0℃下向2-(2,4-二氯苯基)乙腈(5.581g, 29.999mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%, 3.000g, 74.997mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷(3.059mL, 29.999mmol)处理, 且再搅拌21hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(1.918g, 28.3%)。

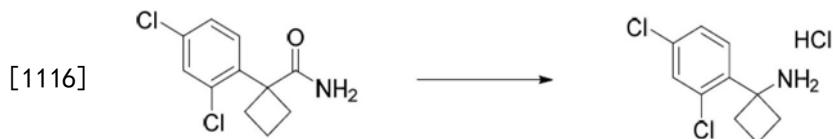
[1112] [步骤2]1-(2,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[1114] 将在室温下制备的1-(2,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(1.918g, 8.482mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液, 0.707mL, 2.121mmol)、过氧化氢(30.00%, 2.885g, 25.446mmol)及四丁基溴化铵(0.027g, 0.085mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,4-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.764g,

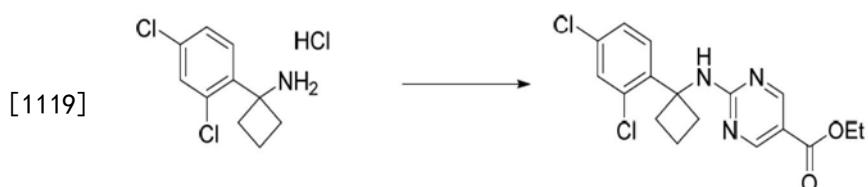
36.9%）。

[1115] [步骤3]1- (2,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



[1117] 将在室温下制备的1- (2,4-二氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (0.764g, 3.130mmol)、次氯酸钠 (8.51%, 3.833g, 4.381mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 2.921mL, 8.763mmol) 于1-丁醇 (25mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。向浓缩物添加氯化氢 (1.00M于乙酸乙酯中, 4.694mL, 4.694mmol) 并用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (2,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.496g, 62.8%)。

[1118] [步骤4]2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



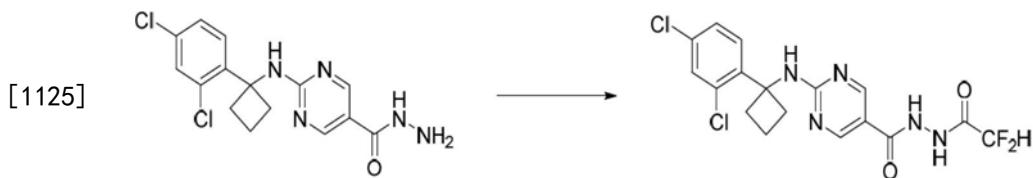
[1120] 将1- (2,4-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.496g, 1.964mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.403g, 2.160mmol) 及N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.858mL, 4.910mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在90℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.663g, 92.2%)。

[1121] [步骤5]2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



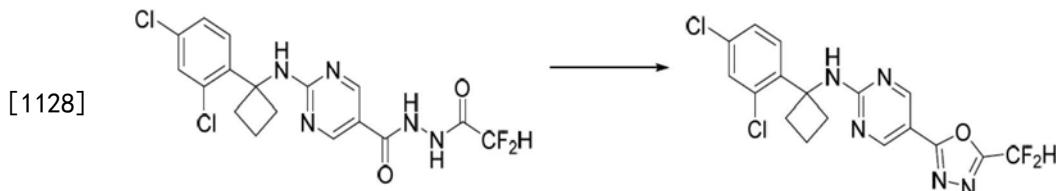
[1123] 将2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.660g, 1.802mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 2.262mL, 36.042mmol) 于乙醇 (15mL) 中的溶液在120℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.437g, 68.8%, 白色固体)。

[1124] [步骤6]2- ((1- (2,4-二氯苯基) 环丁基) 氨基) -N’- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1126] 将2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.236g, 0.670mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与三乙胺(0.140mL, 1.005mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.083mL, 0.670mmol)混合。将反应混合物在相同温度下搅拌2hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 二氯甲烷/甲醇=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.175g, 60.7%)。

[1127] [步骤7]化合物1836

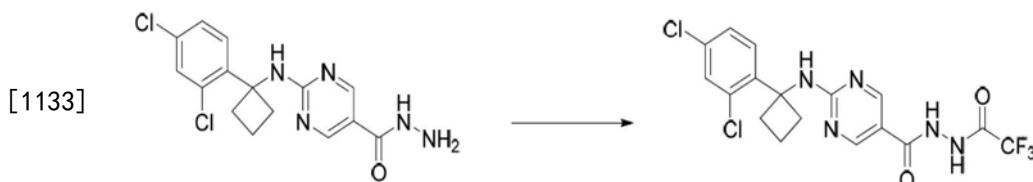


[1129] 将2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g, 0.256mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.122g, 0.511mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(20mL)及水(10mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.096g, 91.1%)。

[1130] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, J=14.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=2.1Hz, 2H), 7.24 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.64 (br, 1H), 2.90-2.64 (m, 4H), 2.34-2.15 (m, 1H), 1.92 (dtt, J=11.3, 9.1, 4.6Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 412.0 (M⁺+1)。

[1131] 实施例63. 化合物1837:N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1132] [步骤1]2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N’-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1134] 将2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.236g, 0.670mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与三乙胺(0.140mL, 1.005mmol)及三氟乙酸酐(0.095mL, 0.670mmol)混合。将反应混合物在相同温度下搅拌2hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓

缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g,49.9%)。

[1135] [步骤2]化合物1837

[1136] 将2-((1-(2,4-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.223mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.106g,0.446mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(20mL)及水(10mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2,4-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.075g,78.1%)。

[1137] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) 88.86(d, $J=16.4\text{Hz}$,2H),7.31(d, $J=2.1\text{Hz}$,1H),7.24(dd, $J=8.4,2.2\text{Hz}$,1H),6.70(br,1H),2.82(ddd, $J=17.3,9.8,5.4\text{Hz}$,2H),2.77-2.60(m,2H),2.31-2.22(m,1H),1.92(dtt, $J=11.3,9.1,4.6\text{Hz}$,1H);LRMS(ES) m/z 429.9(M^++1)。

[1138] 实施例64.化合物1838:N-(1-(2,6-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1139] [步骤1]1-(2,6-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈



[1141] 在0℃下向2-(2,6-二氯苯基)乙腈(5.581g,29.999mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,3.000g,74.997mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(3.059mL,29.999mmol)处理,且再搅拌21hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,6-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(2.174g,32.0%)。

[1142] [步骤2]1-(2,6-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[1144] 将在室温下制备的1-(2,6-二氯苯基)环丁烷-1-甲腈(2.174g,9.614mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液,0.801mL,2.404mmol)、过氧化氢(30.00%,3.270g,28.843mmol)及四丁基溴化铵(0.031g,0.096mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,6-二氯苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.603g,

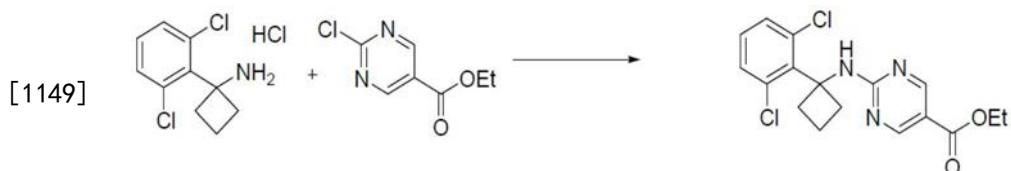
25.7%）。

[1145] [步骤3]1- (2,6-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



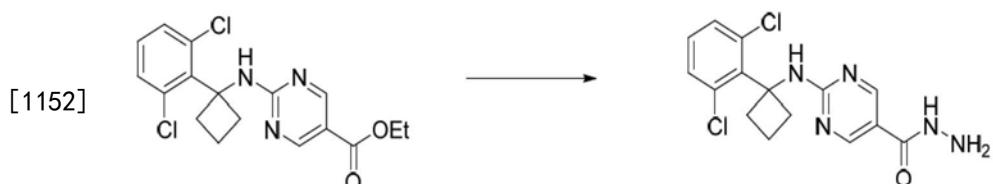
[1147] 将在室温下制备的1- (2,6-二氯苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (0.603g, 2.470mmol)、次氯酸钠 (8.51%, 3.025g, 3.458mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 2.305mL, 6.916mmol) 于1-丁醇 (25mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。向浓缩物添加氯化氢 (1.00M于乙酸乙酯中, 3.705mL, 3.705mmol) 并用乙酸乙酯 (20mL) 稀释并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (2,6-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.359g, 57.5%)。

[1148] [步骤4]2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[1150] 将1- (2,6-二氯苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.359g, 1.421mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.292g, 1.564mmol) 及N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.621mL, 3.554mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在90℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.506g, 97.2%)。

[1151] [步骤5]2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



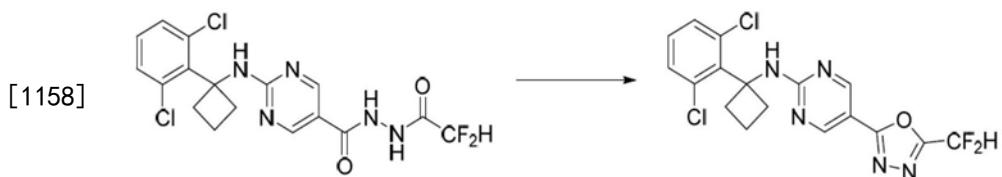
[1153] 将2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.505g, 1.379mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 1.731mL, 27.578mmol) 于乙醇 (15mL) 中的溶液在120℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.382g, 78.7%, 白色固体)。

[1154] [步骤6]2- ((1- (2,6-二氯苯基) 环丁基) 氨基) -N’- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1156] 将2-((1-(2,6-二氯苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.381g,1.082mmol)于二氯甲烷(8mL)中的溶液在室温下与三乙胺(0.226mL,1.623mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.134mL,1.082mmol)混合。将反应混合物在相同温度下搅拌2hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,6-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.038g,8.2%)。

[1157] [步骤7]化合物1838



[1159] 将2-((1-(2,6-二氯苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.038g,0.088mmol)及伯吉斯试剂(0.042g,0.177mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所得化合物添加至二氯甲烷(20mL)及水(10mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2,6-二氯苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.028g,76.9%)。

[1160] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) 88.91(s,2H),7.29-7.24(m,1H),7.05(dd,J=8.3,7.7Hz,1H),7.02(s,0.25H),6.89(s,0.5H),6.78(br,1H),6.76(s,0.25H),3.01(qt,J=8.9,3.2Hz,2H),2.93-2.82(m,2H),2.26(ddt,J=18.7,8.0,5.4Hz,1H),1.88(ddd,J=17.8,8.9,5.3Hz,1H);LRMS(ES)m/z 411.9(M⁺+1)。

[1161] 实施例65:化合物1913,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1162] [步骤1]1-(吡啶-3-基)环丁烷-1-甲腈



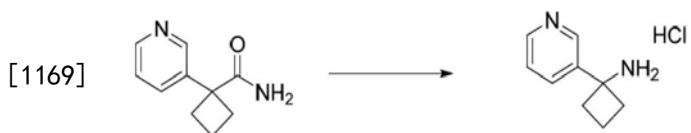
[1164] 在0℃下向2-(吡啶-3-基)乙腈(8.000g,67.716mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,6.771g,169.291mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌1hr,在室温下用1,3-二溴丙烷(13.671g,67.716mmol)处理,且再搅拌6hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(吡啶-3-基)环丁烷-1-甲腈(6.200g,57.9%)。

[1165] [步骤2]1- (吡啶-3-基) 环丁烷-1-甲酰胺



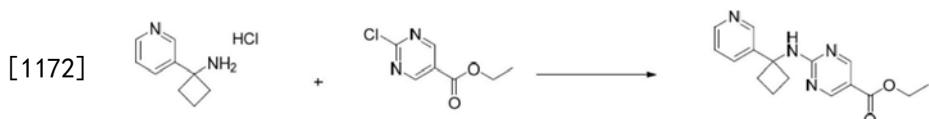
[1167] 将1- (吡啶-3-基) 环丁烷-1-甲腈(6.800g, 42.984mmol)、四正丁基溴化铵(1.386g, 4.298mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液, 42.984mL, 128.951mmol)及过氧化氢(30.00%溶液, 10.083mL, 128.951mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在室温下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1- (吡啶-3-基) 环丁烷-1-甲酰胺, 5.900g, 77.9%, 无色油)。

[1168] [步骤3]1- (吡啶-3-基) 环丁-1-胺盐酸盐



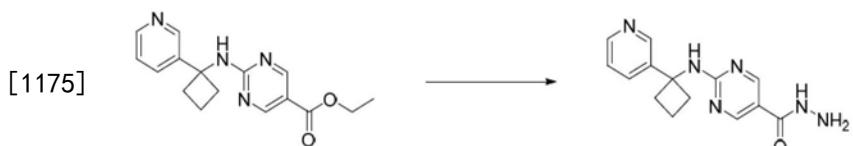
[1170] 将1- (吡啶-3-基) 环丁烷-1-甲酰胺(5.900g, 33.481mmol)、氢氧化钠(4.017g, 100.443mmol)及次氯酸钠(3.738g, 50.221mmol)于第三丁醇(30mL)中的溶液在室温下搅拌6hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(20mL)稀释浓缩物, 然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液, 50.221mL, 50.221mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈黄色固体的1- (吡啶-3-基) 环丁-1-胺盐酸盐(3.500g, 56.6%)。

[1171] [步骤4]2- ((1- (吡啶-3-基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[1173] 将1- (吡啶-3-基) 环丁-1-胺盐酸盐(0.180g, 0.975mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.200g, 1.072mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.424mL, 2.437mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在90°C下搅拌8hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2- ((1- (吡啶-3-基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.260g, 89.4%)。

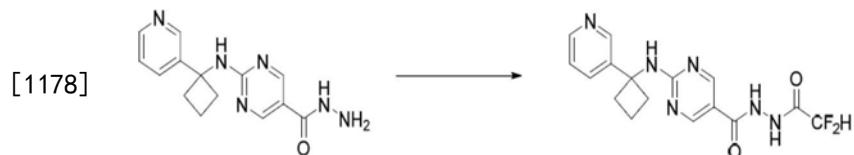
[1174] [步骤5]2- ((1- (吡啶-3-基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酸酐



[1176] 将2- ((1- (吡啶-3-基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.260g, 0.871mmol)及一水合肼(0.424mL, 8.715mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120°C下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠

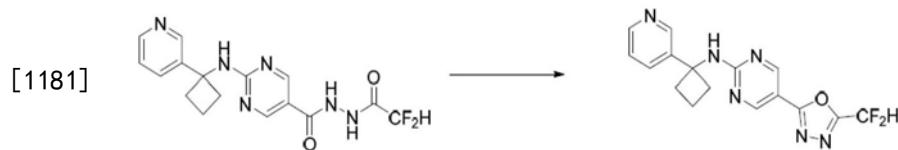
水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(吡啶-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.250g,100.9%,白色固体)。

[1177] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1179] 将在室温下制备的2-((1-(吡啶-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.320g,1.125mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.140mL,1.125mmol)及三乙胺(0.235mL,1.688mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.265g,65.0%)。

[1180] [步骤7]化合物1913

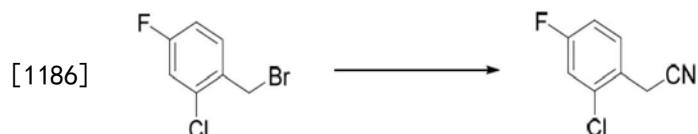


[1182] 将N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(吡啶-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.256g,0.707mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.337g,1.413mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色油的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(吡啶-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.140g,57.5%)。

[1183] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)8.90~8.82(m,2H),8.82(dd,J=2.4,0.8Hz,1H),8.49(dd,J=4.8,1.6Hz,1H),7.89~7.86(m,1H),7.31~7.28(m,1H),7.03(s,0.25H),6.90(s,0.5H),6.77(s,0.25H),6.95(s,1H),2.82~2.75(m,2H),2.66~2.58(m,2H),2.27~2.19(m,1H),2.07~2.01(m,1H);LRMS(ES)m/z 345.3(M⁺+1)。

[1184] 实施例66.化合物1959:N-(1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1185] [步骤1]2-(2-氯-4-氟苯基)乙腈



[1187] 将在室温下制备的1-(溴甲基)-2-氯-4-氟苯(10.000g,44.749mmol)、氰化钾(8.739g,134.246mmol)及四丁基溴化铵(1.443g,4.475mmol)于二氯甲烷(60mL)/水(60mL)中的溶液在相同温度下搅拌4hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱

色谱(SiO_2 , 120g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-(2-氯-4-氟苯基)乙腈(6.830g, 90.0%)。

[1188] [步骤2]1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲腈



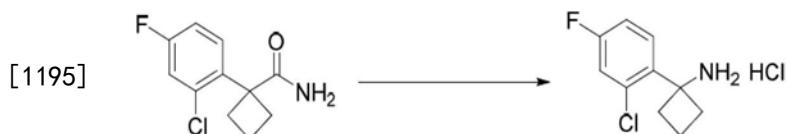
[1190] 将2-(2-氯-4-氟苯基)乙腈(5.000g, 29.485mmol)及氢化钠(60.00%, 2.948g, 73.712mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液在0°C下搅拌30min, 并与1,3-二溴丙烷(3.006mL, 29.485mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 80g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(1.629g, 26.4%)。

[1191] [步骤3]1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[1193] 将1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(1.629g, 7.770mmol)、氢氧化钠(3.00M水溶液, 1.295mL, 3.885mmol)、过氧化氢(30.00%, 2.643g, 23.310mmol)及四丁基溴化铵(0.050g, 0.155mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在室温下搅拌20hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.982g, 55.5%)。

[1194] [步骤4]1-(2-氯-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



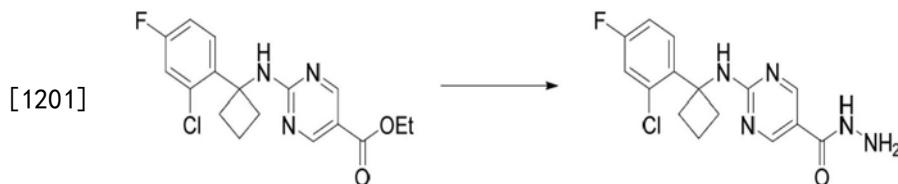
[1196] 将1-(2-氯-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.982g, 4.313mmol)、次氯酸钠(8.51%, 5.282g, 6.039mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 4.026mL, 12.078mmol)于1-丁醇(15mL)中的溶液在室温下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用盐酸(1.0M于乙酸乙酯中的溶液, 6.47mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌30min。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1-(2-氯-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.620g, 60.9%)。

[1197] [步骤5]2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



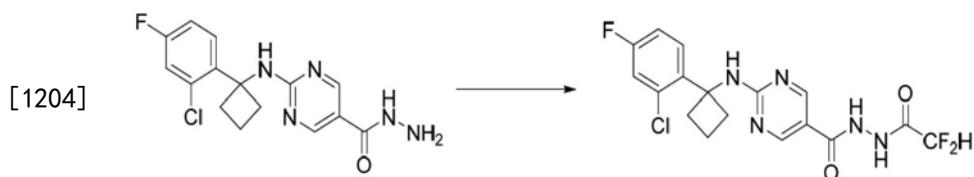
[1199] 将在室温下制备的1-(2-氯-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.600g, 2.541mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.522g, 2.795mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.107mL, 6.353mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 25g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.832g, 93.6%)。

[1200] [步骤6]2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



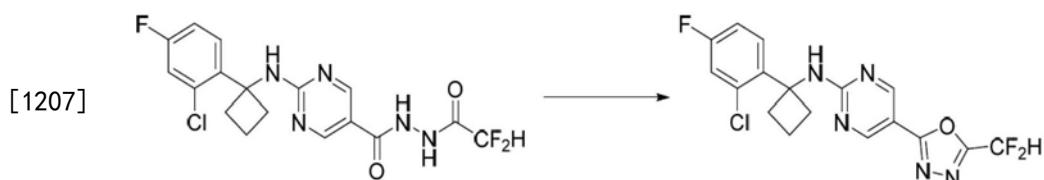
[1202] 将2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.600g, 1.715mmol)及肼(50.00%水溶液, 2.153mL, 34.306mmol)于乙醇(5mL)中的溶液在120℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使使用(2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.504g, 87.5%, 白色固体)。

[1203] [步骤7]2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1205] 将2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g, 0.745mmol)、三乙胺(0.208mL, 1.489mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.102mL, 0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(5mL)及水(5mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.210g, 84.0%)。

[1206] [步骤8]化合物1959



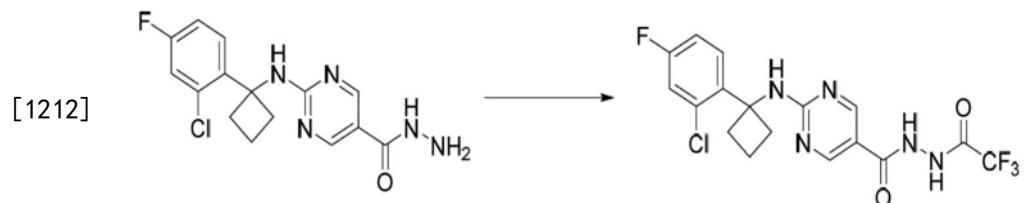
[1208] 将2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.363mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.173g, 0.725mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(5mL)及水(5mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)将其纯化并

浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (2-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 嘧啶-2-胺 (0.032g, 22.3%)。

[1209] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 7.47 (dd, $J=9.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.7, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.64 (br, 1H), 2.82 (dt, $J=19.5, 8.7\text{Hz}$, 3H), 2.76-2.68 (m, 3H), 2.34-2.17 (m, 2H), 1.99-1.86 (m, 2H). ; LRMS (ES) m/z 396.0 (M^++1)。

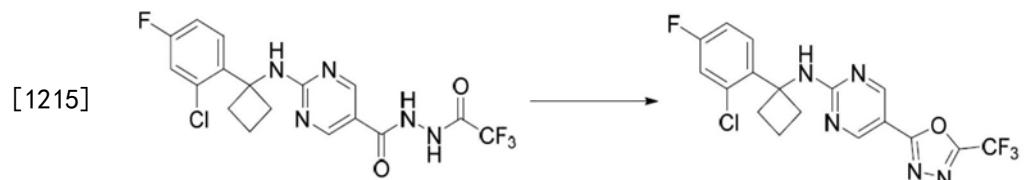
[1210] 实施例67. 化合物1960:N- (1- (2-氯-4-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[1211] [步骤1]2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1213] 将2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g,0.745mmol)、三乙胺(0.208mL,1.489mmol)及三氟乙酸酐(0.116mL,0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌1hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(5mL)及水(5mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至15%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.208g,64.7%)。

[1214] 「步骤2」化合物1960

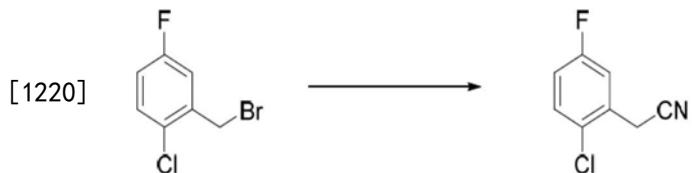


[1216] 将2-((1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g,0.347mmol)及1-甲氨基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.166g,0.695mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷(5mL)与水(5mL)之间分配残余物,且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2-氯-4-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.094g,65.4%)。

[1217] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 2H), 7.46 (dt, $J=10.4, 5.2\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J=8.7, 5.2\text{Hz}$, 1H), 6.90 (ddd, $J=8.7, 7.6, 3.1\text{Hz}$, 1H), 6.68 (br, 1H), 2.83 (ddd, $J=17.1, 9.7, 5.3\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H). ; LRMS (ES) m/z 413.8 (M^++1)。

[1218] 实施例68. 化合物1961:N- (1- (2-氯-5-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[1219] [步骤1]2-(2-氯-5-氟苯基)乙腈



[1221] 将在室温下制备的2-(溴甲基)-1-氯-4-氟苯(10.000g, 44.749mmol)、氰化钾(8.739g, 134.246mmol)及四丁基溴化铵(1.443g, 4.475mmol)于二氯甲烷(60mL)/水(60mL)中的溶液在相同温度下搅拌4hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 120g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-(2-氯-5-氟苯基)乙腈(7.120g, 93.8%)。

[1222] [步骤2] 1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[1224] 将2-(2-氯-5-氟苯基)乙腈(5.000g,29.485mmol)及氢化钠(60.00%,2.948g,73.712mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液在0℃下搅拌30min,并与1,3-二溴丙烷(3.006mL,29.485mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,80g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.271g,36.7%)。

[1225] [步骤3] 1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



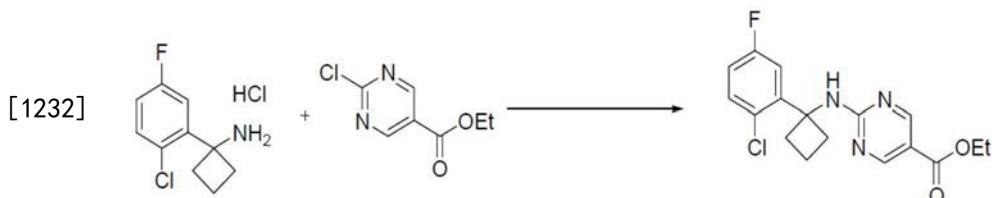
[1227] 将1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.271g,10.832mmol)、氢氧化钠(3.00M水溶液,1.805mL,5.416mmol)、过氧化氢(30.00%,3.685g,32.497mmol)及四丁基溴化铵(0.070g,0.217mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在室温下搅拌20hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.444g,58.6%)。

[1228] [步骤4]1-(2-氯-5-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



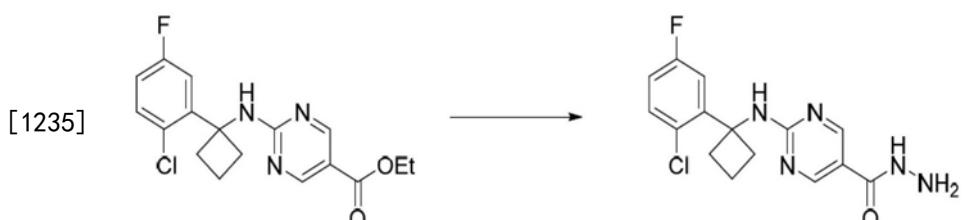
[1230] 将在室温下制备的1-(2-氯-5-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(1.444g, 6.343mmol)、次氯酸钠(8.51%, 7.768g, 8.880mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 5.920mL, 17.760mmol)于1-丁醇(15mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用盐酸(1.0M于乙酸乙酯中的溶液, 9.514mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(2-氯-5-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.573g, 38.3%)。

[1231] [步骤5]2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



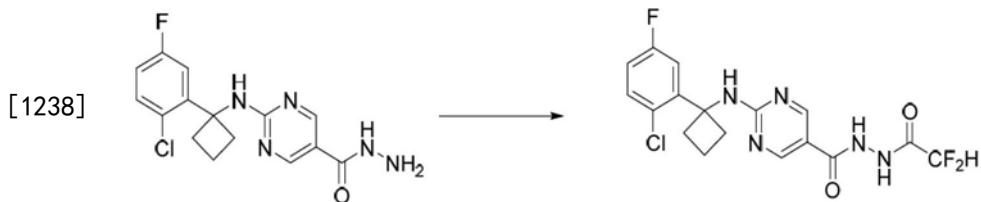
[1233] 将在室温下制备的1-(2-氯-5-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.600g, 2.541mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.522g, 2.795mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.107mL, 6.353mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 25g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.747g, 84.0%)。

[1234] [步骤6]2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



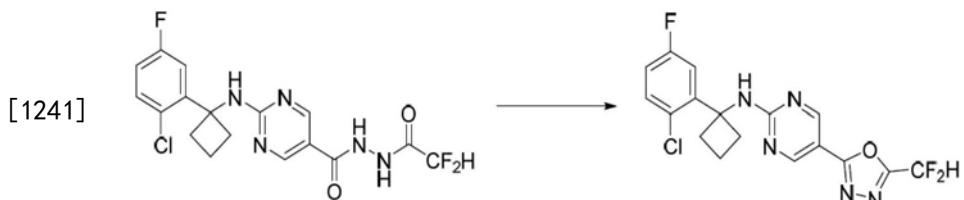
[1236] 将2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.600g, 1.715mmol)及肼(50.00%水溶液, 2.153mL, 34.306mmol)于乙醇(5mL)中的溶液在120℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使使用(2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.530g, 92.0%, 白色固体)。

[1237] [步骤7]2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1239] 将在室温下制备的2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g, 0.745mmol)、三乙胺(0.208mL, 1.489mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.102mL, 0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(5mL)及水(5mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至20%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.195g, 63.3%)。

[1240] [步骤8]化合物1961

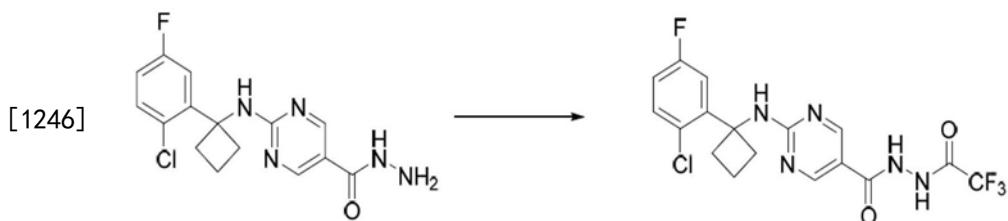


[1242] 将2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.363mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.173g, 0.725mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷(5mL)及水(5mL),且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.064g, 44.6%)。

[1243] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, J=14.4Hz, 2H), 7.72 (dd, J=8.7, 6.2Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.98 (ddd, J=8.7, 7.9, 2.7Hz, 1H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.63 (br, 1H), 2.82 (ddd, J=16.4, 9.3, 5.1Hz, 2H), 2.77-2.66 (m, 2H), 2.26 (dp, J=11.1, 8.5Hz, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396.0 (M⁺+1)。

[1244] 实施例69.化合物1962:N-(1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

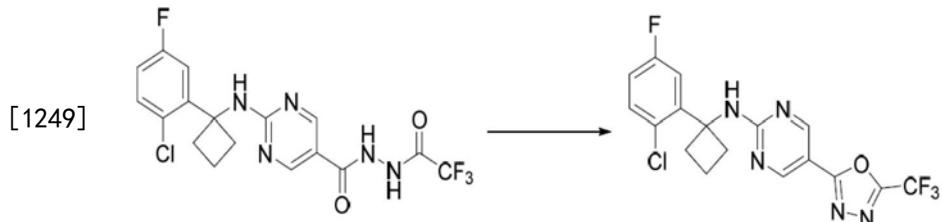
[1245] [步骤1]2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1247] 将在室温下制备的2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼

(0.250g, 0.745mmol)、三乙胺 (0.208mL, 1.489mmol) 及三氟乙酸酐 (0.116mL, 0.819mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液在相同温度下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷 (5mL) 及水 (5mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 二氯甲烷/甲醇=0%至20%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.258g, 80.3%)。

[1248] [步骤2]化合物1962



[1250] 将2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.250g, 0.579mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.276g, 1.158mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将所获得化合物添加至二氯甲烷 (5mL) 及水 (5mL), 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-氯-5-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.196g, 78.4%)。

[1251] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 2H), 7.72 (dd, $J=8.7, 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=8.4, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (ddd, $J=8.7, 7.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.66 (br, 1H), 2.83 (ddd, $J=17.3, 9.8, 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.26 (dp, $J=11.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 1.93 (dtt, $J=11.2, 9.0, 4.5\text{Hz}$, 1H). ; LRMS (ES) m/z 413.8 (M^++1)。

[1252] 实施例70. 化合物1963:N-(1-(5-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1253] [步骤1]2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈



[1255] 将在室温下制备的2-(溴甲基)-4-氯-1-氟苯 (5.000g, 22.371mmol)、氯化钾 (4.369g, 67.114mmol) 及四丁基溴化铵 (0.721g, 2.237mmol) 于二氯甲烷 (30mL) / 水 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌4hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 80g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈无色液体的2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈 (3.440g, 90.7%)。

[1256] [步骤2]1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[1258] 将2-(5-氯-2-氟苯基)乙腈(5.000g, 29.485mmol)及氢化钠(60.00%, 2.948g, 73.712mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液在0℃下搅拌30min, 并与1,3-二溴丙烷(3.006mL, 29.485mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 80g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(3.543g, 57.3%)。

[1259] [步骤3]1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



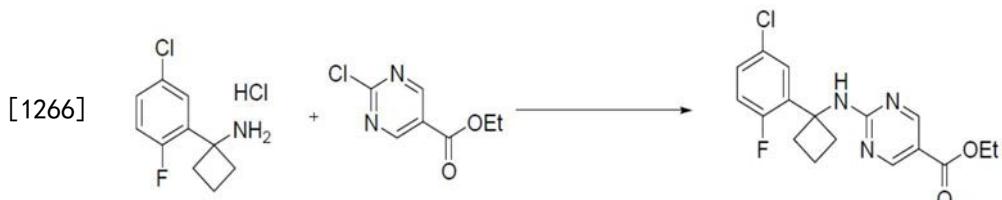
[1261] 将在室温下制备的1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(3.543g, 16.900mmol)、氢氧化钠(3.00M水溶液, 2.817mL, 8.450mmol)、过氧化氢(30.00%, 5.748g, 50.699mmol)及四丁基溴化铵(0.109g, 0.338mmol)于甲醇(50mL)中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.480g, 64.5%)。

[1262] [步骤4]1-(5-氯-2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



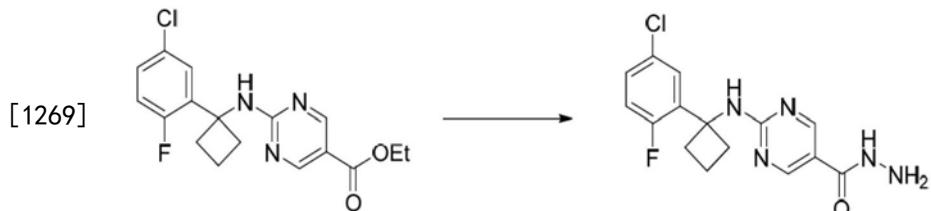
[1264] 将在室温下制备的1-(5-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.480g, 10.893mmol)、次氯酸钠(8.51%, 13.340g, 15.251mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 10.167mL, 30.502mmol)于1-丁醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用盐酸(1.0M于乙酸乙酯中的溶液, 16.34mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌30min。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1-(5-氯-2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.336g, 51.9%)。

[1265] [步骤5]2-((1-(5-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



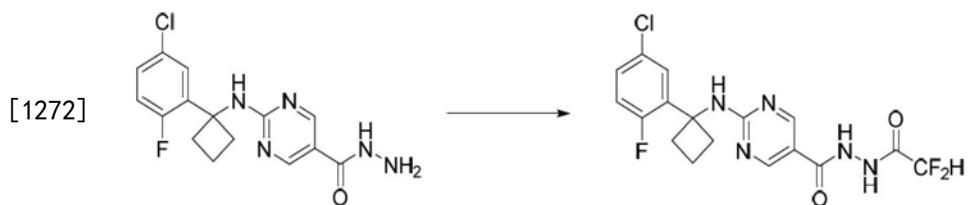
[1267] 将在室温下制备的1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.600g, 2.541mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.522g, 2.795mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.107mL, 6.353mmol) 于1, 4-二噁烷 (4mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 25g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至60%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.742g, 83.5%)。

[1268] [步骤6]2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



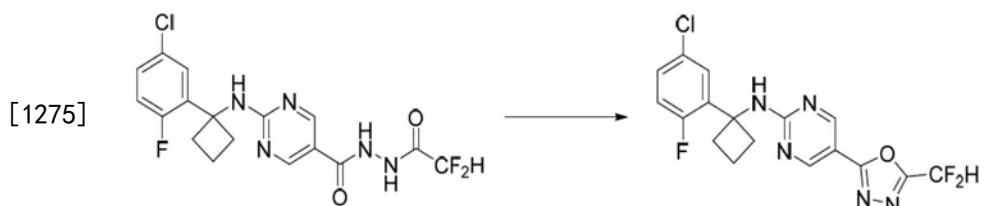
[1270] 将2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.600g, 1.715mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 2.153mL, 34.306mmol) 于乙醇 (5mL) 中的溶液在120℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使使用 (2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.521g, 90.5%, 白色固体)。

[1271] [步骤7]2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1273] 将在室温下制备的2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.250g, 0.745mmol)、三乙胺 (0.208mL, 1.489mmol) 及2,2-二氟乙酸酐 (0.102mL, 0.819mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷 (5mL) 与水 (5mL) 之间分配所得化合物, 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 二氯甲烷/甲醇=0%至20%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.225g, 73.0%)。

[1274] [步骤8]化合物1963



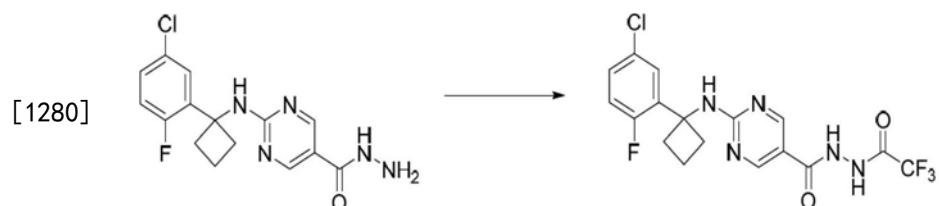
[1276] 将2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.363mmol) 及1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.173g, 0.725mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至

室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷 (5mL) 与水 (5mL) 之间分配残余物,且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.093g, 64.8%)。

[1277] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 88.90 (s, 2H), 7.62 (dd, $J=6.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.18 (ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.94 (dd, $J=10.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.44 (br, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.22 (tt, $J=8.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.80 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396.0 (M^++1)。

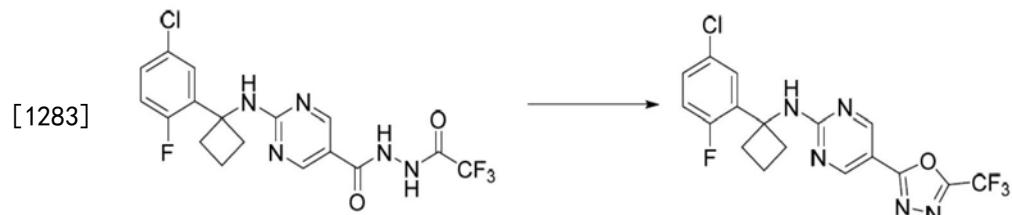
[1278] 实施例71. 化合物1964:N- (1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[1279] [步骤1]2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼



[1281] 将2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.250g, 0.745mmol)、三乙胺 (0.208mL, 1.489mmol) 及三氟乙酸酐 (0.116mL, 0.819mmol) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液在室温下搅拌1hr, 并在减压下浓缩。在二氯甲烷 (5mL) 与水 (5mL) 之间分配浓缩物, 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 二氯甲烷/甲醇=0%至20%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.265g, 82.4%)。

[1282] [步骤2]化合物1964



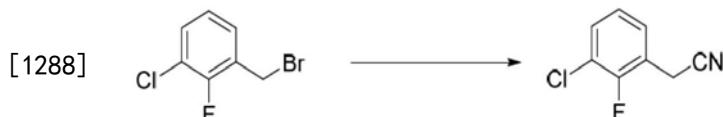
[1284] 将2- ((1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) 氨基) -N' - (2,2,2-三氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.347mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.166g, 0.695mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷 (5mL) 与水 (5mL) 之间分配浓缩物, 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (5-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.063g, 43.8%)。

[1285] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 88.90 (s, 2H), 7.61 (dd, $J=6.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.19 (ddd, $J=8.7, 4.3, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.94 (dd, $J=10.6, 8.7\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.44 (br, 1H), 2.86-2.70 (m, 2H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.22 (tt, $J=8.8, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.07-1.80 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 396.0 (M^++1)。

8.7, 4.3, 2.7Hz, 1H) , 6.94 (dd, $J=10.6, 8.7\text{Hz}$, 1H) , 6.48 (br, 1H) , 2.85-2.72 (m, 2H) , 2.68-2.57 (m, 2H) , 2.30-2.14 (m, 1H) , 2.04-1.91 (m, 1H) ; LRMS (ES) m/z 413.8 (M^++1)。

[1286] 实施例72. 化合物1965:N- (1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺

[1287] [步骤1]2- (3-氯-2-氟苯基) 乙腈



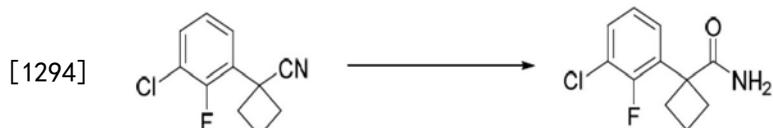
[1289] 将在室温下制备的1- (溴甲基) -3-氯-2-氟苯 (5.000g, 22.371mmol) 、氰化钾 (4.369g, 67.114mmol) 及四丁基溴化铵 (0.721g, 2.237mmol) 于二氯甲烷 (30mL) / 水 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌4hr, 并在二氯甲烷与水之间分配。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 80g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 20%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色液体的2- (3-氯-2-氟苯基) 乙腈 (3.047g, 80.3%)。

[1290] [步骤2]1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈



[1292] 将2- (3-氯-2-氟苯基) 乙腈 (5.000g, 29.485mmol) 及氢化钠 (60.00%, 2.948g, 73.712mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中的溶液在0°C下搅拌30min, 并与1,3-二溴丙烷 (3.006mL, 29.485mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 80g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 30%) 纯化并浓缩以得到呈无色液体的1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈 (3.736g, 60.4%)。

[1293] [步骤3]1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



[1295] 将在室温下制备的1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈 (3.736g, 17.820mmol) 、氢氧化钠 (3.00M水溶液, 2.970mL, 8.910mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 6.062g, 53.461mmol) 及四丁基溴化铵 (0.115g, 0.356mmol) 于甲醇 (50mL) 中的溶液在相同温度下搅拌20hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 80%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (2.330g, 57.4%)。

[1296] [步骤4]1- (3-氯-2-氟苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



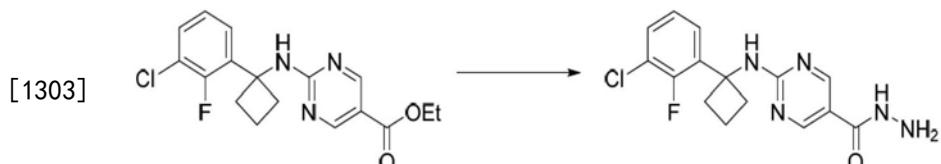
[1298] 将在室温下制备的1-(3-氯-2-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(2.330g, 10.235mmol)、次氯酸钠(8.51%, 12.534g, 14.328mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 9.552mL, 28.657mmol)于1-丁醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用盐酸(1.0M于乙酸乙酯中的溶液, 15.352mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌30min。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(3-氯-2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.510g, 62.5%)。

[1299] [步骤5]2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



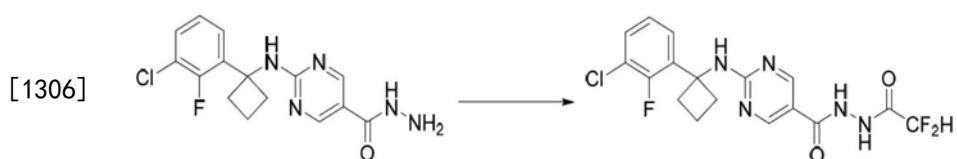
[1301] 将1-(3-氯-2-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.600g, 2.541mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.522g, 2.795mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.107mL, 6.353mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 25g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.811g, 91.2%)。

[1302] [步骤6]2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1304] 将2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.600g, 1.715mmol)及肼(50.00%水溶液, 2.153mL, 34.306mmol)于乙醇(5mL)中的溶液在120℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.522g, 90.6%)。

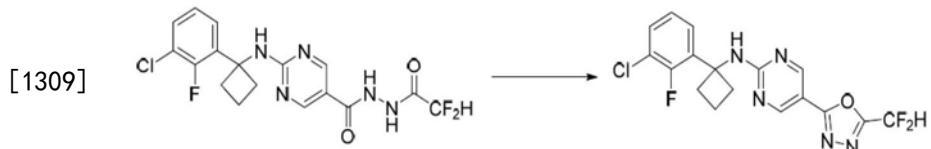
[1305] [步骤7]2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1307] 将2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.250g, 0.745mmol)、三乙胺(0.208mL, 1.489mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.102mL, 0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌1hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷(5mL)与水(5mL)之间分配浓缩物,且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物,随后藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;二氯甲烷/甲醇=0%至15%)将其浓缩物纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.180g, 60.0%)。

啶-5-碳酰肼 (0.268g, 87.0%)。

[1308] [步骤8] 化合物1965

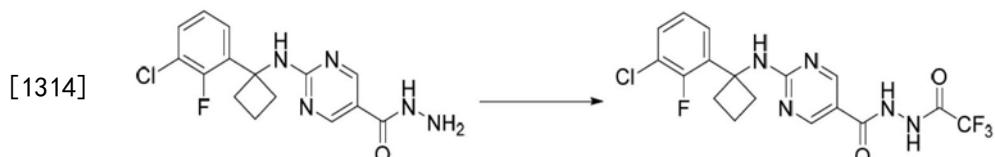


[1310] 将2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.180g, 0.435mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.207g, 0.870mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷(5mL)与水(5mL)之间分配浓缩物, 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺 (0.139g, 80.7%)。

[1311] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.55 (td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.06 (td, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.82 (ddd, J=12.1, 9.1, 7.9Hz, 2H), 2.64 (tdd, J=8.8, 6.5, 3.5Hz, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.97 (dtt, J=11.1, 9.0, 5.4Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 396.0 (M⁺+1)。

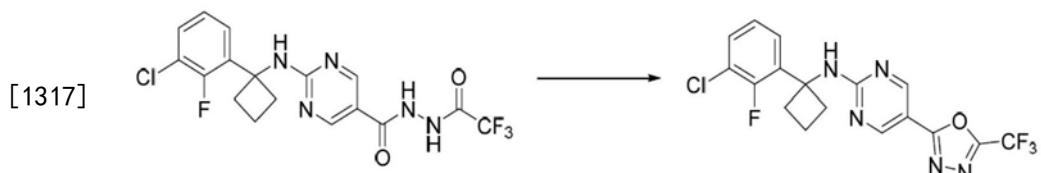
[1312] 实施例73. 化合物1966:N-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1313] [步骤1]2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1315] 将2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.250g, 0.745mmol)、三乙胺 (0.208mL, 1.489mmol) 及三氟乙酸酐 (0.116mL, 0.819mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液在室温下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷(5mL)与水(5mL)之间分配残余物, 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 二氯甲烷/甲醇=0%至15%)将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.281g, 87.4%)。

[1316] [步骤2] 化合物1966



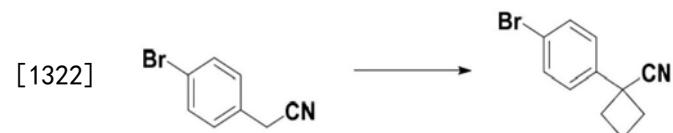
[1318] 将2-((1-(3-氯-2-氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰

肼 (0.150g, 0.347mmol) 及 1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.166g, 0.695mmol) 于四氢呋喃 (3mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。在二氯甲烷 (5mL) 与水 (5mL) 之间分配浓缩物, 且经由塑料滤器过滤以移除固体残余物及水层。在真空中浓缩所得有机层以得到粗产物, 随后藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 将其纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (3- 氯- 2- 氟苯基) 环丁基) - 5- (5- (三氟甲基) - 1,3,4- 噻二唑- 2- 基) 噻啶- 2- 胺 (0.080g, 55.7%)。

[1319] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 7.54 (td, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.07 (td, $J=7.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.51 (br, 1H), 2.82 (ddd, $J=12.1, 9.1, 7.8\text{Hz}$, 2H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 413.8 ($M^{+}+1$)。

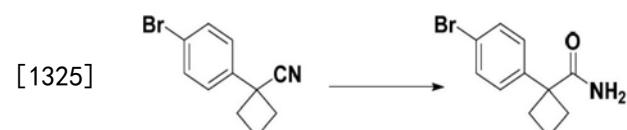
[1320] 实施例74: 化合物2023, 5- (5- (二氟甲基) - 1,3,4- 噻二唑- 2- 基) - N- (1- (4- (1- (氧杂环丁烷- 3- 基) 味啶- 4- 基) 苯基) 环丁基) 噻啶- 2- 胺

[1321] [步骤1] 1- (4- 溴苯基) 环丁烷- 1- 甲腈



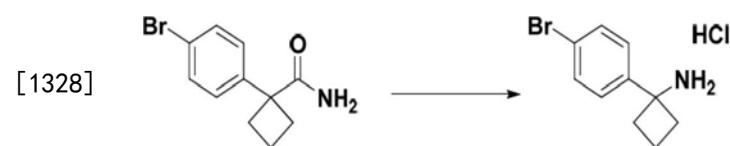
[1323] 将2- (4- 溴苯基) 乙腈 (10.000g, 51.007mmol) 及氢化钠 (60.00%, 4.488g, 112.216mmol) 于N,N- 二甲基甲酰胺 (150mL) 中的溶液在0℃下搅拌30min, 并与1,3- 二溴丙烷 (5.175mL, 51.007mmol) 混合。将反应混合物在相同温度下再搅拌1hr, 在0℃下藉由添加水 (50mL, 30min搅拌) 终止反应, 且在己烷与水之间分配。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 80g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至5%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (4- 溴苯基) 环丁烷- 1- 甲腈 (7.220g, 60.0%)。

[1324] [步骤2] 1- (4- 溴苯基) 环丁烷- 1- 甲酰胺



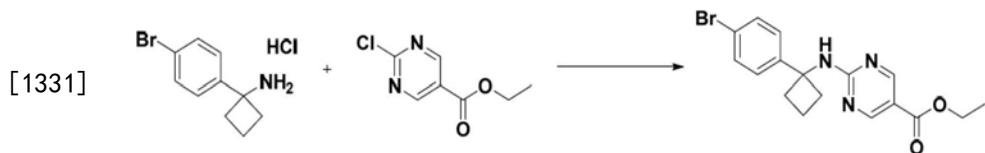
[1326] 将1- (4- 溴苯基) 环丁烷- 1- 甲腈 (7.500g, 31.765mmol) 、氢氧化钠 (25.00%, 1.270g, 7.941mmol) 、过氧化氢 (30.00%, 10.805g, 95.295mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.102g, 0.318mmol) 于甲醇 (150mL) 中的溶液在室温下搅拌17hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。1- (4- 溴苯基) 环丁烷- 1- 甲酰胺不经进一步纯化即使用 (8.120g, 100.6%, 白色固体)。

[1327] [步骤3] 1- (4- 溴苯基) 环丁- 1- 胺盐酸盐



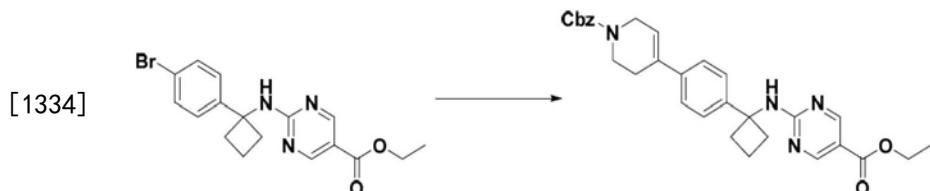
[1329] 将1- (4-溴苯基) 环丁烷-1-甲酰胺(8.120g, 31.952mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 25.101mL, 44.733mmol) 及氢氧化钠(3.00M水溶液, 29.822mL, 89.466mmol) 于1-丁醇(50mL) 中的溶液在室温下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(20mL) 稀释浓缩物, 然后用盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 11.982mL, 47.928mmol) 处理并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (4-溴苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(3.320g, 39.6%)。

[1330] [步骤4]2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



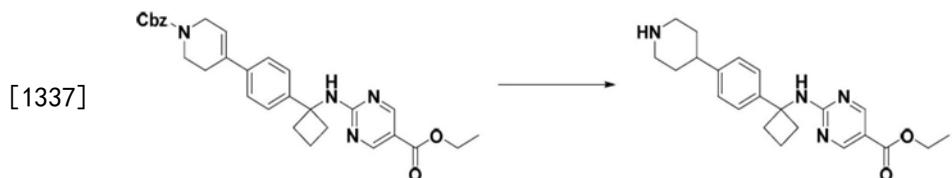
[1332] 1- (4-溴苯基) 环丁-1-胺盐酸盐(3.300g, 12.568mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(2.462g, 13.196mmol) 及N,N-二异丙基乙胺(6.567mL, 37.703mmol) 在室温下于1,4-二噁烷(100mL) 中混合, 然后在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(2.320g, 49.1%)。

[1333] [步骤5]2- ((1- (4- (1- ((苄基氧基) 羰基) -1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



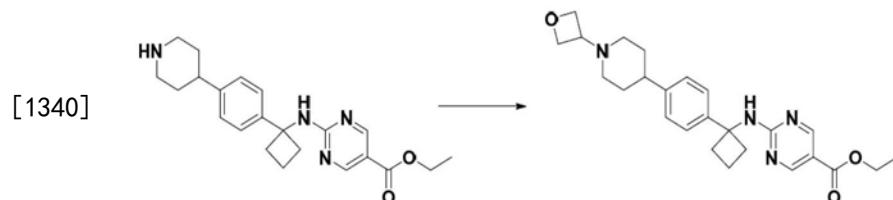
[1335] 2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(1.500g, 3.987mmol)、4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) -3,6-二氢吡啶-1(2H) -甲酸苄酯(1.642g, 4.784mmol)、[1,1'-双(二-第三丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II) (Pd(dtbpf)Cl₂, 0.130g, 0.199mmol) 及碳酸铯(3.897g, 11.960mmol) 于1,4-二噁烷(6mL) /水(2mL) 中在室温下混合, 然后在100℃下在微波下加热20min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至40%) 纯化并浓缩以得到呈褐色固体的2- ((1- (4- (1- ((苄基氧基) 羰基) -1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(1.640g, 80.2%)。

[1336] [步骤6]2- ((1- (4- (哌啶-4-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



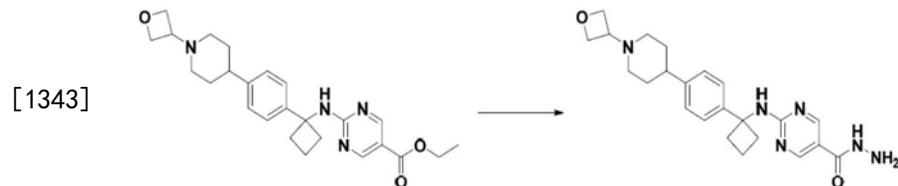
[1338] 在室温下将2-((1-(4-(1-((苄基氨基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.640g,3.199mmol)溶解于甲醇(20mL)/四氢呋喃(10mL)中。将10%-Pd/C(200mg)缓慢添加至溶液,在相同温度下在氢气气球(H₂气球)下搅拌17hr,并在减压下浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,24g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至40%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.710g,58.3%)。

[1339] [步骤7]2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



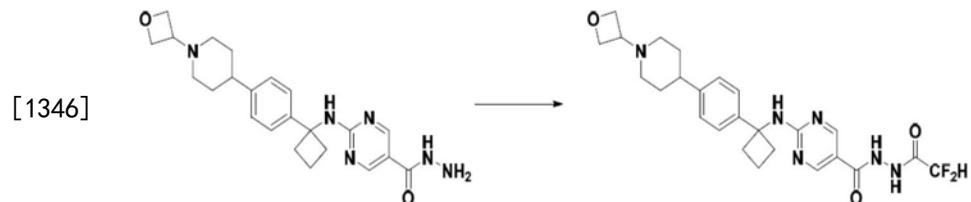
[1341] 将2-((1-(4-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.300g,0.788mmol)、氧杂环丁烷-3-酮(0.085g,1.183mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(0.334g,1.577mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌10min,然后在相同温度下再搅拌17hr。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。用乙醇(5mL)稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.274g,79.6%)。

[1342] [步骤8]2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



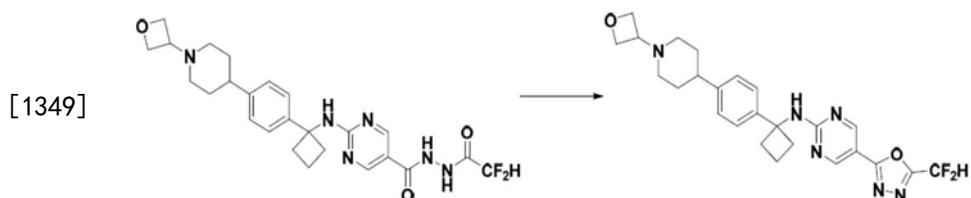
[1344] 2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.276g,0.632mmol)及一水合肼(0.615mL,12.644mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合,然后在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,74.9%)。

[1345] [步骤9]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1347] 2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 0.473mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.088mL, 0.710mmol)及三乙胺(0.132mL, 0.947mmol)在室温下混合于四氢呋喃(10mL)中, 然后在相同温度下搅拌17hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。 N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.100g, 42.2%, 白色固体)。

[1348] [步骤10]化合物2023

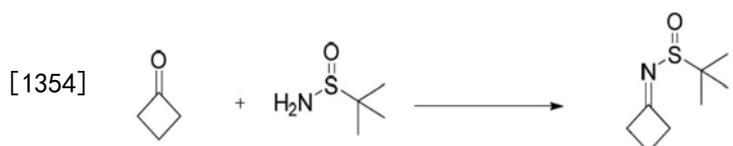


[1350] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.200mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.143g, 0.599mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=60%至100%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.031g, 32.2%)。

[1351] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (brs, 2H), 7.45 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.21 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81-4.70 (m, 4H), 3.64 (brs, 1H), 3.01 (brs, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 3H), 2.23-1.92 (m, 8H); LRMS (ES) m/z 483.3 (M^++1)。

[1352] 实施例75. 化合物2026:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)嘧啶-2-胺

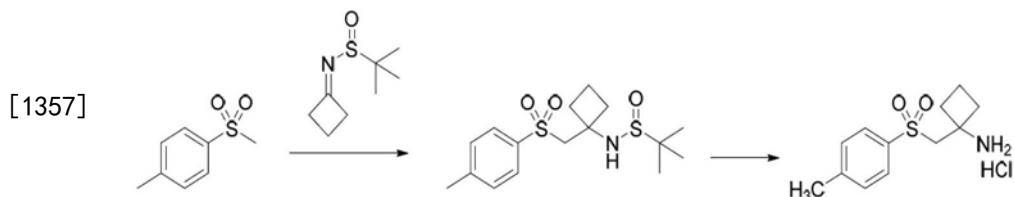
[1353] [步骤1]N-亚环丁基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(N -cyclobutylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide)



[1355] 将在室温下制备的环丁酮(1.613mL, 21.401mmol)、2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.723g, 22.471mmol)及乙醇钛(8.974mL, 42.802mmol)于四氢呋喃(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌3hr。将反应混合物在室温下藉由添加氯化铵(5.00M水溶液, 17.121mL, 85.604mmol, 5min搅拌)终止反应, 经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后, 将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色液体的N-亚环丁基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.648g,

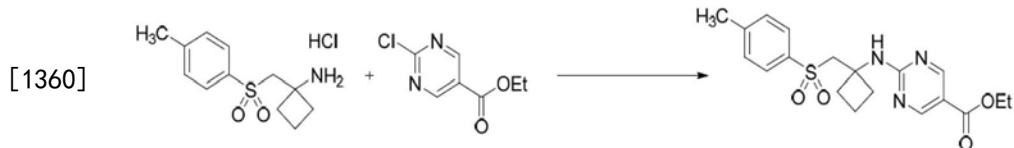
71.4%）。

[1356] [步骤2]1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁-1-胺盐酸盐



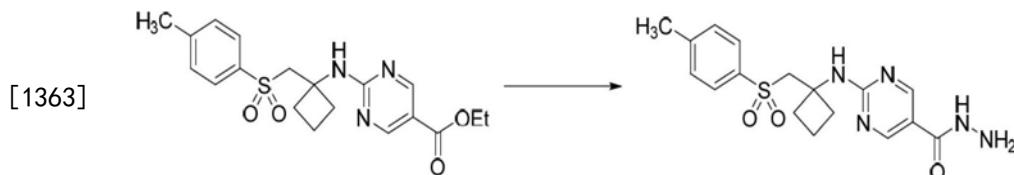
[1358] 在-78℃下,向1-甲基-4- (甲基磺酰基) 苯 (0.400g, 2.350mmol) 的经搅拌溶液中添加于四氢呋喃 (5mL) 中的丁基锂 (1.60M于己烷中的溶液, 1.615mL, 2.585mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在相同温度下用N-亚环丁基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.407g, 2.350mmol) 及乙醇钛 (0.493mL, 2.350mmol) 处理, 再搅拌1hr。然后, 将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=50%至90%) 纯化并浓缩以得到粗产物, 将其溶解于乙酸乙酯 (10mL) 及1M盐酸水溶液 (15mL) 中并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.238g, 36.7%)。

[1359] [步骤3]2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



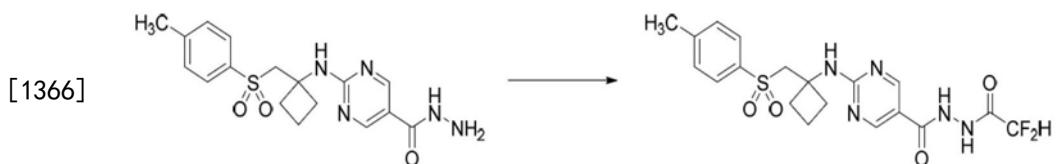
[1361] 将在室温下制备的1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.238g, 0.863mmol) 、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.161g, 0.863mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.376mL, 2.157mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.167g, 49.7%)。

[1362] [步骤4]2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



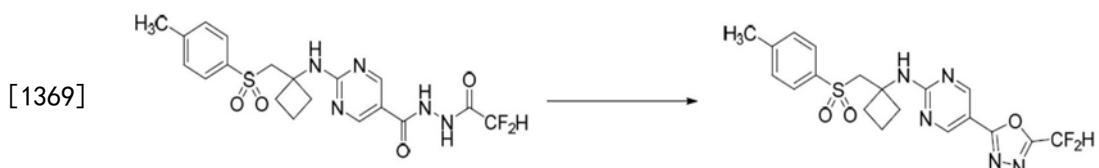
[1364] 将在室温下制备的2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.167g, 0.429mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 0.538mL, 8.576mmol) 于乙醇 (4mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.155g, 96.3%, 白色固体)。

[1365] [步骤5]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (甲苯磺酰基甲基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1367] 将在室温下制备的2-((1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.155g, 0.413mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.051mL, 0.413mmol)及三乙胺(0.144mL, 1.032mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.162g, 86.5%)。

[1368] [步骤6]化合物2026



[1370] 将N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.160g, 0.353mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.168g, 0.706mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物在室温下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水(5mL)添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取(5mL),且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(甲苯磺酰基甲基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.110g, 71.6%)。

[1371] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.06 (s, 0.25H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 6.08 (br, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.35 (ddd, J=11.0, 10.0, 5.3Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.13-1.97 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 436.1 (M⁺1)。

[1372] 实施例76:化合物2027,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1373] [步骤1]1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[1375] 2-(2,4-二氟苯基)乙腈(5.000g, 32.652mmol)在0℃下溶解于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中。氢化钠(60.00%, 3.265g, 81.630mmol)添加至反应混合物,并在相同温度下搅拌30min。1,3-二溴丙烷(6.592g, 32.652mmol)添加至反应混合物,并再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 120g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至

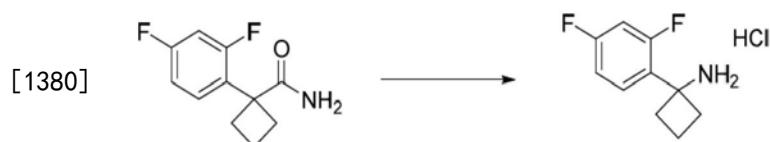
10%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.860g,45.3%)。

[1376] [步骤2]1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



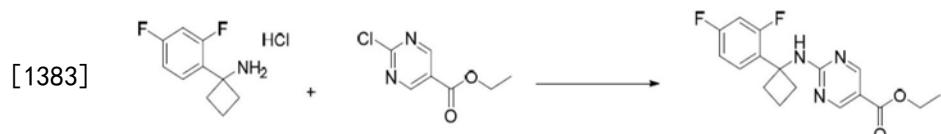
[1378] 将在室温下制备的1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈(2.860g,14.803mmol)、氢氧化钠(1.776g,44.410mmol)、过氧化氢(1.511g,44.410mmol)及四正丁基溴化铵(0.477g,1.480mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.240g,103.6%)。

[1379] [步骤3]1-(2,4-二氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



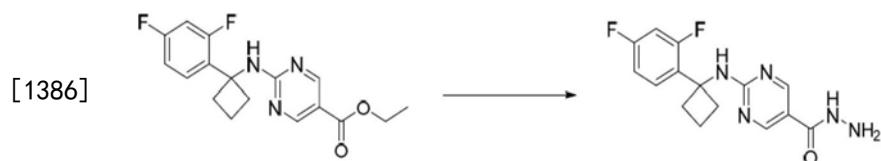
[1381] 1-(2,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.240g,15.340mmol)、氢氧化钠(1.841g,46.021mmol)及次氯酸钠(3.426g,46.021mmol)在0℃下溶解于1-丁醇(30mL)中,并在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物,然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液,23.010mL,23.010mmol)。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(2,4-二氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.800g,23.7%)。

[1382] [步骤4]2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1384] 将1-(2,4-二氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.350g,1.593mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.297g,1.593mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.694mL,3.983mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.460g,86.6%)。

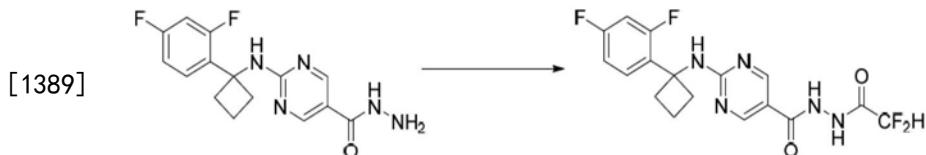
[1385] [步骤5]2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1387] 将2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.460g,1.380mmol)及一水合肼(1.341mL,27.599mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且

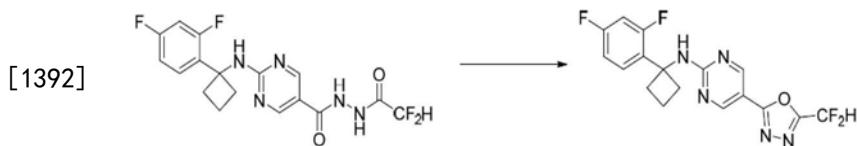
冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.400g,90.8%)。

[1388] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1390] 将在室温下制备的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.626mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.078mL,0.626mmol)及三乙胺(0.131mL,0.939mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.125g,50.2%)。

[1391] [步骤7]化合物2027



[1393] 将N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.162g,0.408mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.146g,0.612mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.110g,71.1%)。

[1394] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H), 7.65~7.59 (m, 1H), 7.02 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H), 6.86~6.82 (m, 1H), 6.79~6.74 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 2.83~2.76 (m, 2H), 2.66~2.59 (m, 2H), 2.27~2.20 (m, 1H), 1.99~1.93 (m, 1H).; LRMS (ES) m/z 380.0 (M⁺ 1)。

[1395] 实施例77:化合物2028,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1396] [步骤1]1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈



[1398] 2-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙腈(5.000g,24.857mmol)在0℃下溶解于N,N-二甲基

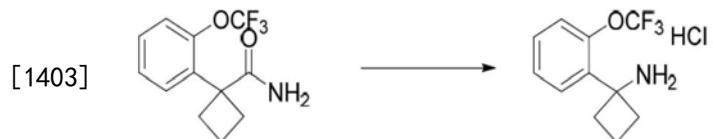
甲酰胺(50mL)中。氢化钠(60.00%, 2.485g, 62.143mmol)添加至反应混合物,并在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(5.018g, 24.857mmol)处理,且再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 120g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈(3.170g, 52.9%)。

[1399] [步骤2]1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺



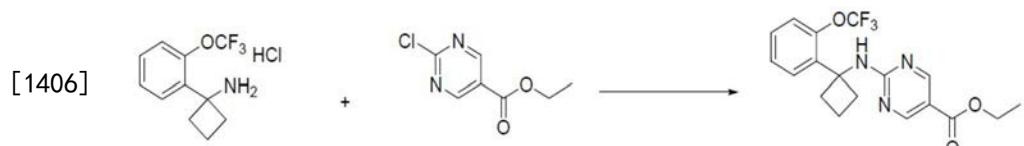
[1401] 将在室温下制备的1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲腈(3.420g, 14.179mmol)、氢氧化钠(1.701g, 42.536mmol)、过氧化氢(1.447g, 42.536mmol)及四正丁基溴化铵(0.457g, 1.418mmol)于甲醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.980g, 108.3%)。

[1402] [步骤3]1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[1404] 将在室温下制备的1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.930g, 15.160mmol)、氢氧化钠(1.819g, 45.481mmol)及次氯酸钠(3.386g, 45.481mmol)于1-丁醇(30mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(20mL)稀释残余物,然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液, 22.740mL, 22.740mmol)。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.900g, 22.2%)。

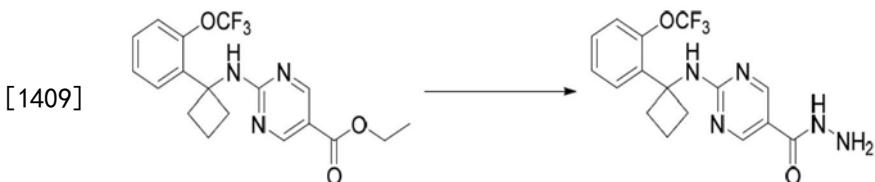
[1405] [步骤4]2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1407] 将1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.350g, 1.308mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.244g, 1.308mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.569mL, 3.269mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯。

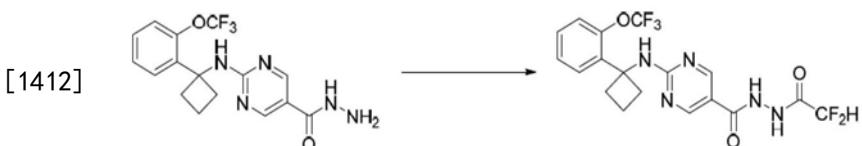
(0.480g, 96.3%)。

[1408] [步骤5]2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



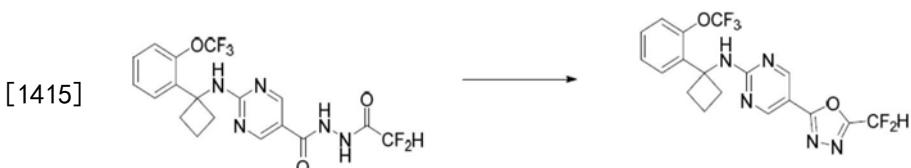
[1410] 将2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.200g, 0.524mmol)及一水合肼(0.510mL, 10.489mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 58.1%)。

[1411] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1413] 将在室温下制备的2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g, 0.544mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.068mL, 0.544mmol)及三乙胺(0.114mL, 0.817mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 46.2%)。

[1414] [步骤7]化合物2028



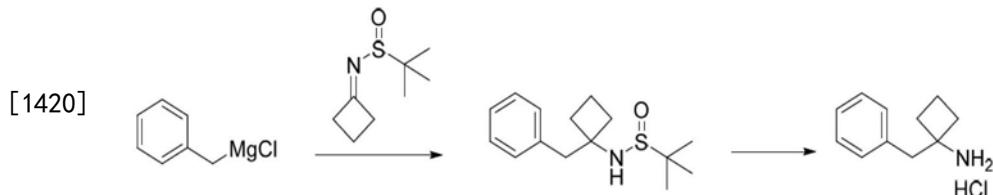
[1416] 将N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.137g, 0.308mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.110g, 0.461mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.060g, 45.6%)。

[1417] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, J=3.9Hz, 2H), 7.74 (dd, J=7.3, 2.1Hz, 1H), 7.29 ~ 7.19 (m, 3H), 7.01 (s, 0.25H), 6.89 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.25H), 6.42 (s, 1H), 2.84 ~ 2.76

(m, 2H), 2.69~2.63 (m, 2H), 2.33~2.25 (m, 1H), 1.98~1.94 (m, 1H). ; LRMS (ES) m/z 428.1 (M⁺+1)。

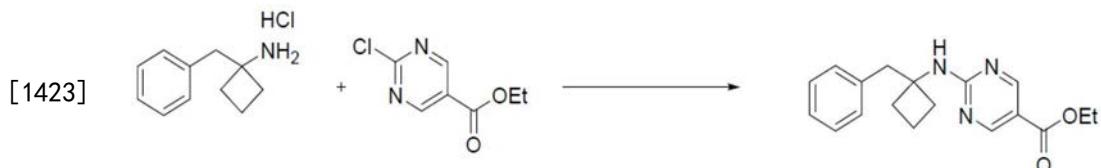
[1418] 实施例78. 化合物2030:N-(1-苄基环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1419] [步骤1]1-苄基环丁-1-胺盐酸盐



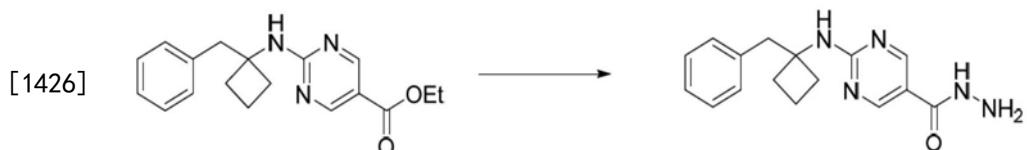
[1421] 将N-亚环丁基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.600g, 3.463mmol)及三氟化硼合二乙醚(0.855mL, 6.926mmol)于四氢呋喃(3mL)中的溶液在室温下与苄基氯化镁(2.00M于THF中的溶液, 3.463mL, 6.926mmol)混合, 并在相同温度下搅拌30min。将反应混合物在25℃下再搅拌2hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=30%至100%)纯化并浓缩以得到粗产物, 将其溶解于盐酸(1.0M于乙酸乙酯中的溶液, 3mmol, 3mL)中并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1-苄基环丁-1-胺盐酸盐(0.212g, 31.0%)。

[1422] [步骤2]2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1424] 将1-苄基环丁-1-胺盐酸盐(0.200g, 1.012mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.189g, 1.012mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.440mL, 2.529mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.158g, 50.2%)。

[1425] [步骤3]2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



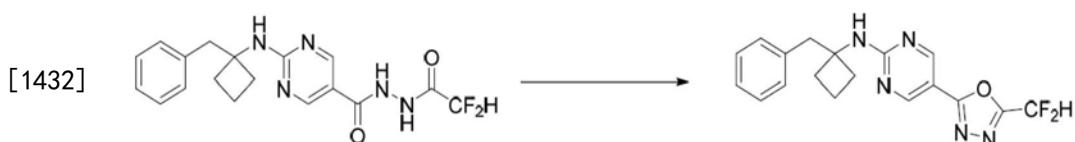
[1427] 将2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.150g, 0.482mmol)及肼(50.00%水溶液, 0.605mL, 9.634mmol)于乙醇(4mL)中的溶液在120℃下搅拌5hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.140g, 97.7%, 白色固体)。

[1428] [步骤4]2-((1-苄基环丁基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1430] 将在室温下制备的2-((1-苄基环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.504mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.063mL, 0.504mmol)及三乙胺(0.141mL, 1.009mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌30min, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-苄基环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.115g, 60.7%)。

[1431] [步骤5]化合物2030



[1433] 将2-((1-苄基环丁基)氨基)-N’-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g, 0.293mmol)及1-甲氧基-N-(2,2,2-三氟乙酰基)甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.140g, 0.586mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150°C下在微波下加热30min并冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。然后, 将水(5mL)添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取(5mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-苄基环丁基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.054g, 51.6%)。

[1434] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.07 (dd, J=6.2, 1.8Hz, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 6.93 (s, 0.5H), 6.80 (s, 0.25H), 5.79 (br, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 2.28-2.18 (m, 2H), 1.99 (qdd, J=16.9, 7.5, 3.9Hz, 2H); LRMS (ES) m/z 358.0 (M⁺+1)。

[1435] 实施例79: 化合物2033, N-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

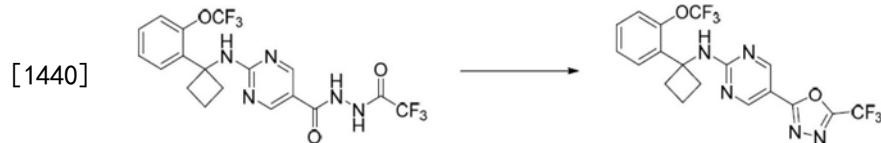
[1436] [步骤1]N’-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1438] 将在室温下制备的2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 0.305mmol)、三氟乙酸酐(0.043mL, 0.305mmol)及三乙胺(0.064mL, 0.457mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固

体的N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,70.8%)。

[1439] [步骤2]化合物2033

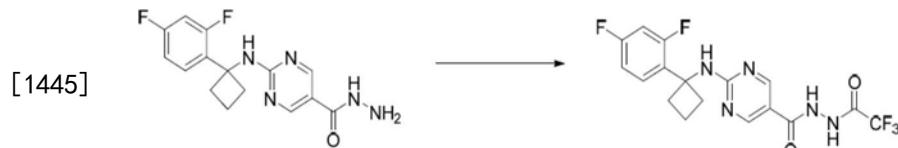


[1441] 将N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.216mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.077g,0.324mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.050g,52.0%)。

[1442] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.86 (d,J=6.8Hz,2H), 7.75~7.72 (m,1H), 7.30~7.18 (m,3H), 6.54 (s,1H), 2.84~2.77 (m,2H), 2.69~2.63 (m,2H), 2.32~2.25 (m,1H), 1.99~1.92 (m,1H).; LRMS (ES) m/z 447.0 (M⁺+1)。

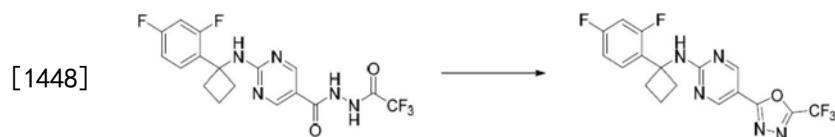
[1443] 实施例80:化合物2034,N-(1-(2,4-二氟苯基)环丁基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1444] [步骤1]2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1446] 将在室温下制备的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.125g,0.391mmol)、三氟乙酸酐(0.055mL,0.391mmol)及三乙胺(0.082mL,0.587mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.030g,18.5%)。

[1447] [步骤2]化合物2034



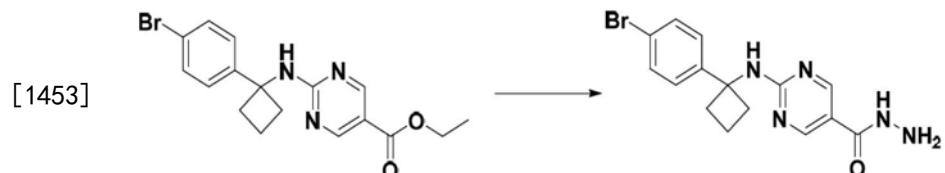
[1449] 将2-((1-(2,4-二氟苯基)环丁基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.030g,0.072mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.026g,0.108mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水

溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (2,4-二氟苯基) 环丁基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺(0.018g,62.7%)。

[1450] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 2H), 7.65~7.54 (m, 1H), 7.02~6.82 (m, 1H), 6.79~6.73 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 2.83~2.76 (m, 2H), 2.66~2.59 (m, 2H), 2.27~2.19 (m, 1H), 2.00~1.92 (m, 1H) .; LRMS (ES) m/z 398.1 (M⁺+1)。

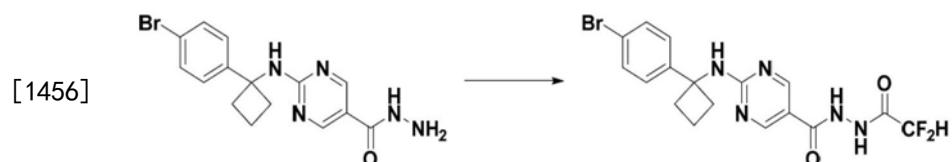
[1451] 实施例81:化合物2035,5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[1452] [步骤1]2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼



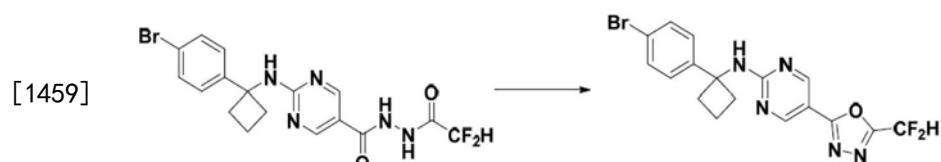
[1454] 2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯(0.700g,1.860mmol) 及一水合肼(1.808mL,37.209mmol) 在室温下于乙醇(10mL) 中混合,然后在110℃下搅拌17hr,冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼(0.700g,103.9%)。

[1455] [步骤2]2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2-二氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼



[1457] 将2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼(0.700g,1.932mmol) 及三乙胺(0.808mL,5.797mmol) 于四氢呋喃(10mL) 中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.360mL,2.899mmol) 混合,在相同温度下搅拌17hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。用水(10mL) 及二氯甲烷(10mL) 稀释反应混合物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用二氯甲烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2-二氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼(0.736g,86.5%)。

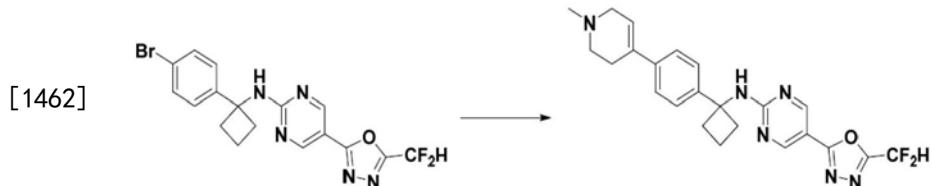
[1458] [步骤3]N- (1- (4-溴苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺



[1460] 2- ((1- (4-溴苯基) 环丁基) 氨基) -N'- (2,2-二氟乙酰基) 噻啶-5-碳酰肼(0.736g,1.672mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,1.195g,5.015mmol) 于四氢呋喃(10mL) 中在室温下混合,然后在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空

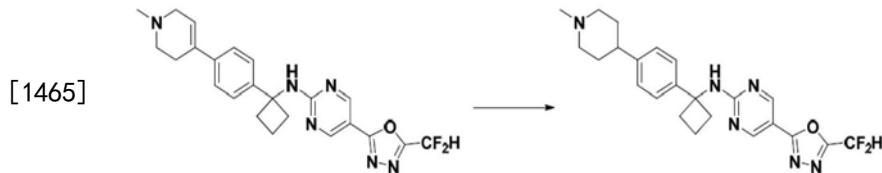
中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的N- (1- (4-溴苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.523g, 74.1%)。

[1461] [步骤4]5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺



[1463] N- (1- (4-溴苯基) 环丁基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) 噻啶-2-胺 (0.100g, 0.237mmol)、1-甲基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) -1,2,3,6-四氢吡啶 (0.063g, 0.284mmol)、[1,1'-双(二-第三丁基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) ($\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$, 0.008g, 0.012mmol) 及碳酸铯 (0.231g, 0.711mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) /水 (1mL) 中在室温下混合, 然后在100°C下在微波下加热20min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。在真空中浓缩有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈褐色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺 (0.068g, 65.5%)。

[1464] [步骤5]化合物2035

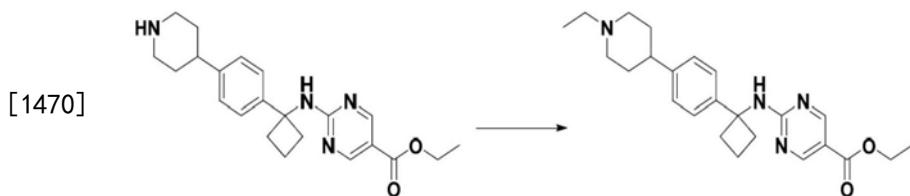


[1466] 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺 (0.068g, 0.155mmol) 溶解于甲醇 (4mL) /四氢呋喃 (1mL) 中, 并在室温下搅拌17hr。在相同温度下将10% -Pd/C (10mg) 缓慢添加至溶液, 在40°C下在氢气氛 (H_2 气球) 下再搅拌48hr, 且冷却至室温以终止反应。经由硅藻土垫过滤反应混合物以移除固体, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈浅橙色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-甲基哌啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺 (0.009g, 13.2%)。

[1467] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (brs, 2H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.21 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.30 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.64-2.59 (m, 6H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 441.2 ($\text{M}^+ + 1$)。

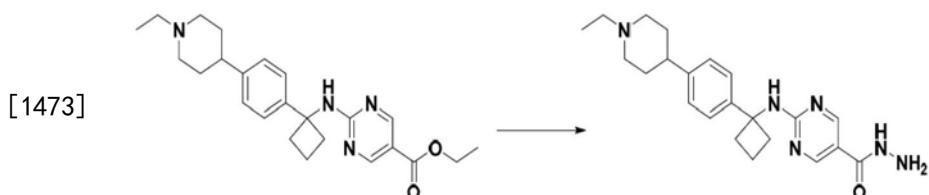
[1468] 实施例82: 化合物2036, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (1-乙基哌啶-4-基) 苯基) 环丁基) 噻啶-2-胺

[1469] [步骤1]2- ((1- (4- (1-乙基哌啶-4-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯



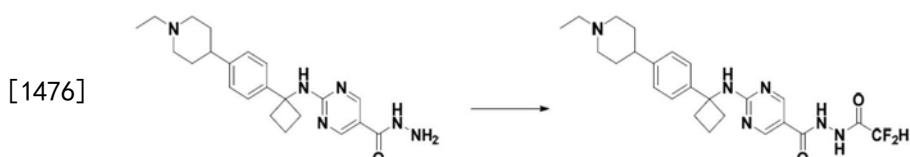
[1471] 将2-((1-(4-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.300g, 0.788mmol)及乙醛(0.066mL, 1.183mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下搅拌10min, 并与三乙酰氧基硼氢化钠(0.334g, 1.577mmol)混合。将反应混合物在相同温度下再搅拌17hr。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.190g, 59.0%)。

[1472] [步骤2]2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



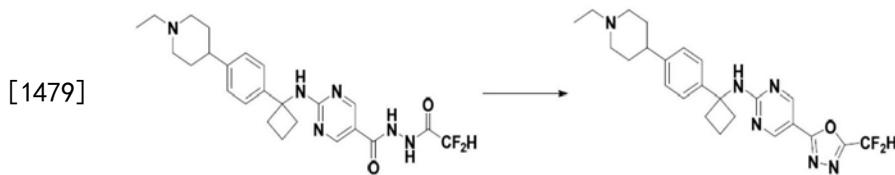
[1474] 2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.190g, 0.465mmol)及一水合肼(0.452mL, 9.301mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合, 然后在100℃下搅拌17hr, 冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g, 60.0%)。

[1475] [步骤3] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1477] 将2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g, 0.279mmol)及三乙胺(0.078mL, 0.558mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.035mL, 0.279mmol)混合, 在相同温度下搅拌17hr。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙醇/二氯甲烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的 N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.130g, 98.7%)。

[1478] [步骤4]化合物2036

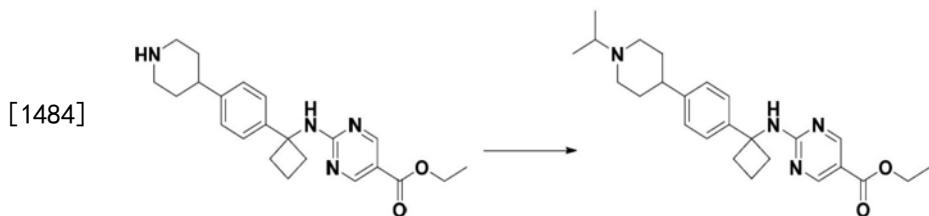


[1480] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(10.000g, 21.162mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 15.129g, 63.487mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈浅橙色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-乙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.007g, 0.1%)。

[1481] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 2H), 7.47 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.24 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.02-6.76 (m, 1H), 6.61 (brs, 1H), 3.74 (d, J =11.3Hz, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.80-2.72 (m, 5H), 2.64-2.57 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.50 (t, J =7.3Hz, 3H); LRMS (ES) m/z 455.5 (M^++1)。

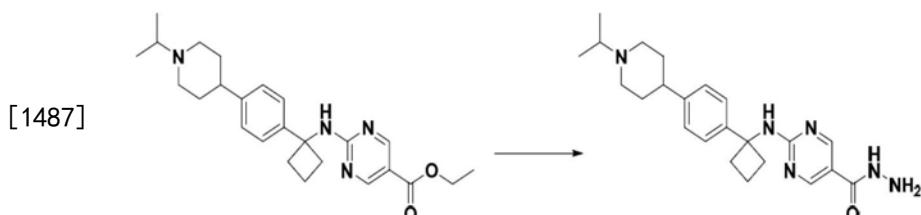
[1482] 实施例83: 化合物2037, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1483] [步骤1]2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1485] 将2-((1-(4-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.300g, 0.788mmol)、2-碘丙烷(0.087mL, 0.867mmol)及碳酸钾(0.163g, 1.183mmol)于乙腈(10mL)中的溶液在回流下加热17hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.185g, 55.5%)。

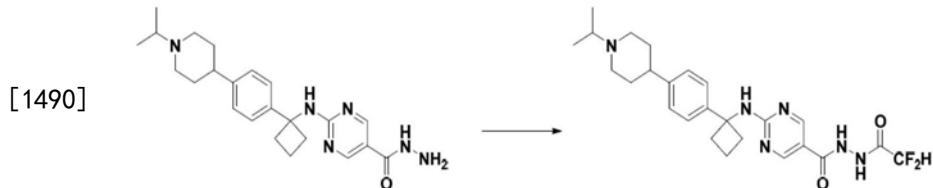
[1486] [步骤2]2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1488] 2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.185g, 0.438mmol)及一水合肼(0.426mL, 8.756mmol)在室温下在乙醇(4mL)中混合, 然后在100℃下搅拌17hr, 冷却至室温以终止反应。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=

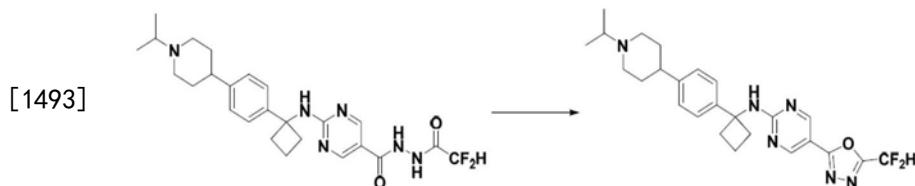
0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.096g,53.7%)。

[1489] [步骤3]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1491] 将2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.096g,0.235mmol)及三乙胺(0.066mL,0.470mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.029mL,0.235mmol)混合,在相同温度下搅拌17hr然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙醇/二氯甲烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g,96.2%)。

[1492] [步骤4]化合物2037

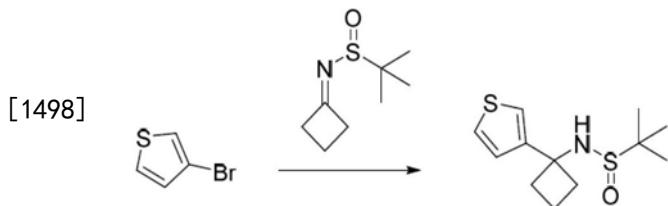


[1494] N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.500g,1.028mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.735g,3.083mmol)于四氢呋喃(3mL)中在室温下混合,然后在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.016g,3.3%)。

[1495] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 8.89 (s,1H), 7.47 (d,J=8.3Hz,2H), 7.26 (d,J=8.3Hz,2H), 7.02-6.76 (m,1H), 6.61 (s,1H), 3.59-3.55 (m,2H), 2.89-2.86 (m,2H), 2.75-2.72 (m,3H), 2.63-2.53 (m,4H), 2.20-2.19 (m,1H), 2.08-2.04 (m,3H), 1.46 (d,J=6.7Hz,6H); LRMS (ES) m/z 469.5 (M⁺+1)。

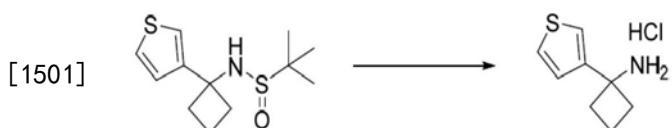
[1496] 实施例84.化合物2038:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噁吩-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1497] [步骤1]2-甲基-N-(1-(噁吩-3-基)环丁基)丙烷-2-亚磺酰胺



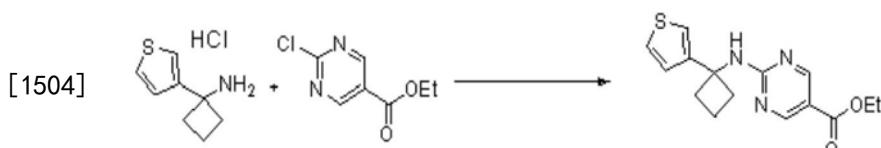
[1499] 在-78℃下将3-溴噻吩(0.460mL, 4.907mmol)及丁基锂(1.60M于己烷中的溶液, 3.067mL, 4.907mmol)添加至四氢呋喃(5mL), 并在相同温度下搅拌30min。N-亚环丁基-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.425g, 2.454mmol)及三氟化硼合二乙醚(0.303mL, 2.454mmol)添加至反应混合物, 并再搅拌1hr。然后, 将饱和氯化铵水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至80%)纯化并浓缩以得到呈浅褐色液体的2-甲基-N-(1-(噻吩-3-基)环丁基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.256g, 20.3%)。

[1500] [步骤2]1-(噻吩-3-基)环丁-1-胺盐酸盐



[1502] 将在室温下制备的2-甲基-N-(1-(噻吩-3-基)环丁基)丙烷-2-亚磺酰胺(0.263g, 1.022mmol)及盐酸(1.00M于乙酸乙酯中的溶液, 2.043mL, 2.043mmol)于乙酸乙酯(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。用乙酸乙酯(5mL)及己烷(5mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈黄色固体的1-(噻吩-3-基)环丁-1-胺盐酸盐(0.122g, 62.9%)。

[1503] [步骤3]2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



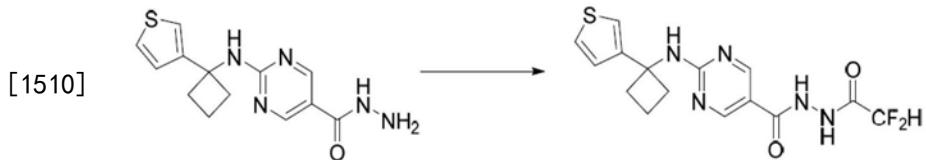
[1505] 将1-(噻吩-3-基)环丁-1-胺盐酸盐(0.100g, 0.653mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.122g, 0.653mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.227mL, 1.305mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至40%)纯化并浓缩以得到呈浅褐色固体的2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.044g, 22.2%)。

[1506] [步骤4]2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



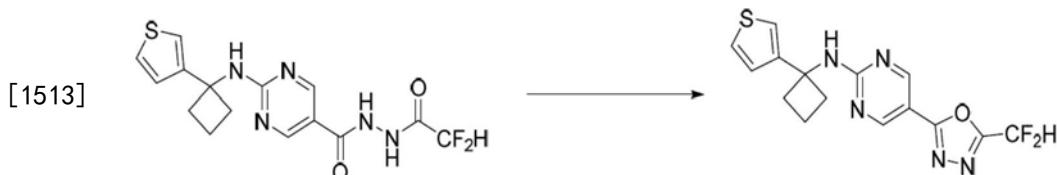
[1508] 将2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.050g, 0.165mmol)及肼(50.00%水溶液, 0.207mL, 3.296mmol)于乙醇(3mL)中的溶液在120℃下搅拌4hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.042g, 88.1%, 浅黄色固体)。

[1509] [步骤5]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1511] 将在室温下制备的2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.042g, 0.145mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.018mL, 0.145mmol)及三乙胺(0.051mL, 0.363mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.051g, 95.6%)。

[1512] [步骤6]化合物2038



[1514] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(噻吩-3-基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.051g, 0.139mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.066g, 0.278mmol)于四氢呋喃(4mL)中的混合物在150°C下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 水(4mL)添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取(4mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至40%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噻吩-3-基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.032g, 66.0%)。

[1515] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.94 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.10 (dd, $J=3.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.96 (dd, $J=5.1, 3.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.35 (br, 1H), 2.81-2.64 (m, 4H), 2.20-2.02 (m, 2H); LRMS (ES) m/z 350.3 (M^++1)。

[1516] 实施例85. 化合物2040:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噻吩-2-基)环丙基)嘧啶-2-胺

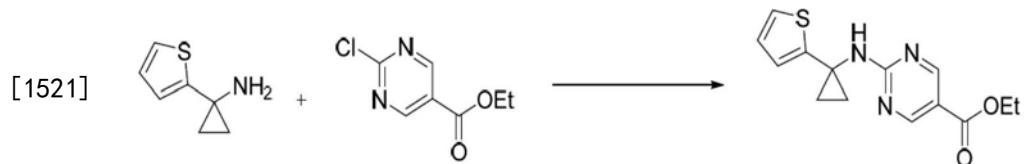
[1517] [步骤1]1-(噻吩-2-基)环丙-1-胺



[1519] 在-10°C下, 向噻吩-2-甲腈(1.709mL, 18.323mmol)的经搅拌溶液中添加于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 100mL)中的乙醇钛(4.994mL, 23.820mmol)及乙基溴化镁(1.00M溶液, 42.144mL, 42.144mmol), 且将反应混合物在相同温度下搅拌1hr。三氟化硼合二乙醚(4.523mL, 36.647mmol)添加至反应混合物, 并在室温下再搅拌2hr。在室温下藉由添加盐酸(1.00M水溶液, 54.970mL, 54.970mmol)藉由搅拌5分钟终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓

缩以得到呈浅黄色固体的1- (噻吩-2-基) 环丙-1-胺 (0.240g, 9.4%)。

[1520] [步骤2]2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯



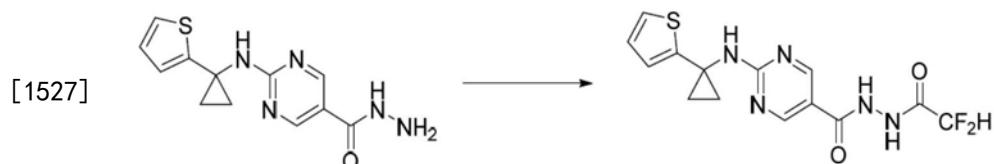
[1522] 将1- (噻吩-2-基) 环丙-1-胺 (0.100g, 0.718mmol) 、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.134g, 0.718mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.250mL, 1.437mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液在90℃下搅拌5hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (0.052g, 19.8%)。

[1523] [步骤3]2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼



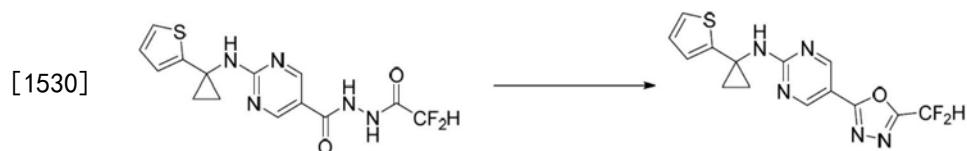
[1525] 将在室温下制备的2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-甲酸乙酯 (0.050g, 0.173mmol) 及肼 (50.00%水溶液, 0.217mL, 3.456mmol) 于乙醇 (3mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼, 0.044g, 91.6%, 浅黄色固体)。

[1526] [步骤4]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼



[1528] 将在室温下制备的2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.044g, 0.160mmol) 、三乙胺 (0.045mL, 0.320mmol) 及2,2-二氟乙酸酐 (0.020mL, 0.160mmol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至20%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.055g, 97.4%)。

[1529] [步骤5]化合物2040



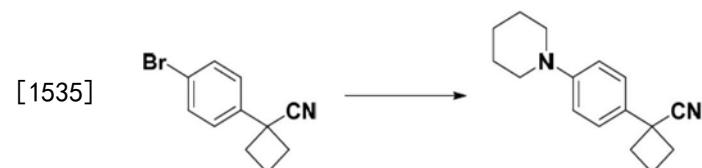
[1531] 将N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (噻吩-2-基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5-碳酰肼 (0.055g, 0.156mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.074g, 0.311mmol) 于四氢呋喃 (4mL) 中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至

室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水(5mL)添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取(5mL),且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至40%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(噻吩-2-基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.027g,51.7%)。

[1532] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.12 (dd, $J=5.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (tt, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 2H), 6.91 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.47 (br, 1H), 1.51-1.41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 336.0 (M^++1)。

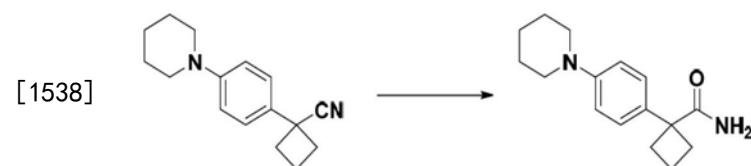
[1533] 实施例86:化合物2041,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1534] [步骤1]1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲腈



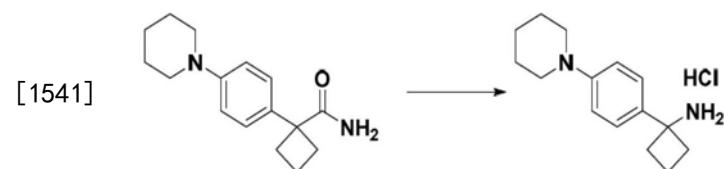
[1536] 1-(4-溴苯基)环丁烷-1-甲腈(0.500g,2.118mmol)、哌啶(0.251mL,2.541mmol)、参(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,0.097g,0.106mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos,0.101g,0.212mmol)及第三丁醇钠(0.407g,4.235mmol)在室温下混合于甲苯(4mL)中,在100°C下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。然后,饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈褐色油的1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲腈(0.445g,87.4%)。

[1537] [步骤2]1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺



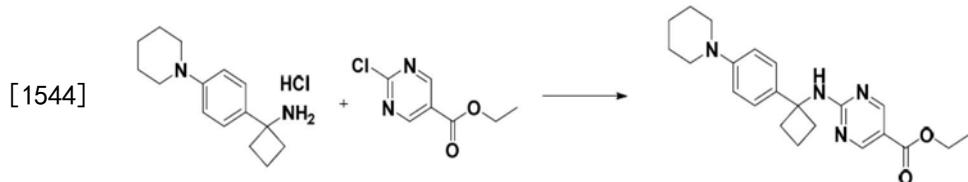
[1539] 将在室温下制备的1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲腈(0.445g,1.851mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液,0.617mL,1.851mmol)、过氧化氢(30.00%溶液,0.567mL,5.554mmol)及四正丁基溴化铵(0.006g,0.019mmol)于甲醇(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色油的1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.168g,35.1%)。

[1540] [步骤3]1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐



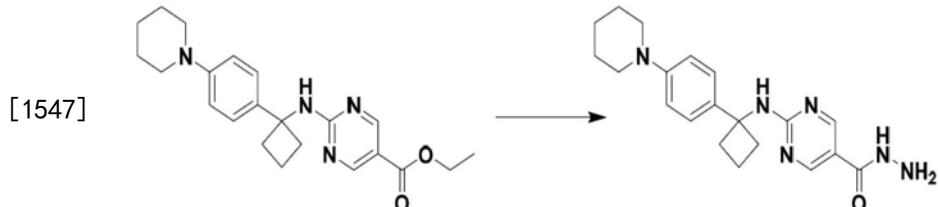
[1542] 将在室温下制备的1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺(0.168g, 0.650mmol)、次氯酸钠(11.00%溶液, 0.511mL, 0.910mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液, 0.607mL, 1.821mmol)于1-丁醇(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物并添加盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 0.163mL, 0.650mmol),并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈黄色固体的1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐呈黄色固体的(0.102g, 58.8%)。

[1543] [步骤4]2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



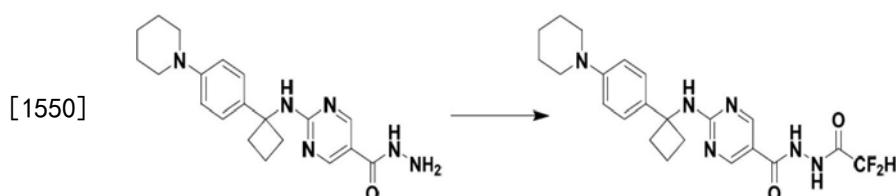
[1545] 1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁-1-胺盐酸盐(0.102g, 0.382mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.086g, 0.459mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.200mL, 1.147mmol)在室温下在1,4-二噁烷(4mL)中混合,然后在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.041g, 28.2%)。

[1546] [步骤5]2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1548] 2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.039g, 0.102mmol)及一水合肼(0.100mL, 2.050mmol)在室温下混合于乙醇(2mL)中,然后在110℃下搅拌17hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。用乙醇(1mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈浅黄色固体的2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.039g, 103.8%)。

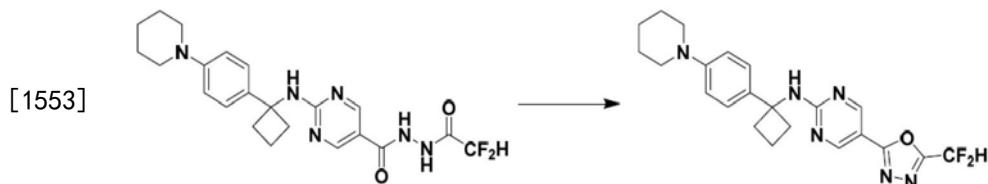
[1549] [步骤6]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1551] 将2-((1-(4-(哌啶-1-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.039g,

0.106mmol) 及三乙胺 (0.044mL, 0.319mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐 (0.019g, 0.106mmol) 混合, 在相同温度下搅拌17hr, 在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (4- (哌啶-1-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用 (0.045g, 95.1%, 黄色油)。

[1552] [步骤7] 化合物2041

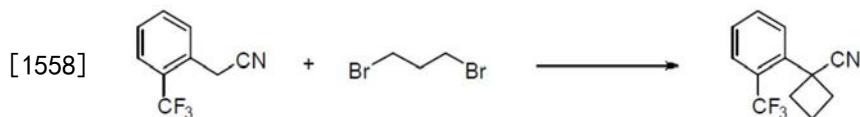


[1554] N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (4- (哌啶-1-基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼 (0.039g, 0.088mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵磺酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.063g, 0.263mmol) 于四氢呋喃 (2mL) 中在室温下混合, 然后在150 °C下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至30%) 纯化并浓缩以得到呈浅褐色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (4- (哌啶-1-基) 苯基) 环丁基) 嘧啶-2-胺 (0.004g, 9.6%)。

[1555] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H), 7.42 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.02-6.76 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 3.18 (brs, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 2H), 2.17-2.14 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 6H); LRMS (ES) m/z 427.4 (M⁺+1)。

[1556] 实施例87: 化合物2042, 5- (5- (二氟甲基) -1,3,4-噁二唑-2-基) -N- (1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 嘧啶-2-胺

[1557] [步骤1] 1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈



[1559] 将2- (2- (三氟甲基) 苯基) 乙腈 (1.852g, 10.000mmol) 及氢化钠 (60.00%, 0.880g, 22.000mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液在0°C下搅拌10min, 并与1,3-二溴丙烷 (2.019g, 10.000mmol) 混合。将反应混合物在室温下再搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至5%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.542g, 24.1%)。

[1560] [步骤2] 1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺



[1562] 将在室温下制备的1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (0.542g, 2.407mmol)、氢氧化钠 (3.00M水溶液, 0.802mL, 2.407mmol)、过氧化氢 (30.00%水溶液, 0.738mL,

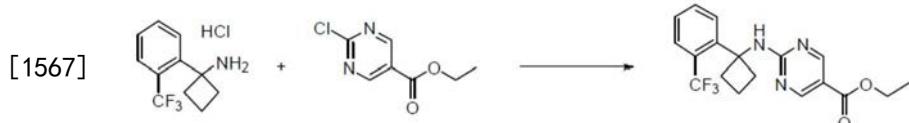
7.221mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.008g, 0.024mmol) 于甲醇 (10mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr, 在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (0.288g, 49.1%)。

[1563] [步骤3]1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



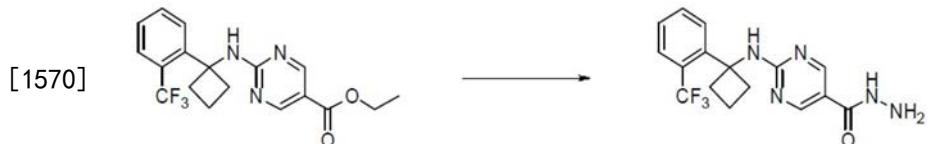
[1565] 将在室温下制备的1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (0.288g, 1.182mmol)、次氯酸钠 (10.00% 水溶液, 1.018mL, 1.655mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 1.103mL, 3.310mmol) 于1-丁醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸 (4.00M于1, 4-二噁烷中的溶液, 0.443mL, 1.773mmol) 稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀并干燥以得到呈白色固体的1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.100g, 33.6%)。

[1566] [步骤4]2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



[1568] 1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.100g, 0.397mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.082g, 0.437mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.208mL, 1.192mmol) 在室温下于1, 4-二噁烷 (3mL) 中混合, 然后在100℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 用乙酸乙酯洗涤并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷 = 0% 至 5%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.107g, 73.4%)。

[1569] [步骤5]2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



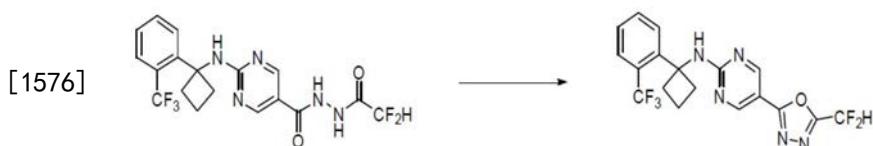
[1571] 2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.107g, 0.291mmol) 及一水合肼 (0.283mL, 5.830mmol) 在室温下混合于乙醇 (2mL) 中, 然后在80℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用 (2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼, 0.102g, 99.6%, 白色固体)。

[1572] [步骤6]N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1- (2- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1574] 将在室温下制备的2-((1-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.102g, 0.290mmol)、三乙胺(0.081mL, 0.581mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.036mL, 0.290mmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.029g, 23.4%)。

[1575] [步骤7]化合物2042

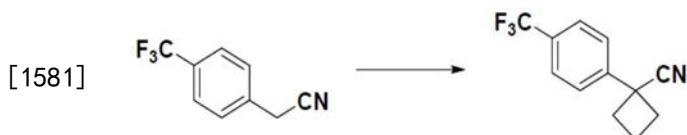


[1577] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.029g, 0.068mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.024g, 0.102mmol)在室温下混合于四氢呋喃(1mL)中,然后在80℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.008g, 28.6%)。

[1578] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, 2H, J=12.0Hz), 7.94 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.1Hz), 7.55 (td, 1H, J=7.7, 0.7Hz), 7.36 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.88 (t, 1H, J=51.7Hz), 6.51 (s, 1H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 412.3 (M⁺+1)。

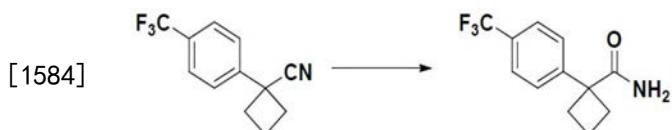
[1579] 实施例88:化合物2043,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1580] [步骤1]1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁烷-1-甲腈



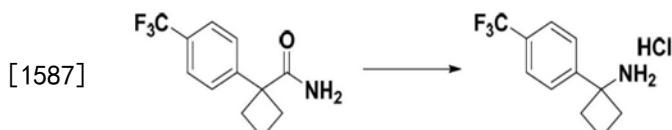
[1582] 将2-(4-(三氟甲基)苯基)乙腈(3.000g, 16.203mmol)及氢化钠(60.00%, 1.426g, 35.647mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液在0℃下搅拌5min,并与1,3-二溴丙烷(1.645mL, 16.203mmol)混合。将反应混合物在相同温度下再搅拌1hr,在0℃下藉由添加水(10mL, 10min搅拌)终止反应,在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁烷-1-甲腈(2.430g, 66.6%)。

[1583] [步骤2]1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁烷-1-甲酰胺



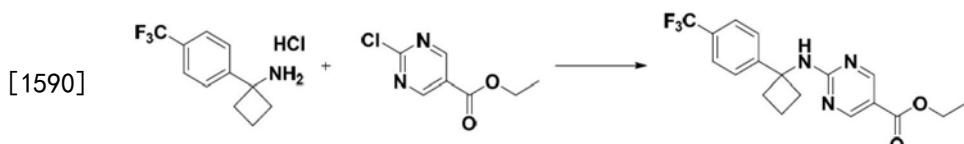
[1585] 将在室温下制备的1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲腈 (2.430g, 10.790mmol) 、氢氧化钠 (3.00M溶液, 3.597mL, 10.790mmol) 、过氧化氢 (30.00% 溶液, 3.306mL, 32.370mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.035g, 0.108mmol) 于甲醇 (100mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用 (2.680g, 102.1%, 无色油)。

[1586] [步骤3]1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



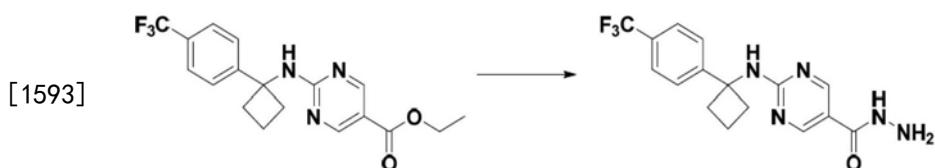
[1588] 将在室温下制备的1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁烷-1-甲酰胺 (2.680g, 11.018mmol) 、次氯酸钠 (11.00%, 10.439g, 15.426mmol) 及氢氧化钠 (3.00M水溶液, 10.284mL, 30.851mmol) 于1-丁醇 (50mL) 中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物, 并添加盐酸 (4.00M于1,4-二噁烷中的溶液, 2.755mL, 11.018mmol) 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (1.260g, 45.4%)。

[1589] [步骤4]2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 喹啶-5-甲酸乙酯



[1591] 1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.700g, 2.781mmol) 、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.571g, 3.059mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (1.453mL, 8.344mmol) 在室温下在1,4-二噁烷 (10mL) 中混合, 然后在110℃下搅拌17hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。用乙醇 (5mL) 稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈浅橙色固体的2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 喹啶-5-甲酸乙酯 (0.557g, 54.8%)。

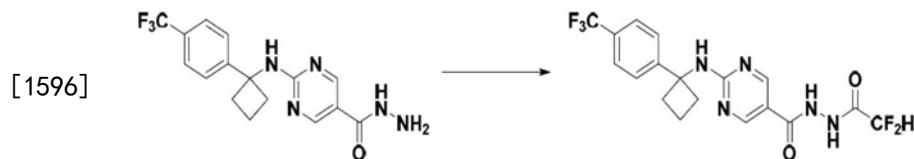
[1592] [步骤5]2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 喹啶-5-碳酰肼



[1594] 2- ((1- (4- (三氟甲基) 苯基) 环丁基) 氨基) 喹啶-5-甲酸乙酯 (0.557g, 1.525mmol) 及一水合肼 (1.482mL, 30.490mmol) 在室温下混合于乙醇 (8mL) 中, 然后在110℃下搅拌17hr, 冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体

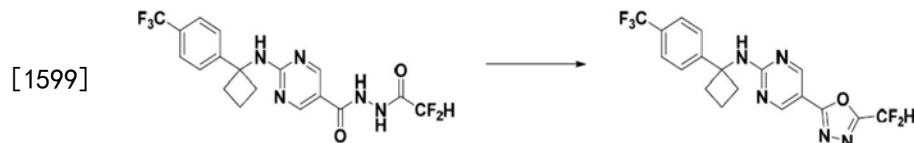
的2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.456g,85.1%)。

[1595] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1597] 将2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.569mmol)及三乙胺(0.159mL,1.139mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.071mL,0.569mmol)混合,在相同温度下搅拌18hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。用二氯甲烷(5mL)稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用二氯甲烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.240g,98.2%)。

[1598] [步骤7]化合物2043

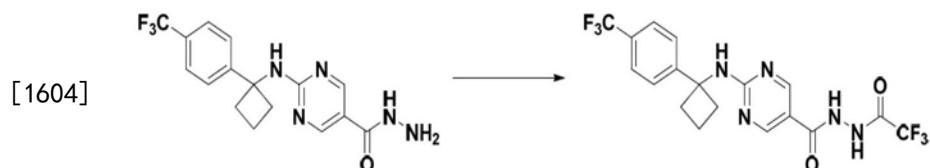


[1600] N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.240g,0.559mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.400g,1.677mmol)在四氢呋喃(4mL)中在室温下混合,然后在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.038g,16.5%)。

[1601] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.92(s,1H),8.85(s,1H),7.64(d,J=8.5Hz,2H),7.60(d,J=8.5Hz,2H),7.02-6.76(m,1H),6.54(s,1H),2.80-2.73(m,2H),2.64-2.57(m,2H),2.30-2.21(m,1H),2.08-2.04(m,1H);LRMS(ES)m/z 412.1(M⁺+1)。

[1602] 实施例89:化合物2044,5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

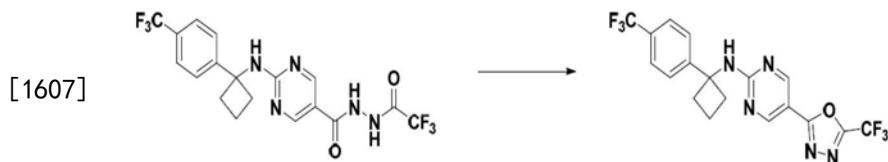
[1603] [步骤1]N'-((2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1605] 将2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.569mmol)及三乙胺(0.159mL,1.139mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.080mL,0.569mmol)混合,在相同温度下搅拌18hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。用二氯

甲烷 (5mL) 稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用二氯甲烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.097g, 38.1%)。

[1606] [步骤2] 化合物2044



[1608] N'-(2,2,2-三氟乙酰基)-2-((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.097g, 0.217mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.155g, 0.651mmol) 在四氢呋喃 (4mL) 中在室温下混合, 且在相同温度下在微波下加热30min, 在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至15%) 纯化并浓缩以得到呈浅橙色固体的5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺 (0.009g, 9.7%)。

[1609] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 430.3 (M^++1)。

[1610] 实施例90: 化合物2045, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1611] [步骤1] 1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈



[1613] 在0℃下向2-(3,4-二氟苯基)乙腈 (7.730g, 50.480mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的经搅拌溶液中添加氢化钠 (60.00%, 5.047g, 126.200mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用1,3-二溴丙烷 (10.191g, 50.480mmol) 处理, 再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 40g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%) 纯化并浓缩以得到呈无色油的1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈 (5.100g, 52.3%)。

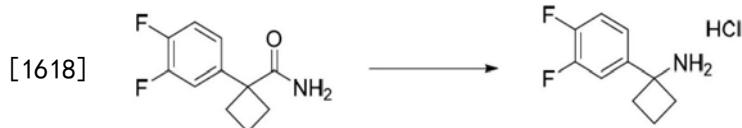
[1614] [步骤2] 1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[1616] 将在室温下制备的1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲腈 (5.100g, 26.398mmol)、氢氧化钠 (3.00M于 H_2O 中的溶液, 26.398mL, 79.193mmol)、过氧化氢 (30.00%溶液, 8.089mL, 79.193mmol) 及四正丁基溴化铵 (0.851g, 2.640mmol) 于甲醇 (30mL) 中的溶液在相同温度下

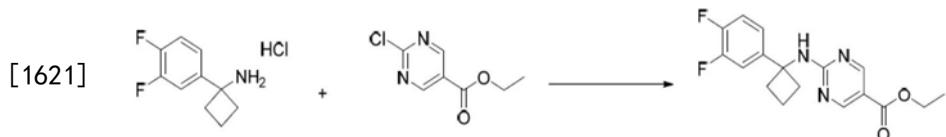
搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至40%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.200g,57.4%)。

[1617] [步骤3]1-(3,4-二氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



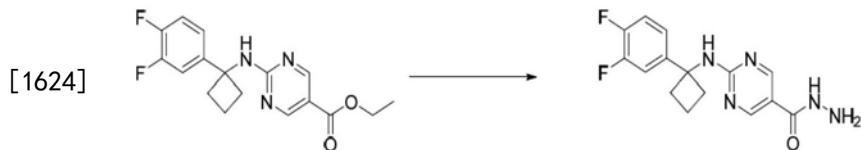
[1619] 将在室温下制备的1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(3.200g,15.151mmol)、氢氧化钠(3.00M于H₂O中的溶液,15.151mL,45.452mmol)、次氯酸钠(1.692g,22.726mmol)于1-丁醇(20mL)中的溶液在相同温度下搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物,然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液,15.151mL,15.151mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(3,4-二氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(1.000g,30.0%)。

[1620] [步骤4]2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



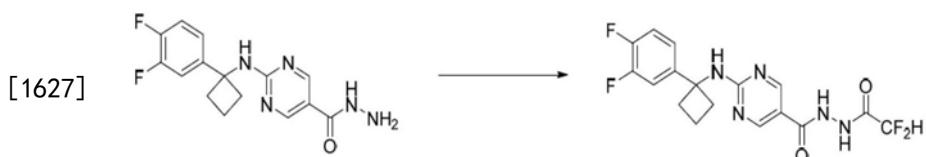
[1622] 1-(3,4-二氟苯基)环丁烷-1-胺盐酸盐(1.000g,4.552mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.849g,4.552mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.982mL,11.381mmol)在80℃下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,然后在相同温度下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.200g,79.1%)。

[1623] [步骤5]2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



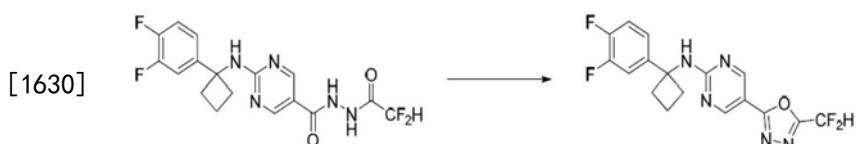
[1625] 将2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.200g,3.600mmol)及一水合肼(3.499mL,71.999mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.740g,64.4%)。

[1626] [步骤6]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1628] 将在室温下制备的2-((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.720g, 2.255mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.280mL, 2.255mmol)及三乙胺(0.471mL, 3.382mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'- (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.660g, 73.7%)。

[1629] [步骤7]化合物2045



[1631] 将N' - (2,2-二氟乙酰基) -2- ((1-(3,4-二氟苯基)环丁基)氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.700g, 1.762mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.630g, 2.643mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) -N- (1-(3,4-二氟苯基)环丁基) 嘧啶-2-胺(0.520g, 77.8%)。

[1632] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 2H), 7.75~7.31 (m, 1H), 7.25~7.21 (m, 1H), 7.15~7.08 (m, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.35 (s, 1H), 2.74~2.67 (m, 2H), 2.61~2.54 (m, 2H), 2.22~2.17 (m, 1H), 2.05~2.00 (m, 1H).; LRMS (ES) m/z 380.1 (M⁺ + 1)。

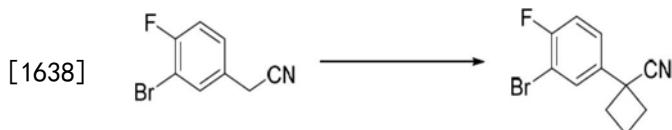
[1633] 实施例91. 化合物2046:5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噁二唑-2-基) -N- (1- (4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基) 嘧啶-2-胺

[1634] [步骤1]2- (3-溴-4-氟苯基) 乙腈



[1636] 将在室温下制备的2-溴-4- (溴甲基) -1-氟苯(20.000g, 74.649mmol)、氯化钾(14.583g, 223.947mmol)及四正丁基溴化铵(2.406g, 7.465mmol)于二氯甲烷(80mL)/水(80mL)中的溶液在相同温度下搅拌4hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 120g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到呈无色液体的2- (3-溴-4-氟苯基) 乙腈(14.200g, 88.9%)。

[1637] [步骤2]1- (3-溴-4-氟苯基) 环丁烷-1-甲腈



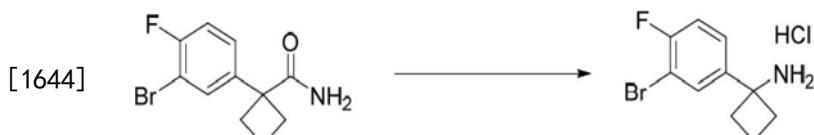
[1639] 在0℃下向2-(3-溴-4-氟苯基)乙腈(10.000g,46.720mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(60.00%,4.671g,116.801mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用1,3-二溴丙烷(4.764mL,46.720mmol)处理,再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,80g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈无色液体的1-(3-溴-4-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(6.958g,58.6%)。

[1640] [步骤3]1-(3-溴-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺



[1642] 将在室温下制备的1-(3-溴-4-氟苯基)环丁烷-1-甲腈(6.200g,24.400mmol)、氢氧化钠(3.00M水溶液,2.033mL,6.100mmol)、过氧化氢(30.00%,8.300g,73.200mmol)及四正丁基溴化铵(0.393g,1.220mmol)于甲醇(100mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=30%至80%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的1-(3-溴-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(6.421g,96.7%)。

[1643] [步骤4]1-(3-溴-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[1645] 将在室温下制备的1-(3-溴-4-氟苯基)环丁烷-1-甲酰胺(7.420g,27.267mmol)、次氯酸钠(9.78%,29.055g,38.174mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液,25.450mL,76.349mmol)于1-丁醇(60mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用盐酸(7.531mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(3-溴-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(5.284g,69.1%)。

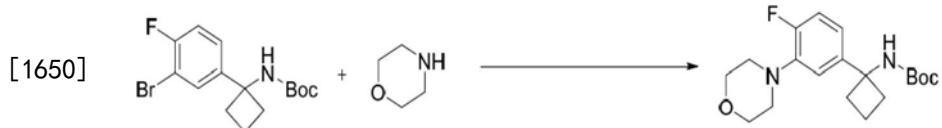
[1646] [步骤5](1-(3-溴-4-氟苯基)环丁基)氨基甲酸第三丁基酯



[1648] 将1-(3-溴-4-氟苯基)环丁-1-胺盐酸盐(2.500g,8.910mmol)及N,N-二异丙基乙胺(3.104mL,17.821mmol)于四氢呋喃(50mL)中的溶液在室温下与二碳酸二第三丁基酯

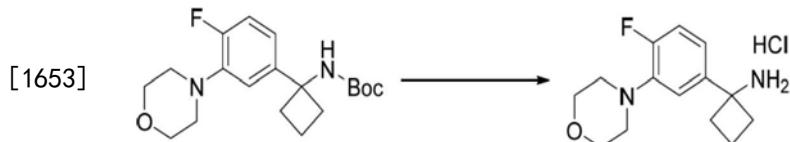
(2.139g, 9.801mmol) 混合。将反应混合物于相同温度下搅拌24hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 80g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至50%) 纯化并浓缩以得到呈白色固体的 (1- (3-溴-4-氟苯基) 环丁基) 氨基甲酸第三丁基酯 (1.355g, 44.2%)。

[1649] [步骤6] (1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基甲酸第三丁基酯



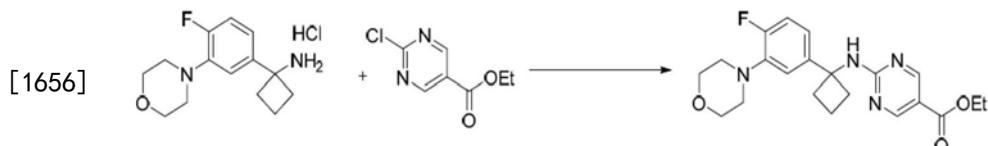
[1651] 将 (1- (3-溴-4-氟苯基) 环丁基) 氨基甲酸第三丁基酯 (0.300g, 0.872mmol)、吗啉 (0.226mL, 2.615mmol)、碳酸铯 (0.852g, 2.615mmol)、参(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd₂ (dba)₃, 0.040g, 0.044mmol) 及 2-二环己基膦基-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (XPhos, 0.042g, 0.087mmol) 于甲苯 (5mL) 中的混合物在回流下加热12hr, 并冷却至环境温度以终止反应, 经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%) 纯化并浓缩以得到呈褐色固体的 (1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基甲酸第三丁基酯 (0.220g, 72.0%)。

[1652] [步骤7] 1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁-1-胺盐酸盐



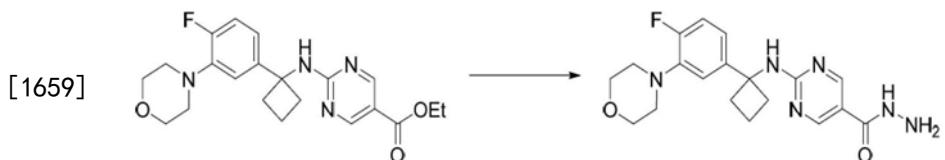
[1654] 将在室温下制备的 (1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基甲酸第三丁基酯 (0.220g, 0.628mmol) 及盐酸 (1.00M于乙酸乙酯中的溶液, 1.883mL, 1.883mmol) 于甲醇 (3mL) 中的溶液在相同温度下搅拌2hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。用乙酸乙酯 (5mL) 及己烷 (1mL) 稀释残余物, 并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈褐色固体的1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.180g, 100.0%)。

[1655] [步骤8] 2- ((1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



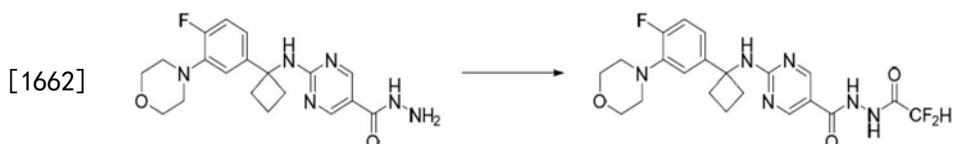
[1657] 将1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁-1-胺盐酸盐 (0.190g, 0.663mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.124g, 0.663mmol) 及N,N-二异丙基乙胺 (0.288mL, 1.656mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在90℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至60%) 纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2- ((1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.123g, 46.4%)。

[1658] [步骤9] 2- ((1- (4-氟-3-吗啉代苯基) 环丁基) 氨基) 嘧啶-5-碳酸酐肼



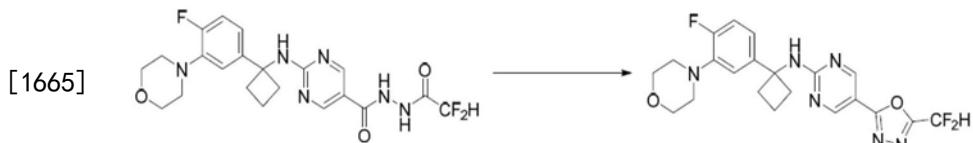
[1660] 将 2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯 (0.123g, 0.307mmol) 及肼 (50.00% 水溶液, 0.386mL, 6.143mmol) 于乙醇 (4mL) 中的溶液在 120℃ 下搅拌 12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用 (2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.108g, 91.0%, 白色固体)。

[1661] [步骤10]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1663] 将在室温下制备的 2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.108g, 0.279mmol)、2,2-二氟乙酸酐 (0.035mL, 0.279mmol) 及三乙胺 (0.097mL, 0.699mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液在相同温度下搅拌 1hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g 柱; 甲醇/二氯甲烷 = 0% 至 30%) 纯化并浓缩以得到呈黄色液体的 N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.107g, 82.7%)。

[1664] [步骤11] 化合物2046



[1666] 将 N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.100g, 0.215mmol) 及 1-甲氧基-N-三乙基碘代酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.054g, 0.226mmol) 于四氢呋喃 (3.5mL) 中的混合物在 150℃ 下在微波下加热 30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水 (5mL) 添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取 (5mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO_2 , 4g 柱; 乙酸乙酯/己烷 = 10% 至 60%) 纯化并浓缩以得到呈白色形式的 5-(2,2-二氟乙酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基-N-(1-(4-氟-3-吗啉代苯基)环丁基)嘧啶-2-胺 (0.066g, 68.7%)。

[1667] 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H), 7.05-6.95 (m, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.43 (br, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 2H), 2.71 (tdd, $J=8.0, 6.3, 4.2$ Hz, 2H), 2.66-2.57 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.98 (tdd, $J=10.0, 6.9, 3.8$ Hz, 1H); LRMS (ES) m/z 445.3 (M^++1)。

[1668] 实施例92: 化合物2047, 5-(2,2-二氟乙酰基)-1,3,4-噁二唑-2-基-N-(1-(2-甲氧基

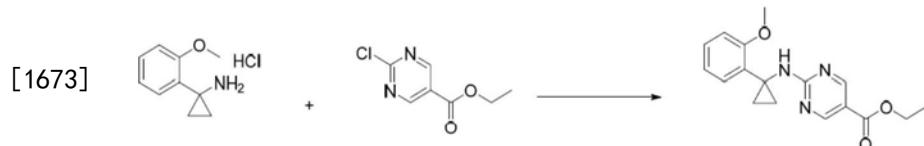
苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1669] [步骤1]1- (2-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐



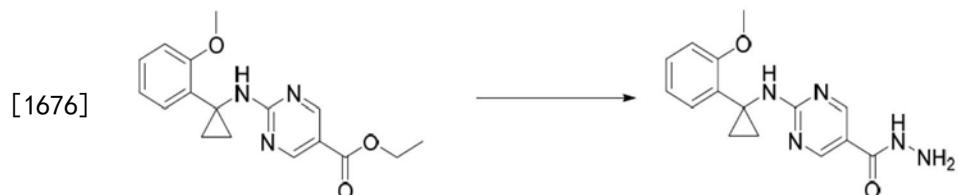
[1671] 将2-甲氧基苯甲腈(5.000g, 37.552mmol)、乙基溴化镁(1.00M溶液, 93.879mL, 93.879mmol)及乙醇钛(11.810mL, 56.327mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 30mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr, 并与三氟化硼合二乙醚(9.269mL, 75.103mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物, 然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液, 37.552mL, 37.552mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1- (2-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(1.000g, 13.3%)。

[1672] [步骤2]2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



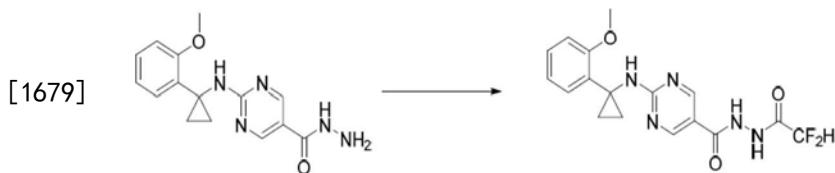
[1674] 将1- (2-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.500g, 2.504mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.467g, 2.504mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.090mL, 6.260mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在80℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.650g, 82.8%)。

[1675] [步骤3]2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



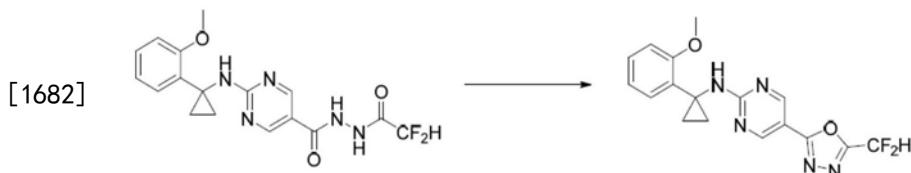
[1677] 将2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.500g, 1.596mmol)及一水合肼(1.551mL, 31.912mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.255g, 53.4%)。

[1678] [步骤4]N'- (2,2-二氟乙酰基)-2- ((1- (2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1680] 将在室温下制备的2-((1-(2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.255g, 0.852mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.106mL, 0.852mmol)及三乙胺(0.178mL, 1.278mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.300g, 93.3%)。

[1681] [步骤5]化合物2047



[1683] 将N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.300g, 0.795mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.284g, 1.193mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.200g, 70.0%)。

[1684] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01~8.87 (m, 2H), 7.61 (dd, J=7.5, 1.7Hz, 1H), 7.27~7.23 (m, 1H), 7.03 (s, 0.25H), 6.90 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.25H), 6.98 (s, 1H), 6.93~6.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.28~1.23 (m, 4H).; LRMS (ES) m/z 360.3 (M⁺+1)。

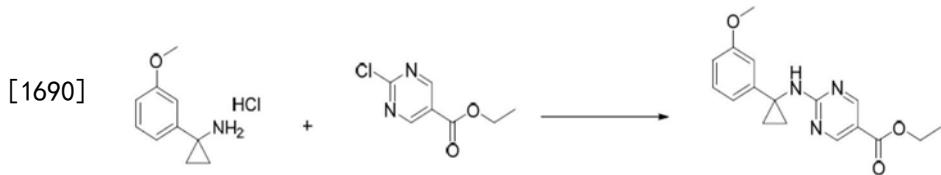
[1685] 实施例93:化合物2048,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1686] [步骤1]1-(3-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐



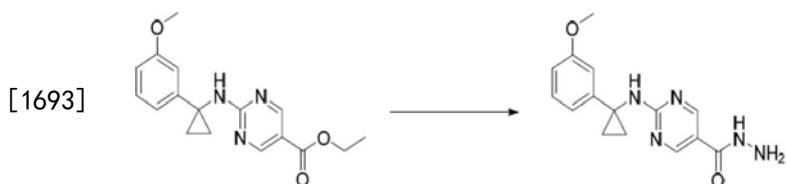
[1688] 将3-甲氧基苯甲腈(5.000g, 37.552mmol)、乙基溴化镁(1.00M溶液, 93.879mL, 93.879mmol)及乙醇钛(11.810mL, 56.327mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 30mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr,并与三氟化硼合二乙醚(9.269mL, 75.103mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯(20mL)稀释残余物,然后添加氯化氢(1.00M于EA中的溶液, 37.552mL, 37.552mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(3-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.850g, 11.3%)。

[1689] [步骤2]2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



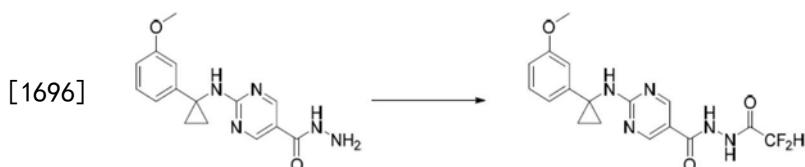
[1691] 将1-(3-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.750g,3.756mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.771g,4.132mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.636mL,9.390mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在80℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.850g,72.2%)。

[1692] [步骤3]2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



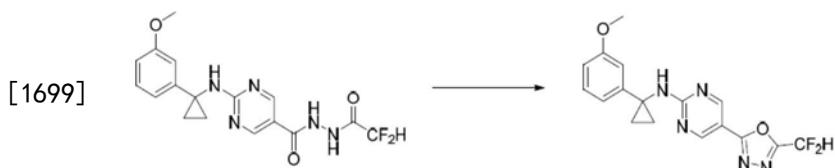
[1694] 将2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.500g,1.596mmol)及一水合肼(1.551mL,31.912mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.350g,73.3%)。

[1695] [步骤4]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1697] 将在室温下制备的2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.124g,0.414mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.052mL,0.414mmol)及三乙胺(0.087mL,0.621mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g,70.4%)。

[1698] [步骤5]化合物2048



[1700] 将N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.110g,0.292mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.104g,0.437mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却

至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.060g,57.3%)。

[1701] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.00~8.96(m,2H),7.24~7.20(m,1H),7.04(s,0.25H),6.91(s,0.5H),6.78(s,0.25H),6.86~6.83(m,2H),6.77~6.75(m,2H),3.78(s,3H),1.49~1.45(m,2H),1.42~1.39(m,2H);LRMS(ES)m/z 360.3(M⁺+1)。

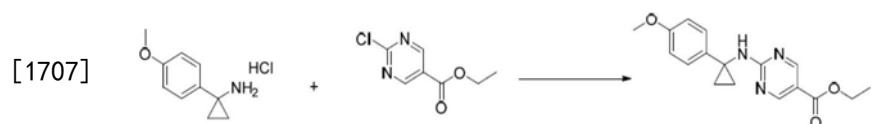
[1702] 实施例94:化合物2049,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1703] [步骤1]1-(4-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐



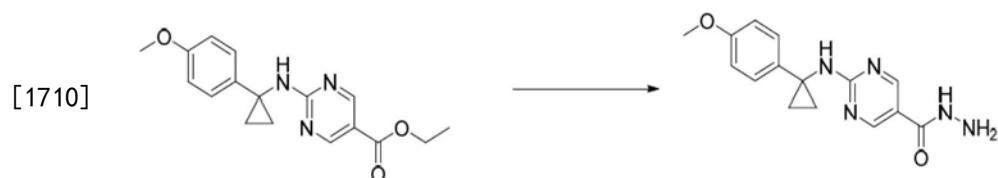
[1705] 将4-甲氧基苯甲腈(5.000g,37.552mmol)、乙基溴化镁(1.00M溶液,93.879mL,93.879mmol)及乙醇钛(11.810mL,56.327mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,30mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr,并与三氟化硼合二乙醚(9.269mL,75.103mmol)及氯化氢(1.00M于EA中的溶液,37.552mL,37.552mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌12hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释残余物,然后添加氯化氢(1.00M于EA中的溶液,37.552mL,37.552mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(4-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.990g,13.2%)。

[1706] [步骤2]2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1708] 将1-(4-甲氧基苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.500g,2.504mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.514g,2.754mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.090mL,6.260mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在80℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.660g,84.1%)。

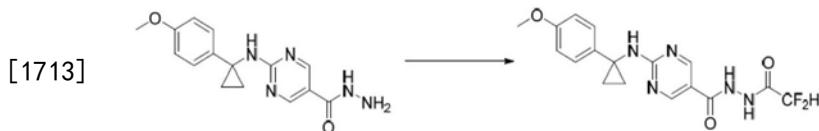
[1709] [步骤3]2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1711] 将2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.500g,1.596mmol)及一水合肼(1.551mL,31.912mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr,冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.450g,78.9%)。

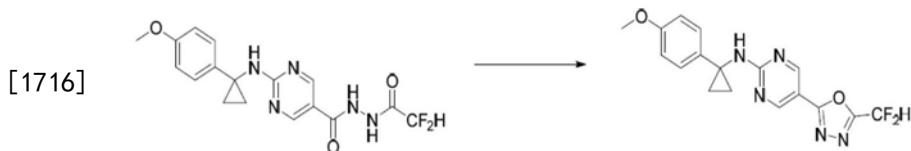
(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.360g,75.4%)。

[1712] [步骤4]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1714] 将在室温下制备的2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.362g,1.209mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.150mL,1.209mmol)及三乙胺(0.253mL,1.814mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.300g,65.7%)。

[1715] [步骤5]化合物2049



[1717] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.160g,0.424mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.152g,0.636mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.100g,65.6%)。

[1718] ¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.01~8.94(m,2H),7.28~7.25(m,2H),7.04(s,0.25H),6.91(s,0.5H),6.78(s,0.25H),6.85~6.83(m,2H),6.74(s,1H),3.79(s,3H),1.39~1.34(m,4H);LRMS(ES)m/z 360.3(M⁺+1)。

[1719] 实施例95:化合物2050,N-(1-(3-氯苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

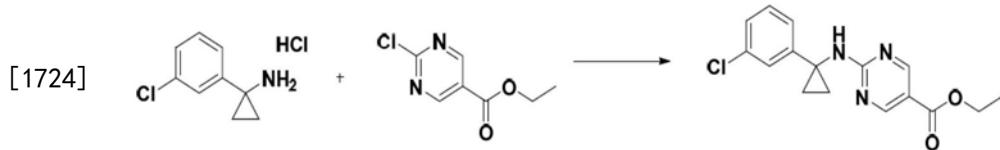
[1720] [步骤1]1-(3-氯苯基)环丙-1-胺盐酸盐



[1722] 将3-氯苯甲腈(1.400g,13.576mmol)、异丙氧基钛(6.029mL,20.365mmol)及EtMgBr(1.00M溶液,31.226mL,31.226mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,150mL)中的溶液在0℃下混合,且在室温下搅拌1hr。在0℃下用三氟化硼合二乙醚(3.854g,27.153mmol)处理反应混合物,在室温下再搅拌17hr,在室温下藉由添加水(10mL,10min搅拌)终止反应。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物并添加盐酸(1.00M于EtOAc中的溶液,14.934mL,14.934mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所

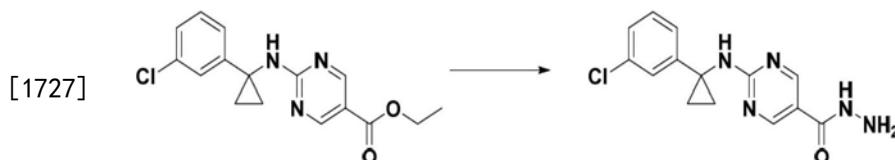
得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1- (3-氯苯基) 环丙-1-胺盐酸盐(1.010g,36.5%)。

[1723] [步骤2]2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



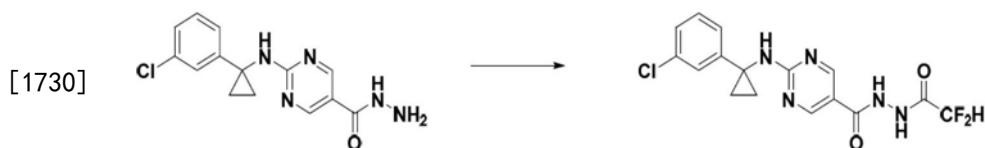
[1725] 1- (3-氯苯基) 环丙-1-胺盐酸盐(0.500g,2.450mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.503g,2.695mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.280mL,7.350mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合,然后在110℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。使用乙醇(5mL)使粗产物在室温下结晶。过滤所得沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.450g,57.8%)。

[1726] [步骤3]2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



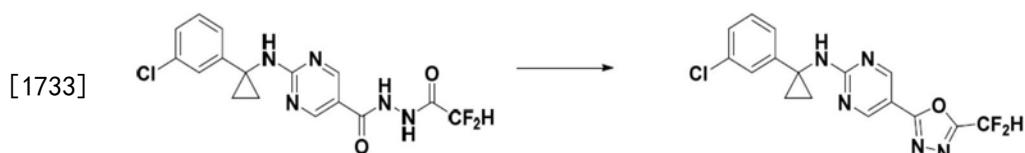
[1728] 2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.450g,1.416mmol)及一水合肼(1.377mL,28.322mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合,然后在110℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。用乙醇(2mL)稀释浓缩物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.411g,95.5%)。

[1729] [步骤4]2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) -N’- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1731] 将2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.658mmol)及三乙胺(0.184mL,1.317mmol)于四氢呋喃(8mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.082mL,0.658mmol)混合,在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) -N’- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.200g,79.6%,黄色油)。

[1732] [步骤5]化合物2050



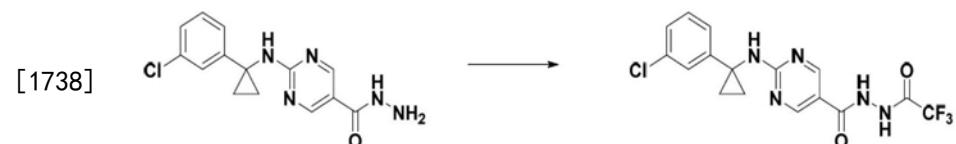
[1734] 2- ((1- (3-氯苯基) 环丙基) 氨基) -N’- (2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,

0.524mmol) 及 1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.375g, 1.572mmol) 于四氢呋喃(5mL) 中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的N- (1- (3- 氯苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噻二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺(0.039g, 20.5%)。

[1735] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 7.05-6.79 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 364.1 ($M^+ + 1$)。

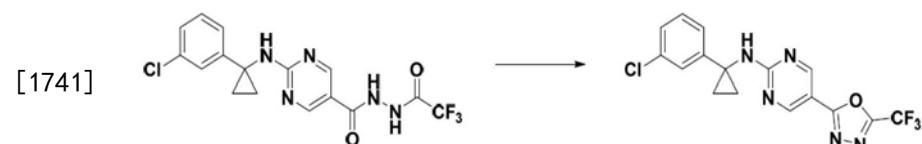
[1736] 实施例96: 化合物2051, N- (1- (3- 氯苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噻二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺

[1737] [步骤1] 2- ((1- (3- 氯苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼



[1739] 将2- ((1- (3- 氯苯基) 环丙基) 氨基) 噻啶-5- 碳酰肼(0.200g, 0.658mmol) 及三乙胺(0.184mL, 1.317mmol) 于四氢呋喃(8mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐(0.093mL, 0.658mmol) 混合, 在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2- ((1- (3- 氯苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼不经进一步纯化即使用(0.200g, 76.0%, 黄色油)。

[1740] [步骤2] 化合物2051



[1742] 2- ((1- (3- 氯苯基) 环丙基) 氨基) -N' - (2,2,2- 三氟乙酰基) 噻啶-5- 碳酰肼(0.200g, 0.500mmol) 及 1- 甲氧基-N- 三乙基铵基磺酰基- 甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.358g, 1.501mmol) 于四氢呋喃(5mL) 中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的N- (1- (3- 氯苯基) 环丙基) -5- (5- (三氟甲基) -1,3,4- 噻二唑-2- 基) 噻啶-2- 胺(0.043g, 22.5%)。

[1743] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 1.49-1.14 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 382.3 ($M^+ + 1$)。

[1744] 实施例97: 化合物2052, N- (1- (4- 氯苯基) 环丙基) -5- (5- (二氟甲基) -1,3,4- 噻二

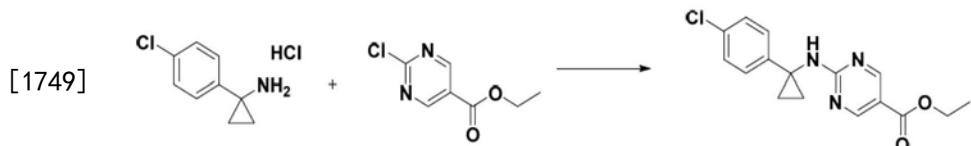
唑-2-基) 嘧啶-2-胺

[1745] [步骤1]1- (4-氯苯基) 环丙-1-胺盐酸盐



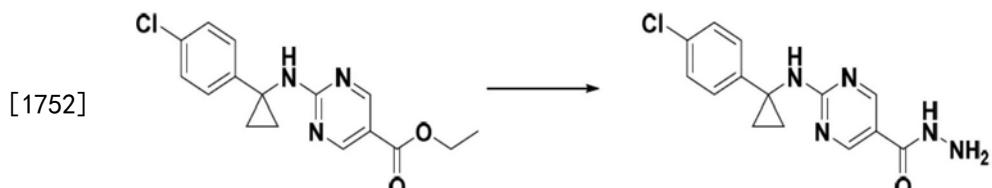
[1747] 将4-氯苯甲腈(1.500g, 10.904mmol)、异丙氧基钛(4.842mL, 16.355mmol)及EtMgBr(1.00M溶液, 25.078mL, 25.078mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 150mL)中的溶液在0℃下混合, 且在室温下搅拌1hr。在0℃下用BF3合乙醚(2.691mL, 21.807mmol)处理反应混合物, 在室温下再搅拌17hr, 在室温下藉由添加水(10mL, 10min搅拌)终止反应。然后, 将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物并添加盐酸(1.00M于EtOAc中的溶液, 11.994mL, 11.994mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的1- (4-氯苯基) 环丙-1-胺盐酸盐(1.120g, 50.3%)。

[1748] [步骤2]2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯



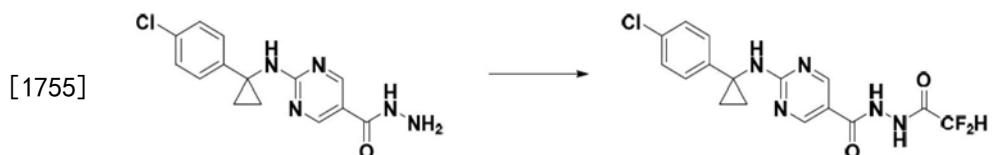
[1750] 1- (4-氯苯基) 环丙-1-胺盐酸盐(0.500g, 2.450mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.503g, 2.695mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.280mL, 7.350mmol)在室温下在1,4-二噁烷(10mL)中混合, 然后在110℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。使用乙醇(5mL)使粗产物在室温下结晶。过滤所得沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.520g, 66.8%)。

[1751] [步骤3]2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1753] 2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-甲酸乙酯(0.520g, 1.636mmol)及一水合肼(1.591mL, 32.728mmol)在室温下在乙醇(5mL)中混合, 然后在110℃下搅拌18hr, 冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀, 用乙醇洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.489g, 98.4%)。

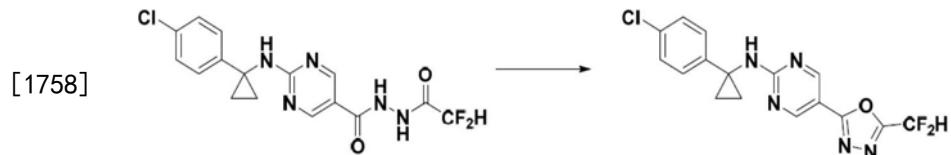
[1754] [步骤4]2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) -N’-(2,2-二氟乙酰基) 嘧啶-5-碳酰肼



[1756] 将2- ((1- (4-氯苯基) 环丙基) 氨基) 嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.494mmol)及三乙胺

(0.138mL, 0.988mmol) 于四氢呋喃 (8mL) 中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐 (0.061mL, 0.494mmol) 混合, 在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用 (0.150g, 79.6%, 黄色油)。

[1757] [步骤5]化合物2052

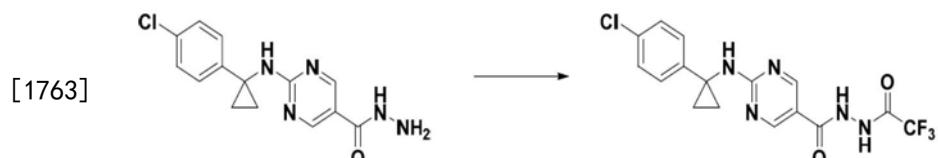


[1759] 2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.393mmol) 及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯 (伯吉斯试剂, 0.281g, 1.179mmol) 于四氢呋喃 (5mL) 中在室温下混合, 然后在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱 (SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至10%) 纯化并浓缩以得到呈黄色固体的N-((1-(4-氯苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺 (0.003g, 2.1%)。

[1760] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.04-6.79 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 1.45-1.41 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 364.1 (M⁺ 1)。

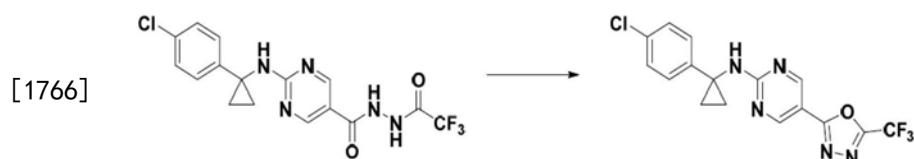
[1761] 实施例98: 化合物2053, N-((1-(4-氯苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1762] [步骤1]2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1764] 将2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼 (0.150g, 0.494mmol) 及三乙胺 (0.138mL, 0.988mmol) 于四氢呋喃 (8mL) 中的溶液在室温下与三氟乙酸酐 (0.070mL, 0.494mmol) 混合, 在相同温度下搅拌18hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层, 且在真空中浓缩所收集的有机层。2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼不经进一步纯化即使用 (0.150g, 76.0%, 黄色油)。

[1765] [步骤2]化合物2053



[1767] 2-((1-(4-氯苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g,0.375mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.268g,1.126mmol)于四氢呋喃(5mL)中在室温下混合,然后在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈黄色固体的N-(1-(4-氯苯基)环丙基)-5-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.012g,8.4%)。

[1768] ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.00(s,1H),8.97(s,1H),7.27(d,J=8.9Hz,2H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),6.54(s,1H),1.46-1.41(m,4H);LRMS(ES)m/z 382.1(M⁺+1)。

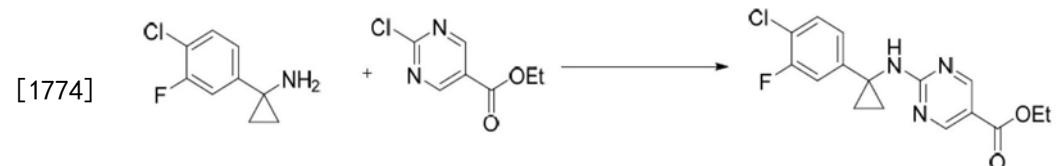
[1769] 实施例99.化合物2054:N-(1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1770] [步骤1]1-(4-氯-3-氟苯基)环丙-1-胺



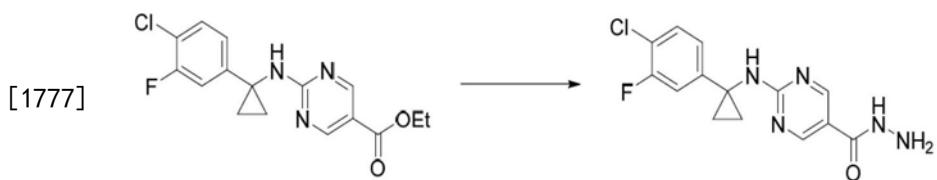
[1772] 在-20℃下,向4-氯-3-氟苯甲腈(2.500g,16.071mmol)的经搅拌溶液中添加于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,30mL)中的异丙氧基钛(6.185mL,20.892mmol)及乙基溴化镁(1.00M于THF中的溶液,36.963mL,36.963mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用三氟化硼合二乙醚(3.967mL,32.142mmol)处理,再搅拌3hr,在室温下藉由添加氢氧化钠(3.00M水溶液,16.071mL,48.213mmol,30min搅拌)终止反应,经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,40g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色液体的1-(4-氯-3-氟苯基)环丙-1-胺(0.554g,18.6%)。

[1773] [步骤2]2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



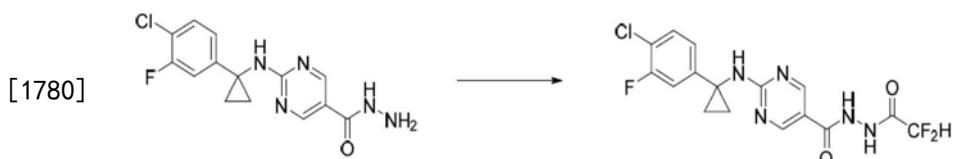
[1775] 将1-(4-氯-3-氟苯基)环丙-1-胺(0.210g,1.131mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.222g,1.188mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.493mL,2.828mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至60%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.346g,91.1%)。

[1776] [步骤3]2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



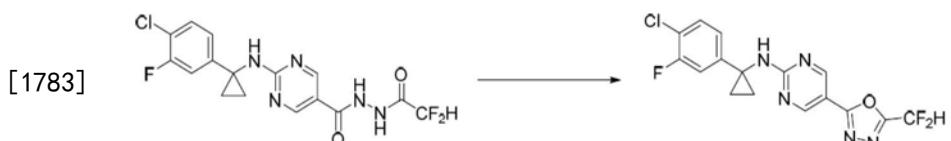
[1778] 将2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.150g, 0.447mmol)及肼(50.00%水溶液, 0.561mL, 8.935mmol)于乙醇(4mL)中的溶液在120℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使使用(2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.125g, 87.0%, 浅黄色固体)。

[1779] [步骤4]2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1781] 将在室温下制备的2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.311mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.039mL, 0.311mmol)及三乙胺(0.087mL, 0.622mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=10%至30%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.102g, 82.1%)。

[1782] [步骤5]化合物2054



[1784] 将2-((1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.080g, 0.200mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.095g, 0.400mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min并冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水(5mL)添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取(5mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/1%己烷水溶液=5%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N-(1-(4-氯-3-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.033g, 43.2%)。

[1785] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 7.7Hz, 1H), 7.07 (dd, J=10.5, 2.2Hz, 1H), 7.05 (s, 0.25H), 6.98 (ddd, J=8.4, 2.2, 0.8Hz, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.40 (br, 1H), 1.45 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 382.0 (M⁺+1)。

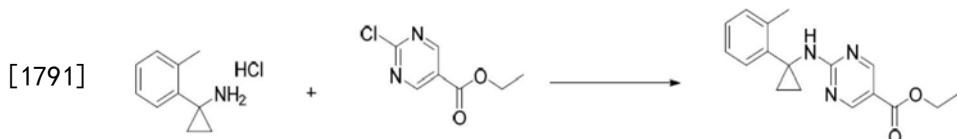
[1786] 实施例100: 化合物2055, 5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(邻甲苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1787] [步骤1]1-(邻甲苯基)环丙-1-胺盐酸盐



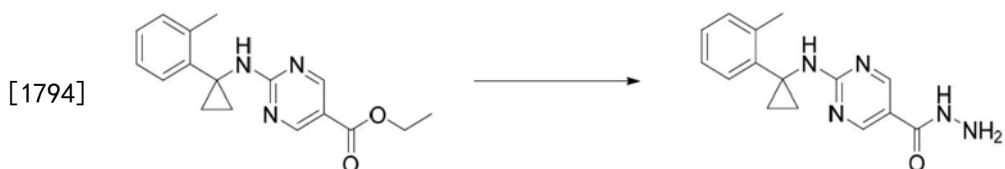
[1789] 将2-甲基苯甲腈(5.000g, 42.680mmol)、异丙氧基钛(18.954mL, 64.020mmol)及乙基溴化镁(3.00M溶液, 35.567mL, 106.701mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 50mL)中的溶液在0℃下搅拌1hr, 并与三氟化硼合二乙醚(7.901mL, 64.020mmol)混合。将反应混合物在室温下再搅拌12hr。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。用乙酸乙酯稀释浓缩物, 然后添加盐酸(1.00M于EA中的溶液, 42.680mL, 42.680mmol)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-(邻甲苯基)环丙-1-胺盐酸盐(1.800g, 23.0%)。

[1790] [步骤2]2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



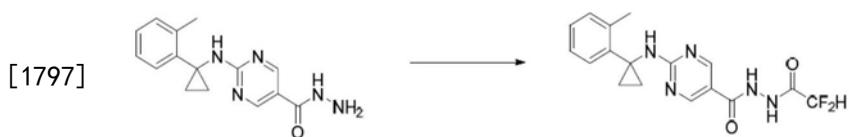
[1792] 将1-(邻甲苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.500g, 2.722mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.559g, 2.994mmol)及N,N-二异丙基乙胺(1.185mL, 6.805mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在80℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.670g, 82.8%)。

[1793] [步骤3]2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



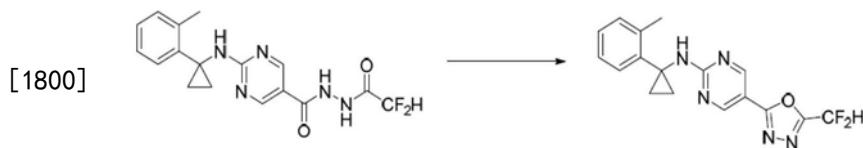
[1795] 将2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.670g, 2.253mmol)及一水合肼(2.190mL, 45.063mmol)于乙醇(10mL)中的混合物在120℃下在微波下加热1hr, 冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.500g, 78.3%)。

[1796] [步骤4]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1798] 将在室温下制备的2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.600g, 2.118mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.263mL, 2.118mmol)及三乙胺(0.443mL, 3.176mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr。藉由过滤收集沉淀, 用己烷洗涤, 并干燥以得到呈白色固体的N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.640g, 83.6%)。

[1799] [步骤5]化合物2055



[1801] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(邻甲苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.640g,1.705mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.609g,2.557mmol)于四氢呋喃(15mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(邻甲苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.400g,65.7%)。

[1802] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.03~8.86 (m, 2H), 7.80~7.78 (m, 1H), 7.19~7.14 (m, 3H), 7.04 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 6.67 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.33~1.29 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 344.3 (M⁺+1)。

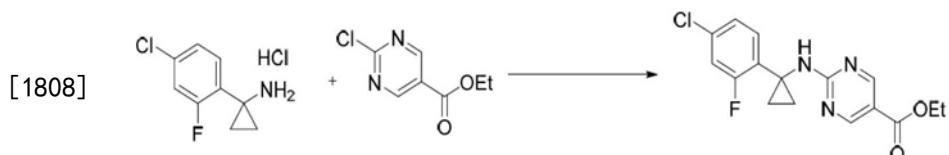
[1803] 实施例101.化合物2056:N-(1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺

[1804] [步骤1]1-(4-氯-2-氟苯基)环丙-1-胺



[1806] 在-20℃下,向4-氯-2-氟苯甲腈(2.500g,16.071mmol)的经搅拌溶液中添加于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,30mL)中的异丙氧基钛(6.185mL,20.892mmol)及乙基溴化镁(1.00M于THF中的溶液,36.963mL,36.963mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用三氟化硼合二乙醚(3.967mL,32.142mmol)处理,再搅拌3hr,在室温下藉由添加氢氧化钠(3.00M水溶液,16.071mL,48.213mmol,30min搅拌)终止反应,经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色液体的1-(4-氯-2-氟苯基)环丙-1-胺(0.753g,25.2%)。

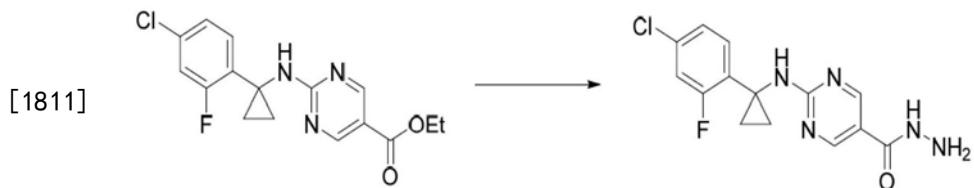
[1807] [步骤2]2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1809] 将1-(4-氯-2-氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.250g,1.126mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.221g,1.182mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.490mL,2.814mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.352g,

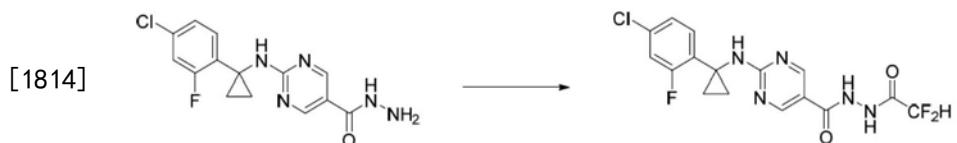
93.1%）。

[1810] [步骤3]2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



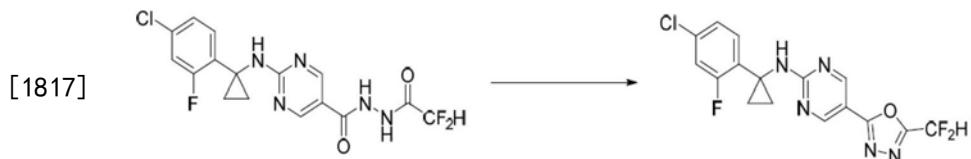
[1812] 将2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.150g, 0.447mmol)及肼(50.00%水溶液, 0.561mL, 8.935mmol)于乙醇(4mL)中的溶液在120℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.138g, 96.0%, 浅黄色固体)。

[1813] [步骤4]2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼



[1815] 将在室温下制备的2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.133g, 0.413mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.051mL, 0.413mmol)及三乙胺(0.115mL, 0.827mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=10%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.120g, 72.6%)。

[1816] [步骤5]化合物2056



[1818] 将2-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)氨基)-N'-(2,2-二氟乙酰基)嘧啶-5-碳酰肼(0.120g, 0.300mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.143g, 0.600mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水(5mL)添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取(5mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至50%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的N-((1-(4-氯-2-氟苯基)环丙基)-5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-胺(0.069g, 60.2%)。

[1819] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.04 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.78 (s, 0.25H), 6.57 (br, 1H), 1.41-1.25 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 382.2 (M⁺+1)。

[1820] 实施例102.化合物2057:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3,5-二

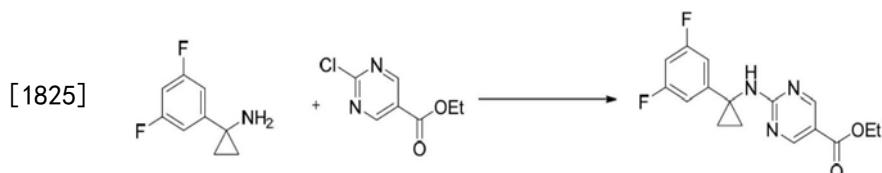
氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1821] [步骤1]1- (3,5-二氟苯基)环丙-1-胺



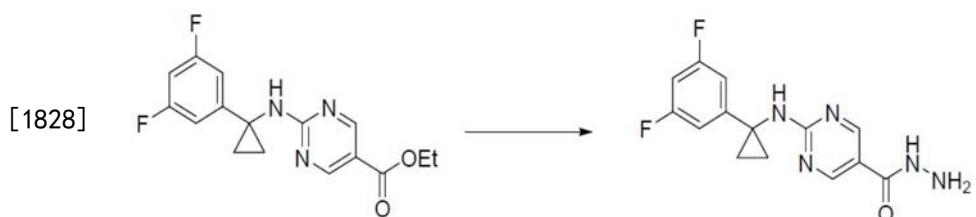
[1823] 在-20℃下,向3,5-二氟苯甲腈(2.500g,17.973mmol)的经搅拌溶液中添加于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,30mL)中的异丙氧基钛(6.917mL,23.364mmol)及乙基溴化镁(1.00M于THF中的溶液,41.337mL,41.337mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min,在室温下用三氟化硼合二乙醚(4.436mL,35.945mmol)处理,再搅拌3hr,在室温下藉由添加氢氧化钠(3.00M水溶液,17.973mL,53.918mmol,30min搅拌)终止反应,经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色液体的1- (3,5-二氟苯基)环丙-1-胺(0.428g,14.1%)。

[1824] [步骤2]2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



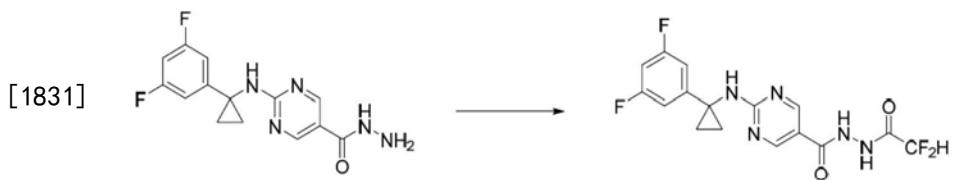
[1826] 将1- (3,5-二氟苯基)环丙-1-胺(0.210g,1.241mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.243g,1.303mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.529mL,3.039mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.359g,92.5%)。

[1827] [步骤3]2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



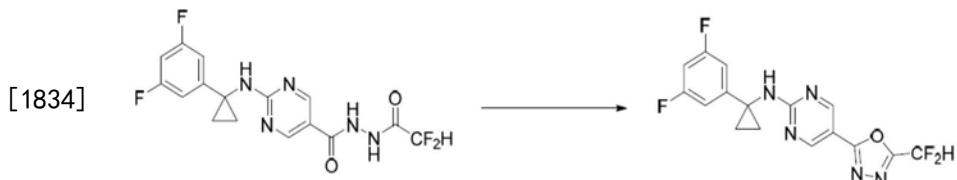
[1829] 将2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.150g,0.470mmol)及肼(50.00%水溶液,0.590mL,9.395mmol)于乙醇(4mL)中的溶液在120℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.142g,99.0%,浅黄色固体)。

[1830] [步骤4]N'- (2,2-二氟乙酰基)-2- ((1- (3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1832] 将在室温下制备的2-((1-(3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.150g, 0.491mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.061mL, 0.491mmol)及三乙胺(0.137mL, 0.983mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=10%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.132g, 70.1%)。

[1833] [步骤5]化合物2057



[1835] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,5-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.261mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.124g, 0.522mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水(5mL)添加至反应混合物, 之后用二氯甲烷萃取(5mL), 且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=5%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,5-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.058g, 60.9%)。

[1836] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.01 (s, 2H), 7.05 (s, 0.25H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.79-6.72 (m, 2H), 6.66 (tt, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.38 (br, 1H), 1.47 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 366.1 (M⁺+1)。

[1837] 实施例103. 化合物2058:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

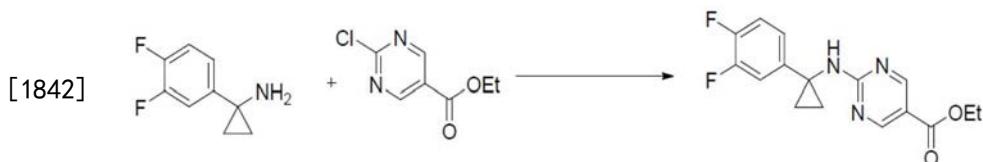
[1838] [步骤1]1-(3,4-二氟苯基)环丙-1-胺



[1840] 在-20℃下, 向3,4-二氟苯甲腈(2.500g, 17.973mmol)的经搅拌溶液中添加于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE, 30mL)中的异丙氧基钛(6.917mL, 23.364mmol)及乙基溴化镁(1.00M于THF中的溶液, 41.337mL, 41.337mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌30min, 在室温下用三氟化硼合二乙醚(4.436mL, 35.945mmol)处理, 再搅拌3hr, 在室温下藉由添加氢氧化钠(3.00M水溶液, 17.973mL, 53.918mmol, 30min搅拌)终止反应, 经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后, 将水添加至反应混合物, 之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 经无水MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 40g柱; 甲醇/二氯甲烷=5%至30%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色液体的1-(3,4-二氟苯基)环丙-1-胺。

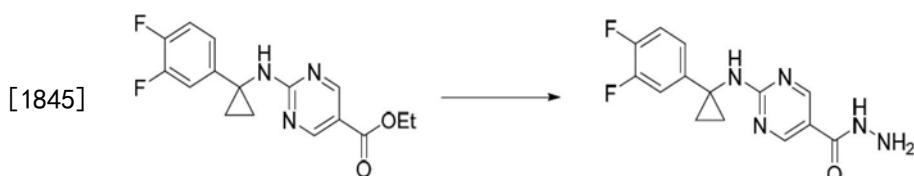
(0.822g, 27.0%)。

[1841] [步骤2]2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



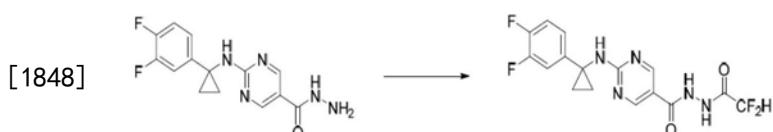
[1843] 将1-(3,4-二氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.250g, 1.241mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.238g, 1.277mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.529mL, 3.039mmol)于1,4-二噁烷(3mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 24g柱; 乙酸乙酯/己烷=0%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.328g, 84.5%)。

[1844] [步骤3]2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



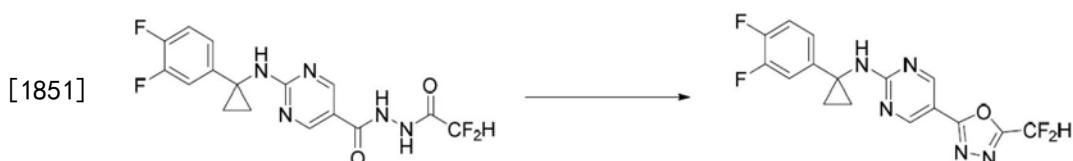
[1846] 将2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.150g, 0.470mmol)及肼(50.00%水溶液, 0.590mL, 9.395mmol)于乙醇(4mL)中的溶液在120℃下搅拌12hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.140g, 97.6%, 浅黄色液体)。

[1847] [步骤4]N'--(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1849] 将在室温下制备的2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.153g, 0.501mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.062mL, 0.501mmol)及三乙胺(0.140mL, 1.002mmol)于二氯甲烷(5mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱; 甲醇/二氯甲烷=10%至30%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.135g, 70.3%)。

[1850] [步骤5]化合物2058



[1852] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.261mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基碘酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.124g, 0.522mmol)于四氢呋喃(3mL)中的混合物在150℃下在微波下加热30min, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后, 将水(5mL)添加至反应混

合物,之后用二氯甲烷萃取(5mL),且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.059g,61.9%)。

[1853] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.77-7.60 (m, 1H), 7.04 (s, 0.25H), 6.91 (s, 0.5H), 6.81 (s, 0.25H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.62 (br, 1H), 1.37-1.21 (m, 4H); LRMS (ES) m/z 366.1 (M^++1)。

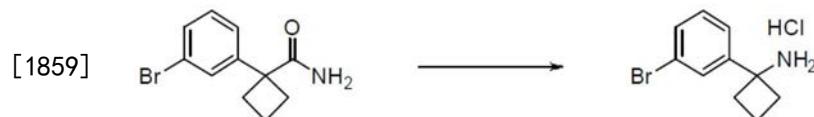
[1854] 实施例104:化合物2060,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1855] [步骤1]1-(3-溴苯基)环丁烷-1-甲酰胺



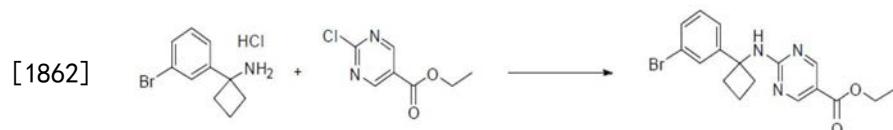
[1857] 将在室温下制备的1-(3-溴苯基)环丁烷-1-甲腈(21.000g,88.942mmol)、氢氧化钠(3.00M溶液,29.647mL,88.942mmol)、过氧化氢(30.00%溶液,27.255mL,266.825mmol)及四正丁基溴化铵(0.287g,0.889mmol)于甲醇(150mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。粗产物不经进一步纯化即使用(1-(3-溴苯基)环丁烷-1-甲酰胺,26.300g,116.4%,浅黄色油)。

[1858] [步骤2]1-(3-溴苯基)环丁-1-胺盐酸盐



[1860] 将在室温下制备的1-(3-溴苯基)环丁烷-1-甲酰胺(26.000g,102.310mmol)、次氯酸钠(10.00%水溶液,88.116mL,143.234mmol)及氢氧化钠(3.00M水溶液,95.489mL,286.468mmol)于1-丁醇(100mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。用乙酸乙酯及盐酸(4.00M于1,4-二噁烷中的溶液,38.366mL,153.465mmol)稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤并干燥以得到呈褐色固体的1-(3-溴苯基)环丁-1-胺盐酸盐(11.243g,41.9%)。

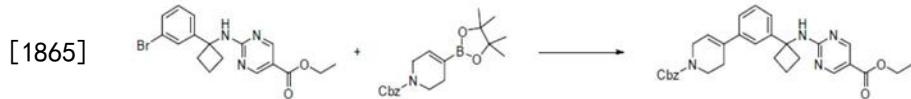
[1861] [步骤3]2-((1-(3-溴苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



[1863] 将在室温下制备的1-(3-溴苯基)环丁-1-胺盐酸盐(7.257g,27.637mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(5.673g,30.400mmol)及N,N-二异丙基乙胺(14.441mL,82.910mmol)于1,4-二噁烷(110mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,80g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至10%)纯化并浓缩以得到呈黄色

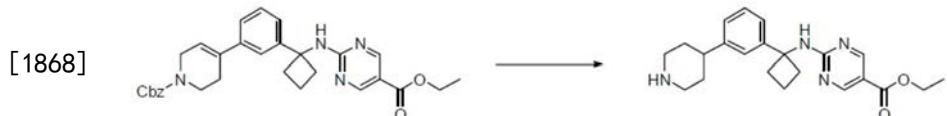
固体的2-((1-(3-溴苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(5.007g,48.1%)。

[1864] [步骤4]2-((1-(3-((苄基氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



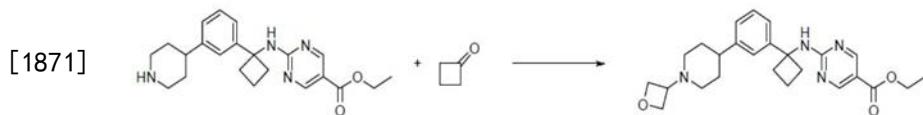
[1866] 将2-((1-(3-溴苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(2.000g,5.316mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄酯(2.189g,6.379mmol)、[1,1'-双(二-第三丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(Pd(dtbpf)Cl₂,0.173g,0.266mmol)及碳酸铯(5.196g,15.947mmol)于1,4-二噁烷(6mL)/水(2mL)中的混合物在100℃下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,40g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至30%)纯化并浓缩以得到呈褐色油的2-((1-(3-((苄基氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.215g,44.6%)。

[1867] [步骤5]2-((1-(3-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



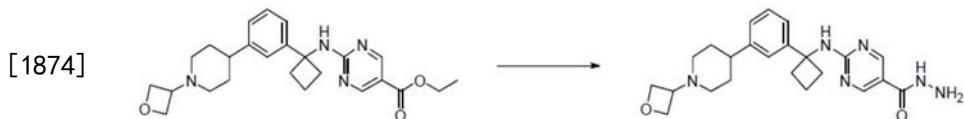
[1869] 在室温下将2-((1-(3-((苄基氧基)羰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(1.215g,2.371mmol)溶解于乙醇(24mL)中。在相同温度下将10%-Pd/C(240mg)缓慢添加至溶液,将反应混合物在60℃下在氢气气球(H₂气球)下再搅拌20hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(3-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯,0.851g,94.3%,浅黄色油)。

[1870] [步骤6]2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



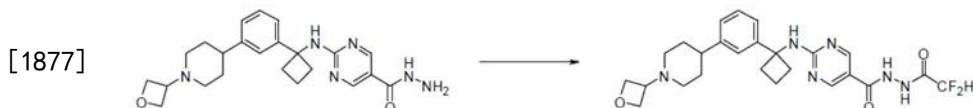
[1872] 将在室温下制备的2-((1-(3-(哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.213g,0.558mmol)、环丁酮(0.048mL,0.838mmol)及三乙酰氧基硼氢化钠(0.178g,0.838mmol)于二氯甲烷(3mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将水添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。使双相混合物经过塑料滤器以移除固体残余物及水层,且在真空中浓缩所收集的有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,12g柱;甲醇/二氯甲烷=0%至5%)纯化并浓缩以得到呈无色油的2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.134g,55.0%)。

[1873] [步骤7]2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



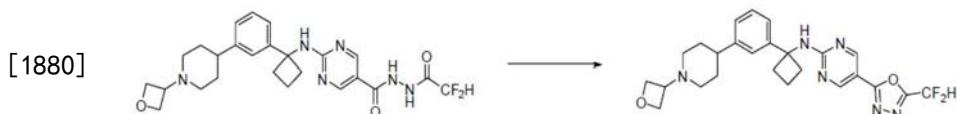
[1875] 2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.134g, 0.307mmol)及一水合肼(0.299mL, 6.143mmol)在室温下混合于乙醇(2mL)中, 然后在75℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至15%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.115g, 88.2%)。

[1876] [步骤8] N' -((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1878] 将在室温下制备的2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.115g, 0.271mmol)、三乙胺(0.038mL, 0.271mmol)及2,2-二氟乙酸酐(0.034mL, 0.271mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr, 并在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(N' -((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼, 0.135g, 99.5%, 浅黄色油)。

[1879] [步骤9]化合物2060



[1881] N' -((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.135g, 0.270mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.096g, 0.405mmol)在室温下混合于四氢呋喃(1mL)中, 然后在70℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 , 4g柱; 甲醇/二氯甲烷=0%至5%)纯化并浓缩以得到呈浅黄色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(3-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.028g, 21.5%)。

[1882] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J =7.6Hz), 6.89 (t, 1H, J =51.7Hz), 6.53 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.75 (t, 1H, J =7.1Hz), 3.87 (brs, 1H), 3.21 (brs, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.37-2.36 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 3H), 2.03-1.96 (m, 3H); LRMS (ES) m/z 483.5 (M^++1)。

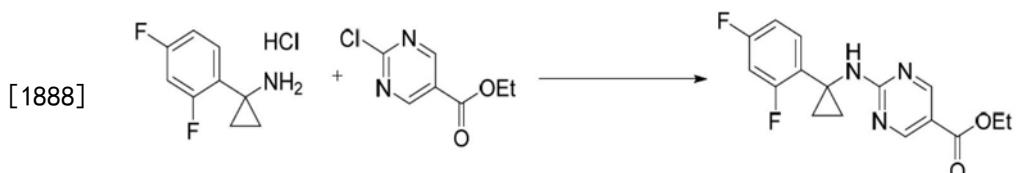
[1883] 实施例105. 化合物2061:5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺

[1884] [步骤1]1-(2,4-二氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐



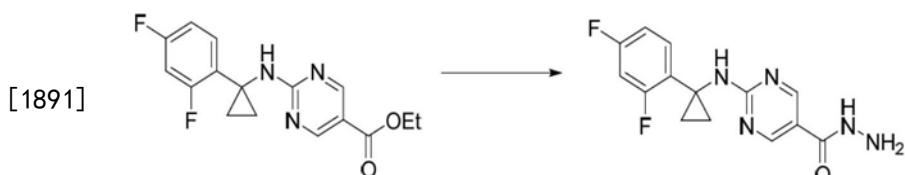
[1886] 在-20℃下向2,4-二氟苯甲腈(5.000g,35.945mmol)及异丙氧基钛(13.835mL,46.729mmol)于2-甲氧基-2-甲基丙烷(MTBE,60mL)中的经搅拌溶液中添加乙基溴化镁(1.00M于THF中的溶液,82.674mL,82.674mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌1hr,在室温下用三氟化硼合二乙醚(8.873mL,71.891mmol)处理,再搅拌12hr,在室温下藉由添加氢氧化钠(3.00M水溶液,35.945mL,107.836mmol,30min搅拌)终止反应,经由硅藻土垫过滤以移除固体。然后,饱和氯化钠水溶液添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。用盐酸(20mL)及己烷(10mL)稀释残余物并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙酸乙酯洗涤,并干燥以得到呈白色固体的1-(2,4-二氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(1.559g,21.1%)。

[1887] [步骤2]2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



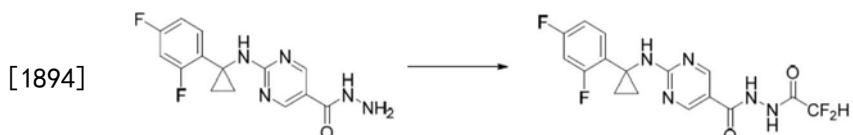
[1889] 将1-(2,4-二氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.200g,0.973mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.191g,1.021mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.424mL,2.432mmol)于1,4-二噁烷(5mL)中的溶液在90℃下搅拌12hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂,24g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.217g,69.9%)。

[1890] [步骤3]2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1892] 将2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.220g,0.689mmol)及肼(50.00%水溶液,0.865mL,13.780mmol)于乙醇(3mL)中的溶液在120℃下搅拌8hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。粗产物不经进一步纯化即使用(2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼,0.200g,95.1%,白色固体)。

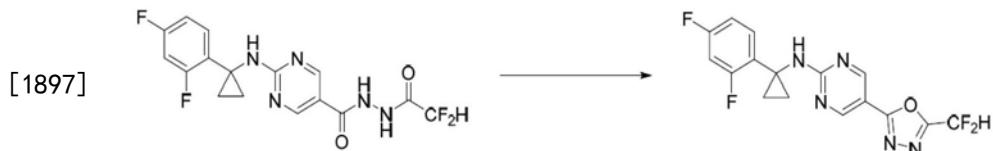
[1893] [步骤4]N'-((2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1895] 将在室温下制备的2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.200g,0.655mmol)、2,2-二氟乙酸酐(0.090mL,0.721mmol)及三乙胺(0.183mL,1.310mmol)于四氢

呋喃(4mL)中的溶液在相同温度下搅拌1hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,12g柱;甲醇/二氯甲烷=5%至20%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.132g,52.6%)。

[1896] [步骤5]化合物2061



[1898] 将N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(2,4-二氟苯基)环丙基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g,0.261mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂,0.124g,0.522mmol)于四氢呋喃(5mL)中的混合物在150°C下在微波下加热30min,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水(5mL)添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取(5mL),且经由塑料滤器过滤。在真空中浓缩所得有机层。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,4g柱;乙酸乙酯/己烷=5%至50%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(2,4-二氟苯基)环丙基)嘧啶-2-胺(0.028g,29.4%)。

[1899] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.04 (s, 0.25H), 7.01 (dd, $J=8.6, 4.2, 2.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.92 (s, 0.5H), 6.79 (s, 0.25H), 6.65 (br, 1H), 1.41 (s, 4H); LRMS (ES) m/z 366.1 (M^++1)。

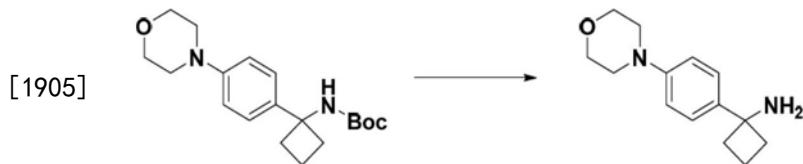
[1900] 实施例106:化合物2062,5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-吗啉代苯基)环丁基)嘧啶-2-胺

[1901] [步骤1] (1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基甲酸第三丁基酯



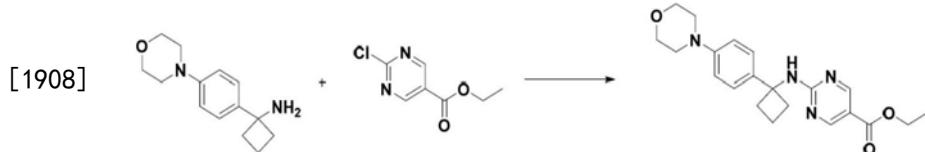
[1903] (1-(4-溴苯基)环丁基)氨基甲酸第三丁基酯(0.500g,1.533mmol)、吗啉(0.159mL,1.839mmol)、参(二亚苄基丙酮)二钯($\text{Pd}2(\text{dba})_3$,0.140g,0.153mmol)、2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(XPhos,0.073g,0.153mmol)及第三丁醇钠(0.295g,3.065mmol)于甲苯(10mL)中在室温下混合,然后在100°C下在微波下加热30min,冷却至室温以终止反应。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水 MgSO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO_2 ,24g柱;乙酸乙酯/己烷=0%至20%)纯化并浓缩以得到粗产物,将其溶解于己烷(10mL)中并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤,并干燥以得到呈浅褐色固体的(1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基甲酸第三丁基酯(0.347g,68.1%)。

[1904] [步骤2]1-(4-吗啉代苯基)环丁-1-胺



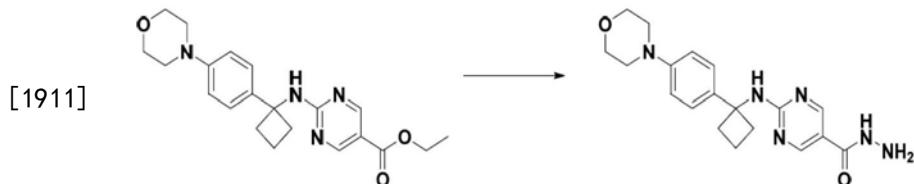
[1906] 将在室温下制备的(1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基甲酸第三丁基酯(0.347g, 1.044mmol)及盐酸(4.00M溶液, 1.305mL, 5.219mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液在相同温度下搅拌18hr。然后,将饱和碳酸氢钠水溶液添加至反应混合物,之后用二氯甲烷萃取。在真空中浓缩水层并用四氢呋喃(30mL)/二氯甲烷(10mL)稀释并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集沉淀,1-(4-吗啉代苯基)环丁-1-胺不经进一步纯化即使用(0.240g, 99.0%, 无色油)。

[1907] [步骤3]2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



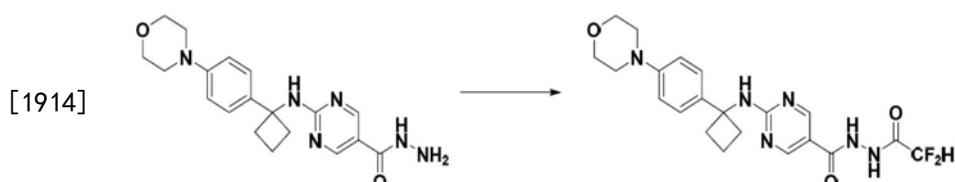
[1909] 1-(4-吗啉代苯基)环丁-1-胺(0.240g, 1.033mmol)、2-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(0.212g, 1.136mmol)及N,N-二异丙基乙胺(0.540mL, 3.099mmol)在室温下于1,4-二噁烷(5mL)中混合,然后在110℃下搅拌18hr,且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。然后,将水添加至反应混合物,之后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,经无水MgSO₄干燥,过滤,并在真空中浓缩。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 12g柱;乙酸乙酯/己烷=10%至40%)纯化并浓缩以得到粗产物,其溶解于乙醇(5mL)并在环境温度下搅拌。藉由过滤收集所得沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.280g, 70.9%)。

[1910] [步骤4]2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1912] 2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.280g, 0.732mmol)及一水合肼(0.712mL, 14.642mmol)在室温下混合于乙醇(3mL)中,然后在100℃下搅拌7hr,冷却至室温以终止反应。藉由过滤收集沉淀,用乙醇洗涤,并干燥以得到呈白色固体的2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 41.5%)。

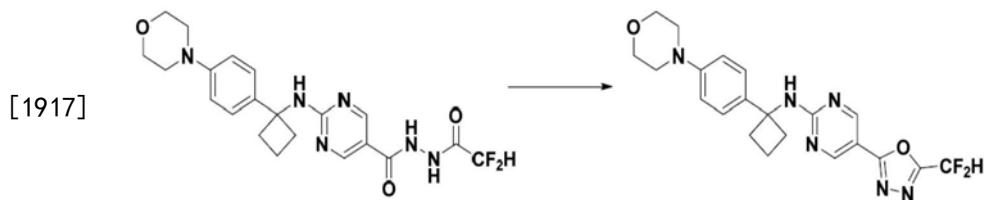
[1913] [步骤5]N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼



[1915] 将2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.112g, 0.304mmol)及三乙胺(0.127mL, 0.912mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液在室温下与2,2-二氟乙酸酐(0.042mL, 0.334mmol)混合,在相同温度下搅拌18hr,并在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱;乙酸乙酯/己烷=40%至90%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的N'-(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.096g,

70.7%）。

[1916] [步骤6]化合物2062



[1918] N' -(2,2-二氟乙酰基)-2-((1-(4-吗啉代苯基)环丁基)氨基)嘧啶-5-碳酰肼(0.100g, 0.224mmol)及1-甲氧基-N-三乙基铵基磺酰基-甲烷亚胺酸酯(伯吉斯试剂, 0.160g, 0.672mmol)在室温下混合于四氢呋喃(5mL)中, 然后在100℃下搅拌18hr, 且冷却至室温以终止反应。将反应混合物在减压下浓缩以移除溶剂。将浓缩物藉由柱色谱(SiO₂, 4g柱; 乙酸乙酯/己烷=10%至40%)纯化并浓缩以得到呈白色固体的5-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-N-(1-(4-吗啉代苯基)环丁基)嘧啶-2-胺(0.047g, 49.0%)。

[1919] ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (s, 2H), 7.45 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02-6.76 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.19 (t, J=4.6Hz, 4H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.18-2.15 (m, 1H), 1.99-1.96 (m, 1H); LRMS (ES) m/z 429.3 (M⁺+1)。

[1920] 实验例:HDAC酶活性抑制测定(体外)

[1921] 为了藉由HDAC1及HDAC6酶活性抑制测定检验本发明式I化合物的HDAC6选择性, 使用习用物质作为对照来实施实验。

[1922] 使用HDAC Fluorimetric Drug Discovery Kit (BML-AK511, 516, Enzo Life Science) 来测定HDAC酶活性。对于HDAC1酶活性测试, 使用人类重组体HDAC1 (BML-SE456) 作为酶源, 且使用Fluor de Lys[®]-SIRT1 (BNL-KI177)作为底物。将化合物的5倍稀释物接种至96孔板中, 然后将0.3μg酶及10μM底物添加至板的每一孔中, 并使其在30℃下反应60分钟。然后, 向其添加Fluor de Lys[®]-Developer II (BML-KI176)并使其反应30分钟, 之后使用多板读取器(Flexstation 3, Molecular Device) 测量荧光值(Ex 360, Em 460)。根据与HDAC1酶活性测试方法相同的方案, 使用人类重组体HDAC6 (382180) (Calbiochem) 测试HDAC6酶。基于所得值, 使用GraphPad Prism4.0程序计算每一IC₅₀值。

[1923] [表3]HDAC酶活性抑制分析的结果

化合物	HDAC6	HDAC1 酶
1524	0.048	> 10
1526	0.179	> 10
1559	0.03	> 10
1579	0.046	> 10
1580	0.305	> 10
1581	0.135	> 10
1582	1.25	> 10
1603	0.05	> 10
1604	0.204	> 10
1605	0.044	> 10
1606	0.168	> 10
1607	0.032	> 10
1608	0.154	> 10
1609	0.023	> 10
1610	0.151	> 10
1611	0.038	> 10
1612	0.455	> 10
1614	0.029	> 10
1615	0.022	> 10
1616	0.044	> 10
1617	0.211	> 10
1618	0.267	> 10

[1924]

1640	0.028	> 10	
1641	0.058	> 10	
1642	0.057	> 10	
1670	0.596	> 10	
1671	0.044	> 10	
1672	0.234	> 10	
1673	0.025	> 10	
1674	0.132	> 10	
1675	0.039	> 10	
1676	0.242	> 10	
1677	0.267	> 10	
1678	0.225	> 10	
1683	0.021	> 10	
1711	0.026	> 10	
1712	0.1	> 10	
1713	0.033	> 10	
1714	0.138	> 10	
1722	0.029	> 10	
[1925]	1723	0.219	> 10
	1738	0.132	> 10
	1740	0.062	> 10
	1741	0.45	> 10
	1742	0.531	> 10
	1761	0.025	> 10
	1779	0.134	> 10
	1780	0.42	> 10
	1817	0.078	> 10
	1818	0.751	> 10
	1819	0.07	> 10
	1820	0.083	> 10
	1821	0.032	> 10
	1822	0.282	> 10
	1826	0.12	> 10
	1827	0.043	> 10
	1828	0.039	> 10
	1832	0.1	> 10
	1833	0.75	> 10

[1926]	1834	0.12	> 10
	1835	1.96	> 10
	1836	0.2	> 10
	1837	2.52	> 10
	1838	0.11	> 10
	1913	0.04	> 10
	1959	0.163	> 10
	1960	1.23	> 10
	1961	0.115	> 10
	1962	0.888	> 10
	1963	0.089	> 10
	1964	1.85	> 10
	1965	0.070	> 10
	1966	1.47	> 10
	2023	0.387	> 10
	2026	>10	> 10
	2027	0.09	> 10
	2028	0.302	> 10
	2030	0.758	> 10
	2035	0.367	> 10
	2036	0.478	> 10
	2037	0.397	> 10
	2038	0.111	> 10
	2040	0.1	> 10
	2041	0.189	> 10
	2042	0.173	> 10
	2043	0.277	> 10
	2044	1.735	> 10
	2045	0.061	> 10
	2046	0.329	> 10
	2047	0.032	> 10
	2048	0.063	> 10
	2049	0.051	> 10
	2050	0.026	> 10
	2051	0.152	> 10
	2052	0.075	> 10
	2053	0.519	> 10

[1927]

2054	0.083	> 10
2055	0.031	> 10
2056	0.035	> 10
2057	0.033	> 10
2058	0.039	> 10
2060	0.221	> 10
2061	0.043	> 10
2062	0.256	> 10

[1928] 如上表3可见,本发明的噁二唑胺衍生物化合物、其立体异构体或其医药上可接受的盐在HDAC1及HDAC6活性抑制测定中显示约8至454倍高的选择性HDAC6抑制活性。