



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102140094 B

(45) 授权公告日 2012.06.06

(21) 申请号 201110032493.3

EP 1149834 A1, 2001.10.31,

(22) 申请日 2006.02.10

审查员 原悦

(30) 优先权数据

001695 2005.02.18 EP

(62) 分案原申请数据

200680003962.6 2006.02.10

(73) 专利权人 阿皮德公开股份有限公司

地址 瑞士慕尼黑斯泰因

(72) 发明人 彼得·施内德 彻奥拜·塔赫塔奥伊

(74) 专利代理机构 中国商标专利事务所有限公

司 11234

代理人 万学堂 曾海艳

(51) Int. Cl.

C07D 405/06 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 0051879 A2, 1982.05.19,

WO 97/20839 A1, 1997.06.12,

WO 2005/014587 A1, 2005.02.17,

权利要求书 6 页 说明书 17 页

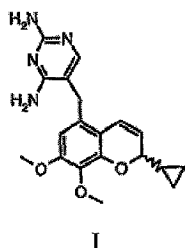
(54) 发明名称

用于制备 2H-色烯的方法

(57) 摘要

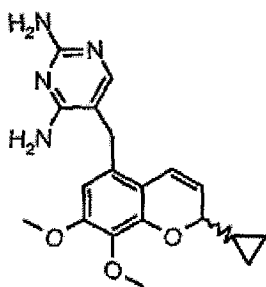
本发明涉及制备式 I 的化合物 (Iclaprim) 的方法, 涉及二氢叶酸还原酶抑制剂, 并涉及该制备

过程中的重要中间体。



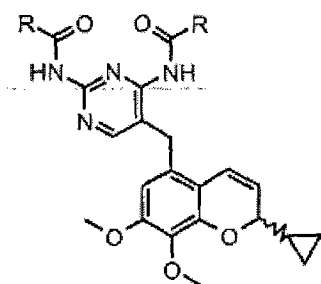
I

1. 一种制备式 I 化合物的方法，



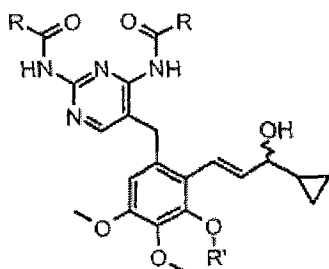
式 I

该方法包括对式 11 的化合物进行脱保护得到式 I 化合物，



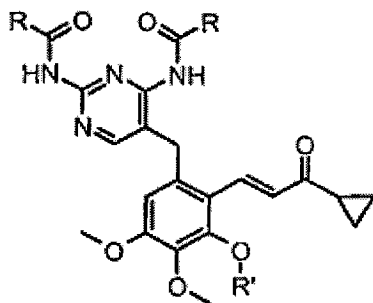
式 11

其中 R 表示 $-C(CH_3)_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ ，所述脱保护是在包含四氢呋喃和水的溶剂混合物中或在包含甲醇和水的溶剂混合物中使用强碱，温度为 $40-80^\circ C$ 下进行的；所述式 11 化合物是通过钼复合物或 / 和酸催化环化式 10 化合物获得，



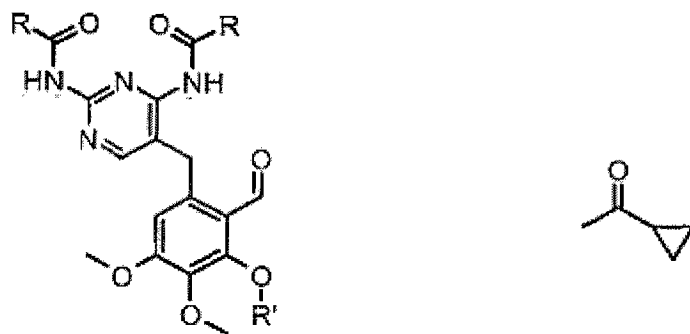
式 10

其中 R 具式 11 中所给出的含义，且 R' 表示甲氧基甲基或烯丙基；
式 10 化合物是通过还原式 9 化合物获得的，



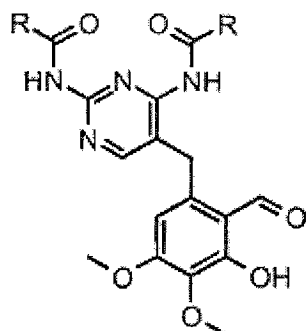
式 9

其中 R 和 R' 具有式 10 中所给出的含义；式 9 化合物是通过使式 7 化合物与式 8 的酮反应得到的，



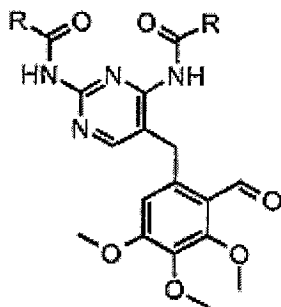
式 7 式 8

其中 R 和 R' 具有式 10 中所给出的含义；式 7 化合物是通过保护式 6 化合物的酚基得到的，



式 6

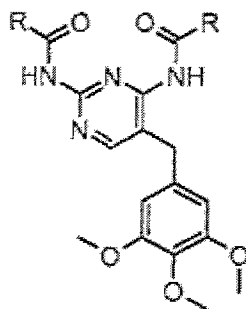
其中 R 具有式 10 中所给出的含义；所述式 6 化合物是通过式 3 化合物进行选择性脱甲基获得的，



式 3

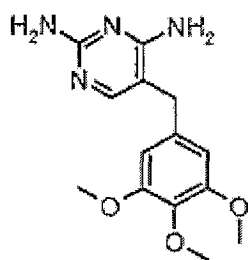
其中 R 具有式 10 中所给出的含义。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中，所述式 3 化合物是通过乙酰化式 2 化合物获得的，



式 2

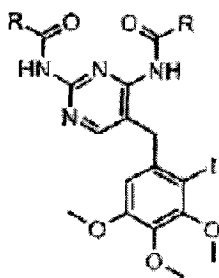
其中 R 具有式 10 中所给出的含义；式 2 化合物是通过式 1 化合物



式 1

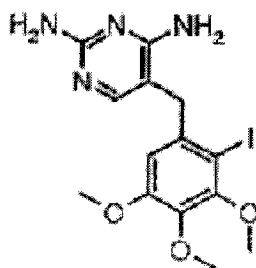
的二胺嘧啶取代基进行选择保护获得的。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中,所述式 3 化合物是通过对式 5 化合物进行羰基化获得的,



式 5

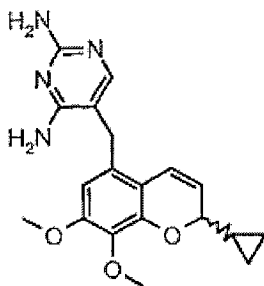
其中 R 具有式 10 中所给出的含义;式 5 化合物是通过对式 4 化合物



式 4

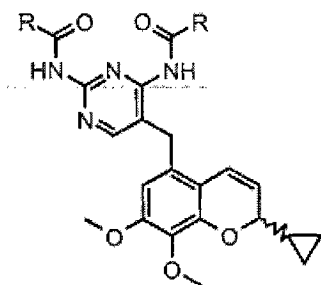
的二胺嘧啶取代基进行保护获得的。

4. 一种制备式 I 化合物的方法,



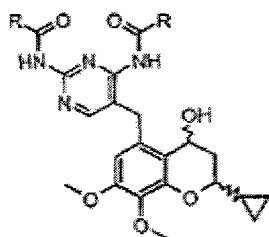
式 I

该方法包括对式 11 的化合物进行脱保护得到式 I 化合物,



式 11

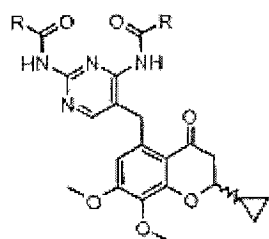
其中 R 表示 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 所述脱保护是在包含四氢呋喃和水的溶剂混合物中或在包含甲醇和水的溶剂混合物中使用强碱, 温度为 $40-80^\circ\text{C}$ 下进行的; 所述式 11 化合物是通过使式 19 化合物与酸在室温到 100°C 下脱水获得的,



式 19

其中 R 具有式 11 中所给出的含义。

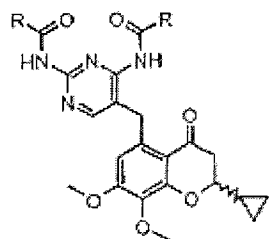
5. 根据权利要求 4 所述的方法, 其中, 所述式 19 化合物是通过还原式 15 化合物获得的,



式 15

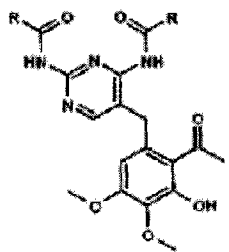
其中 R 具有式 11 中所给出的含义。

6. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述式 15 化合物



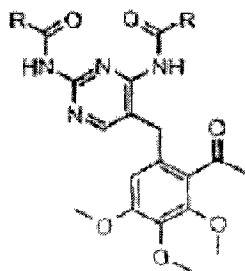
式 13

是通过使式 13 化合物与式 14 化合物反应获得的,



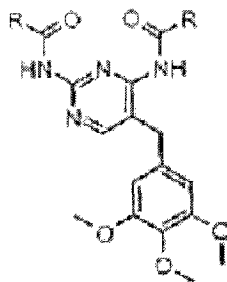
式 13 式 14

其中式 13 化合物中的 R 具有式 11 中所给出的含义, 而式 13 化合物是通过式 12 化合物进行选择性脱甲基获得的,



式 12

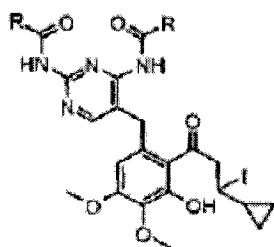
其中 R 具有式 11 中所给出的含义; 而式 12 化合物是通过酰化式 2 化合物获得的,



式 2

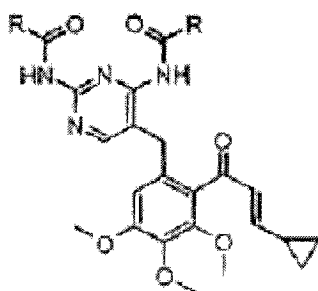
其中 R 具有式 11 中所给出的含义。

7. 根据权利要求 5 所述的方法, 其中, 所述式 15 化合物是通过环化式 18 获得的,



式 18

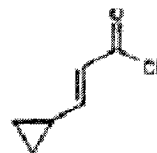
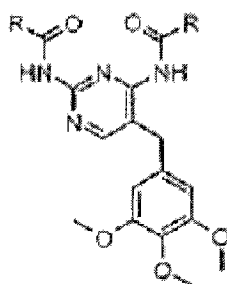
其中 R 具有式 11 中所给出的含义; 而式 18 化合物是通过使用碘化钠对式 17 化合物进行选择性脱甲基获得的,



式 17

其中 R 具有式 11 化合物中所给出的含义。

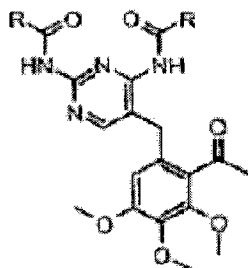
8. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述式 17 化合物是通过使用式 16 化合物酰化式 2 化合物获得的,



式 2 式 16

其中式 2 化合物中的 R 具有式 11 中所给出的含义。

9. 根据权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述式 17 化合物是通过使式 12 化合物与式 14 化合物反应获得的,



式 12 式 14

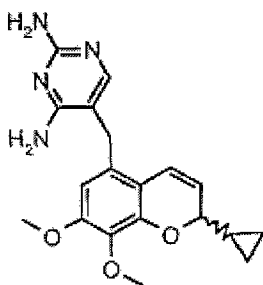
其中式 12 化合物中的 R 具有式 11 中所给出的含义。

用于制备 2H- 色烯的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及制备式 I 的化合物 (Iclaprim) 的新方法, 涉及二氢叶酸还原酶抑制剂,

[0002]



I

[0003] 并涉及该步骤中的重要中间体。

[0004] 发明背景

[0005] 式 I 的化合物具有重要的抗菌特性。该化合物可用于控制或预防哺乳动物 (人类以及非人类) 的感染性疾病。特别地, 其显示出显著的抗菌活性, 甚至能够对抗多种抗菌素的格兰氏阳性株以及抗机会病原体 (例如肺炎肺囊虫)。该化合物还可以与已知的抗菌活性物质共同给药, 并对其中的某些表现出协同效应。

[0006] 一般的组合搭配是, 例如磺酰胺或其他酶抑制剂, 其涉及叶酸生物合成, 例如蝶啶衍生物。

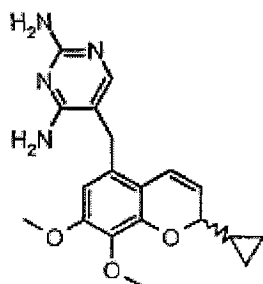
[0007] US 5, 773, 446A 和专利申请 PCT/EP 2004/008682 描述了以昂贵的起始原料合成化合物 I, 并且合成的最终步骤难以控制。

[0008] 因此, 需要一种制备式 I 的化合物的方法, 其要求具有更高的总产量、更少量的可分离的中间体。该方法的目标是所有分离的中间体为晶体, 且无需进行色谱分离。此外, 该步骤允许以普通的中间体和便宜的原材料来合成与式 I 有关的化合物。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明提供一种以式 6 和式 12 的中间体为原材料制备式 I 的化合物的方法。

[0011]



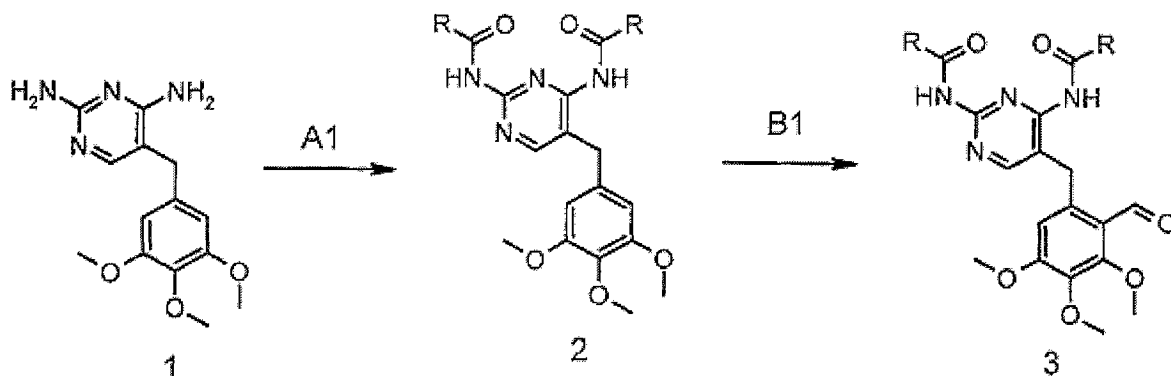
I

[0012] 式 3 的中间体是从容易获得的原材料 1 经过 3 步合成的 (流程 1)。按照 R. J. Griffin 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1811 (1992) 的方法对 1 的二胺嘧啶取代基

进行选择性保护形成式 2 的化合物,随后甲酰化得到式 3 的化合物(流程 1)。

[0013] 流程 1:

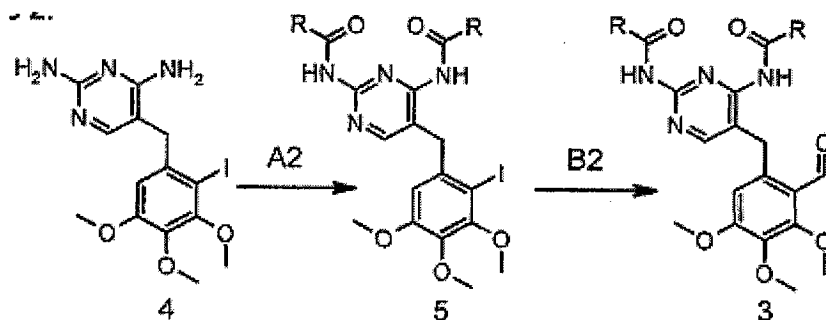
[0014]



[0015] 流程 2 描述了得到式 3 的化合物的另一条路线。式 4 的化合物在二胺嘧啶基保护得到式 5 的化合物,随后羰化 5 得到结构 3 的中间体(流程 2)。

[0016] 流程 2:

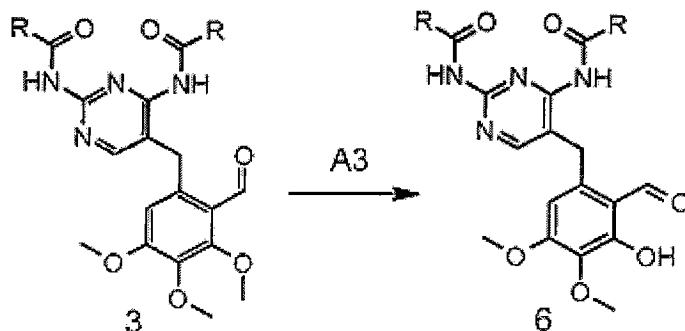
[0017]



[0018] 式 3 的化合物通过选择性脱甲基转换得到式 6 的关键中间体(流程 3)。

[0019] 流程 3:

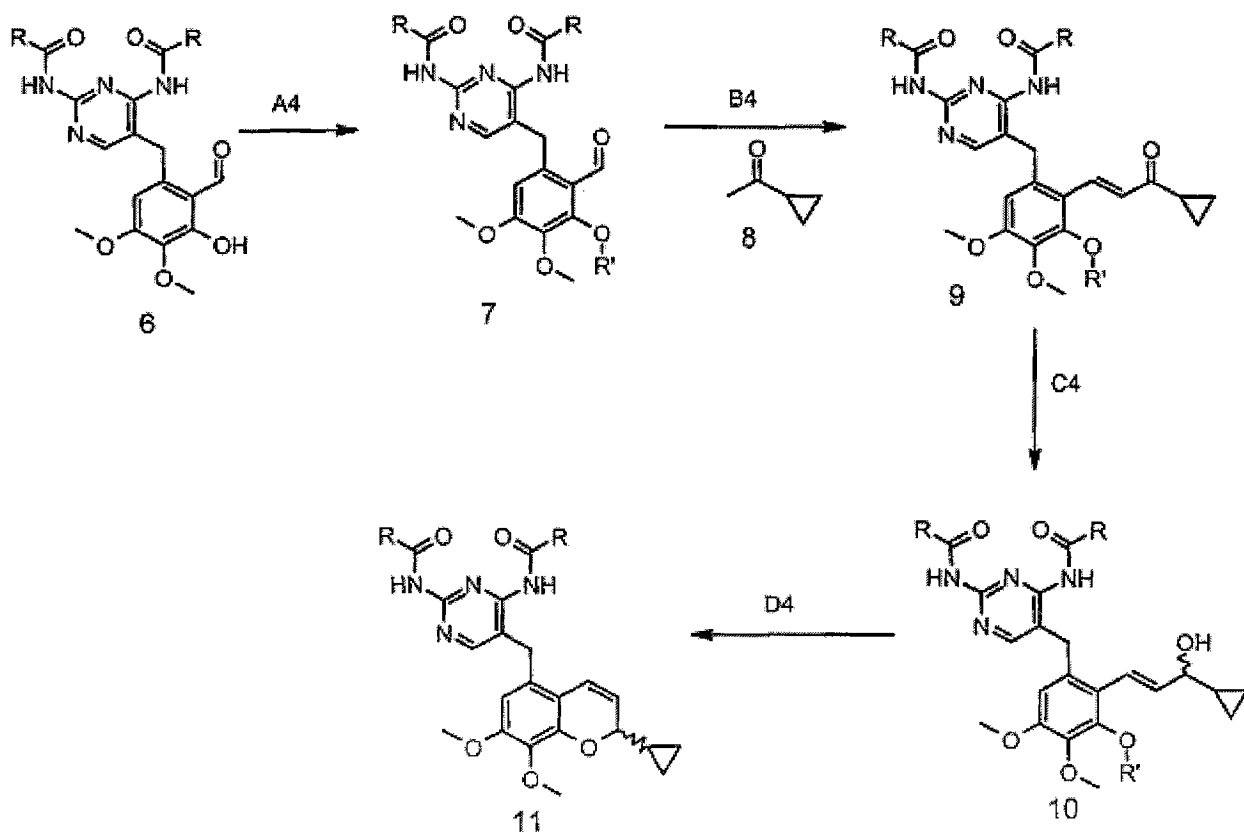
[0020]



[0021] 结构 6 的化合物经苯酚保护(7)后与酮 8 缩合形成式 9 的化合物。如流程 4 所示,还原为结构 10 的化合物,并进行酸或钨催化环化(取决于保护基)得到式 11 的化合物。

[0022] 流程 4:

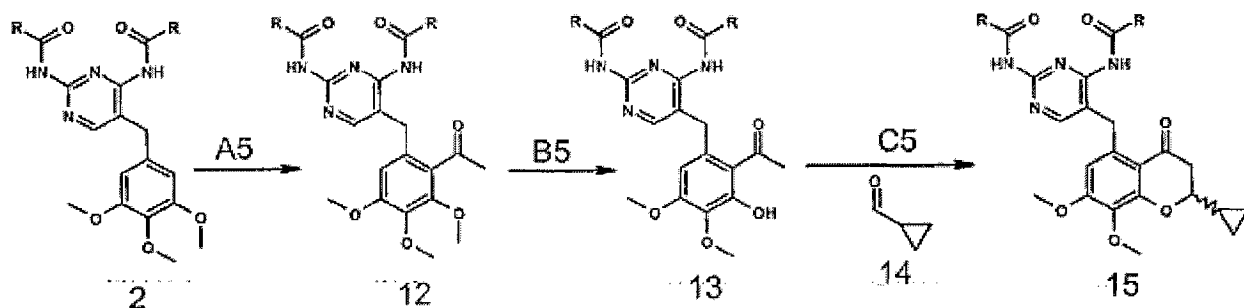
[0023]



[0024] 另外, 结构 2 的化合物酰化得到结构 12 的化合物, 然后选择性脱甲基得到结构 13 的化合物, 并与式 14 的化合物反应得到式 15 的化合物 (流程 5)。

[0025] 流程 5 :

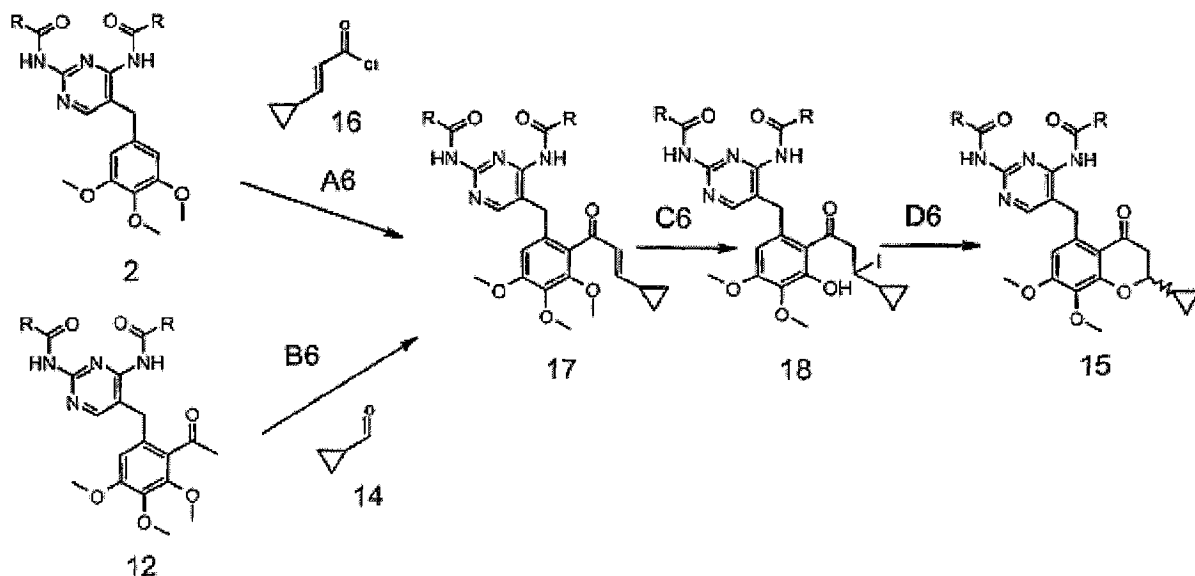
[0026]



[0027] 式 17 的化合物可以通过式 2 的化合物与式 16 的化合物酰化合成、或者通过式 12 的化合物与式 14 的化合物反应合成。式 17 的化合物使用碘化钠选择性脱甲基得到得到式 18 的化合物, 然后环化得到式 15 的化合物 (流程 6)。

[0028] 流程 6 :

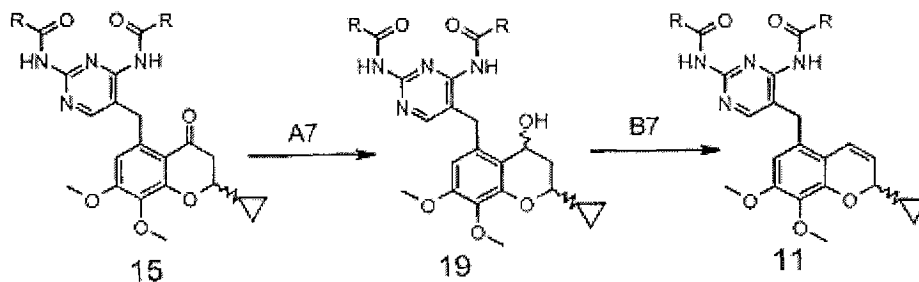
[0029]



[0030] 如流程 7 所述,式 15 的化合物还原为式 19 的化合物,然后转化为式 11 的化合物。

[0031] 流程 7 :

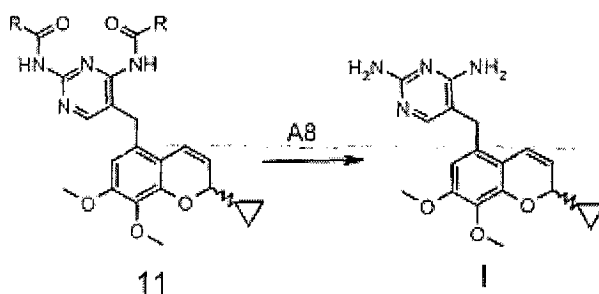
[0032]



[0033] 如流程 8 所述,式 11 的化合物脱保护得到式 I 的目标化合物。

[0034] 流程 8 :

[0035]



[0036] 式 I 的化合物为碱性,如果需要,可与酸形成药学上可接受的盐。适当的酸是,例如盐酸、马来酸、琥珀酸、L(+)-乳酸、DL-乳酸、羟基乙酸、1-羟基-萘-2-羧酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸。更优选羧酸。

[0037] 发明的详细说明

[0038] 本发明的方法相对于 US 5, 773, 446 和专利申请 PCT/EP 2004/008682 所描述的目前合成式 I 的化合物的方法提供了许多优点和改进。式 1、8 和 14 相应的起始原料可以从市场上大量购得,然后式 16 的化合物可以以式 14 的化合物和丙二酸为原料,根据参考文献,如 Z. Ma 等, *Tetrahedron :Asymmetry* 6(6), 883(1997), 的方法来制备。

[0039] 用于制备式 I 的化合物的主要的中间体式 6 可以根据流程 1 ~ 3 描述的步骤来

制备。式 1 的化合物与酸酐（例如乙酸酐、异丁酸酐或特戊酸酐），在惰性的高沸点溶剂中（例如甲苯、对二甲苯或普通酸酐），通过加热至约 120°C ~ 160°C 进行甲氧苄氨嘧啶 1 的 A1 保护。在惰性溶剂（例如二氯甲烷、二氯乙烷，优选二氯甲烷），与二氯甲基甲醚和路易斯酸（例如四氯化锡），在 0°C ~ -30°C（优选 -10°C）下，进行甲氧苄氨嘧啶 2 的 B1 保护。另外，式 3 的化合物还可以经由化合物 4 的 A2 保护，与酸酐（例如乙酸酐、甲基丙酸酐或特戊酸酐），在惰性的高沸点溶剂（例如甲苯、对二甲苯或普通酸酐，优选甲基丙酸酐），加热至约 120°C ~ 160°C 合成。式 5 的化合物的 B2 羧化可在惰性气氛和溶剂中，例如四氢呋喃，使用催化剂钪四、一氧化碳和三丁基锡氢化物在 60°C ~ 80°C 进行。选择性的 A3 脱甲基，在惰性溶剂，例如二氯甲烷、乙腈，与路易斯酸结合（例如氯化铝、三氯化硼、三溴化硼、二氯化锰、二碘化锰，优选氯化铝）和亲核试剂（例如碘化钠、甲硫醚、乙硫醚、四氢噻吩，优选碘化钠），在室温下 ~ 40°C 进行。

[0040] 流程 1 ~ 8 显示了以甲氧苄氨嘧啶为原料合成目标化合物 I。从结构 6 的中间体开始，利用如氯甲基 - 甲醚、二叔丁基甲基氯硅烷、烯丙基卤化物，优选氯甲基 - 甲醚、3- 溴 - 1- 丙烯，在惰性溶剂（例如二氯甲烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺，优选四氢呋喃），与碱（例如三乙胺、氢化钠、叔丁氧钾，优选三乙胺、叔丁氧钾，在 0 ~ 40°C，优选 0°C 下通过 A4 保护苯酚。使用乙酰基环丙烷，在例如二氯甲烷、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺中，优选四氢呋喃，与碱（例如氢化钠、叔胺、叔丁氧钾，优选叔丁氧钾），在 0 ~ 40°C 下，优选在室温下，通过 B4 冷凝 7 形成式 9 的化合物。式 9 的化合物在例如异丙醇、四氢呋喃、二甲氧基乙烷中，优选异丙醇或四氢呋喃，与碱性或金属氢硼化物，在 -10 ~ 室温，优选 -10 ~ 0°C 下与硼氢化钠经 C4 还原得到式 10 的化合物。式 10 的化合物在二氯甲烷、四氢呋喃或乙腈中，使用钨复合物或酸，例如三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲烷磺酸、盐酸、甲酸铵，优选钨复合物和甲酸铵或三氟乙酸（取决于保护基的性质），在室温 ~ 60°C 下环化 D4，苯酚脱保护形成式 11 的化合物。

[0041] 式 2 的化合物与酰化剂，例如乙酰氯或乙酸酐，优选乙酸酐，与路易斯酸（例如氯化铝、四氯化钛或四氯化锡，优选四氯化锡），在一个惰性溶剂，例如二氯甲烷、二氯乙烷，在 -10 ~ 40°C，优选 0°C ~ 室温，Friedel-Crafts 酰化 A5 得到化合物 12，其随后在惰性溶剂中（例如二氯甲烷、乙腈），与路易斯酸混合（例如氯化铝、三氯化硼、三溴化硼，优选氯化铝），使用亲核试剂（例如碘化钠、甲硫醚、四氢噻吩，优选碘化钠），在室温 ~ 40°C 脱甲基 B5 得到式 13 的化合物。式 13 的化合物与式 14 的化合物在乙腈中，以吡咯烷作为碱，在室温 ~ 50°C 下，优选室温，冷凝 C5 得到式 15 的化合物。

[0042] 式 2 的化合物与式 16 的化合物在 Friedel-Crafts 条件下，与路易斯酸（例如氯化铝、四氯化钛或四氯化锡，优选四氯化锡），在惰性溶剂（例如二氯甲烷、二氯乙烷）中，在 -10 ~ 40°C，优选 0°C ~ 室温下，酰化 A6 得到式 17 的化合物，也可以使用式 12 的化合物和式 14 的化合物，在四氢呋喃中，以叔丁氧钾作为碱，在室温 ~ 50°C，优选室温下通过冷凝 B6 处理得到。在惰性溶剂（例如二氯甲烷、乙腈）中，混合路易斯酸（例如氯化铝、三氯化硼、三溴化硼，优选氯化铝），使用亲核试剂（例如碘化钠、甲硫醚、四氢噻吩，优选碘化钠），在室温 ~ 40°C 下 17 脱甲基 C6 得到式 18 的化合物。式 18 的化合物在惰性溶剂（例如二甲基甲酰胺）中，以碳酸钾作为碱，在室温下 D6 环化得到式 15 的化合物。

[0043] 式 15 的化合物在例如异丙醇、四氢呋喃、二甲氧基乙烷，优选异丙醇，与硼氢化

钠,在 0℃~室温下,优选室温,经 A7 还原为式 19 的化合物。式 19 的化合物与酸(例如盐酸、甲烷磺酸、三氟醋酸,优选三氟乙酸),在甲苯中,在室温~100℃下,优选 80℃,经 B7 脱水得到式 11 的化合物。

[0044] 式 11 的化合物在有机溶剂的混合物中,例如四氢呋喃、甲醇,优选四氢呋喃和水,使用强碱,例如氢氧化钾或氢氧化钠,优选氢氧化钠,在 40℃~80℃,优选 50℃,A8 脱保护得到目标化合物 I。

[0045] 式 2、3、5、6、7、9~13、15、17~19 的化合物是新化合物,而且也是本发明的对象。它们可以根据流程 1~8 描述的步骤进行制备。此外,流程 1~8 描述的化合物的制备在实施例中有更详细的描述。

[0046] 如上文所已经说明的那样,式 I 的化合物或其药学上可接受的盐具有重要的抗菌特性。由于其抑制细菌二氢叶酸还原酶(DHFR)的活性,这些化合物具有对抗大量的致病微生物(例如金黄色酿脓葡萄球菌(*S. aureus*),卡氏肺孢子虫(*P. carinii*)等)的活性。化合物 I 的活性如 P. G. Hartmann 等, Abstracts, F2020, 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, Ca, Sep 27-30, 2002; American Society for Microbiology: Washington, DC, 2002 所述。

[0047] 本领域熟练的技术人员依据下列实施例的试验,本发明的其他对象、优点和新的特征将变得显而易见,以下实施例并非打算限制本发明的范围。

[0048] 下述实施例用于更具体地说明本发明。实施例 1~11 描述制备化合物 6,实施例 12~19 描述以式 6 的化合物为原料制备式 11 的化合物。实施例 20~26 描述合成化合物 15,实施例 27 和 28 描述化合物 15 变成化合物 11,实施例 29 和 30 描述化合物 11 变成式 I(Iclaprim)的最终产物。

实施例

[0049] 可以根据,例如 M. Calas 等, Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 17(6), 497(1982) 制备式 4 的化合物。可以根据,例如 W. B. Wright 等, J. Med. Chem., 11(6), 1164(1968) 类似制备化合物 7。根据 Z. Ma 等, Tetrahedron: Asymmetry 6(6), 883(1997) 合成式 27 的化合物。

[0050] 所有其他的试剂和溶剂可以很容易从市场上购得,例如从 Fluka 公司或其他供应商购买。给出的温度为摄氏度。

[0051] LCMS 系统

[0052] HPLC 柱 01: 反相, Atlantis dC₁₈ 3 μm 4.6×75mm 柱, 带有保护盒

[0053] 梯度 01:

[0054]

时间 分钟	流速 mL	%A 水/10 mM 甲酸	%B 乙腈
0.00	0.7	95	5
1.00	0.7	87	13
2.00	0.7	79	21
5.00	0.7	55	45
7.00	0.7	32	68
10.00	0.7	5	95
12.00	0.7	5	95
13.00	0.7	95	5

[0055] HPLC 柱 02 :反相, Waters C₁₈3.5 μ m 3×20mm 柱

[0056] 梯度 02 :

[0057]

时间 分钟	流速 mL	%A 水/10 mM 甲酸	%B 乙腈
0.00	0.7	95	5
3.00	0.7	5	95
3.50	0.7	5	95
3.60	0.7	95	5
4.50	0.7	95	5

[0058] 溶剂 A :10mM 甲酸 (甲酸 377 μ L) 加入到 HPLC 级水 (1L, 微孔滤器)

[0059] 溶剂 B :乙腈 HPLC 级 (Biosolve 公司)

[0060] 波长 :210nm ~ 400nm

[0061] HPLC 装置类型 :Finnigan Surveyor LC 泵, Finnigan Surveyor 光电二极管阵列检测器 (PDA)

[0062] MS 装置类型 :Finnigan Surveyor MSQ Plus (ION TRAP), 电离模式 ESI

[0063] 缩写

[0064]

AcOEt	乙酸乙酯
AlCl ₃	氯化铝
CH ₃ CN	乙腈
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲胺吡啶
DMF	二甲基甲酰胺

DMSO	二甲亚砜
eq.	当量
iPAc	乙酸异丙酯
iPrOH	异丙醇
LCMS	液相色谱质谱联用仪
MgSO ₄	硫酸镁
MOM-Cl	氯甲基甲醚
mp	熔点
NaHCO ₃	碳酸氢钠
室温	室温
R _t (01)	保留时间柱 / 梯度 01
R _t (02)	保留时间柱 / 梯度 02
TBME	特丁基甲醚
t-BuOK	叔丁氧钾
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃

[0065] 实施例 1

[0066] 该实施例具体说明制备 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-5-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 2(R = C(CH₃)₃) (步骤 A1)。

[0067] 在氩气中,将甲氧苄氨嘧啶 (5g, 17.24mmol) 溶于三甲基乙酸酐 (8.74mL, 43.10mmol, 2.5eq.) 得到的溶液在 150℃ 下加热 2 小时。加入热的 AcOEt, 使用 10% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤有机层。在 MgSO₄ 上干燥有机层、过滤并蒸发。在 TBME 中重结晶得到 3.02g 化合物 2(R = C(CH₃)₃)。

[0068] ¹H-NMR(CDCl₃, 400M Hz) δ : 8.35(s, 1H), 8.21(br s, 1H), 7.65(br s, 1H), 6.30(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.79(s, 3H), 3.77(s, 6H), 1.31(s, 9H), 1.12(s, 9H)。mp : 130 ~ 133℃。

[0069] 实施例 2

[0070] 该实施例具体说明制备 N-[4-异丁酰胺-5-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 2(R = CH(CH₃)₂) (步骤 A1)。

[0071] 在氩气中,将甲氧苄氨嘧啶 (50g, 172.4mmol) 溶于异丁酸酐 (100g, 105mL,

632mmol, 3.6eq.) 得到的溶液在 150℃下加热 2 小时。将温暖的溶液倒入 1L 环己烷, 使其慢慢结晶。滤出产物, 并用环己烷充分洗涤 (2×200mL) 得到 70g 化合物 2 (R = CH(CH₃)₂)。[0072] ¹H-NMR(D₆-DMSO, 400M Hz) δ :10.42(s, 1H, NH); 10.15(s, 1H, NH); 8.41(s, 1H, 嘧啶); 6.41(s, 2H, PhH); 3.81(s, 2H, CH₂); 3.70(s, 6H, 2×OCH₃); 3.59(s, 3H, OCH₃); 2.72-2.85(m, 2H, CH); 1.06(d, 6H, J = 6.6Hz, 2×CH₃), 1.01(d, 6H, J = 6.6Hz, 2×CH₃)。mp : 153-154℃。R_t(02) = 1.65 分钟。

[0073] 实施例 3

[0074] 该实施例具体说明 N-[4-异丁酰胺-5-(3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 2 (R = CH(CH₃)₂) 的制备 (步骤 A1)。

[0075] 在氩气中, 将甲氧苄氨嘧啶 (50g, 172.4mmol) 溶于异丁酸酐 (62g, 65.5mL, 392mmol, 2.3eq.) 得到的溶液在 150℃下加热 2 小时并使用机械搅拌器搅拌。将溶液冷却至 130℃, 加入 200mL 甲苯 (清液), 然后在强烈搅拌下缓慢加入 1000mL TBME (在 500mL 结晶开始后)。在 100℃外部温度下搅拌厚的晶块 1 小时。然后将浆料冷却至室温并搅拌 2 小时。最后将浆料冷却至 10℃并搅拌 2 小时。滤出晶体, 并用 90mL TBME 洗涤 3 次除去剩余的异丁酸和酸酐。该晶体在 HV/70℃中干燥 8 小时得到 70g 化合物 2 (R = CH(CH₃)₂)。

[0076] ¹H-NMR(D₆-DMSO, 400M Hz) δ :10.42(s, 1H, NH); 10.15(s, 1H, NH); 8.41(s, 1H, 嘧啶); 6.41(s, 2H, PhH); 3.81(s, 2H, CH₂); 3.70(s, 6H, 2×OCH₃); 3.59(s, 3H, OCH₃); 2.72-2.85(m, 2H, CH); 1.06(d, 6H, J = 6.6Hz, 2×CH₃), 1.01(d, 6H, J = 6.6Hz, 2×CH₃)。mp : 153-154℃。R_t(02) = 1.65 分钟。

[0077] 实施例 4

[0078] 该实施例具体说明 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-5-(2-甲酰基-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 3 (R = C(CH₃)₃) 的制备 (步骤 B1)

[0079] 向 2 (1g, 2.18mmol, R = C(CH₃)₃) 的 DCM (5mL) 溶液中加入二氯甲基甲醚 (0.58mL, 6.54mmol)。冷却溶液至 -30℃, 缓慢加入氯化锡 (0.285mL, 2.18mmol)。在 -10℃~ -5℃之间搅拌混合物。在 0℃下, 将反应混合物倒入 1-N K₃PO₄ 溶液中。用力搅拌混合物 (pH7~8) 15 分钟, 然后用 AcOEt 萃取 2 次。用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO₄ 上干燥、过滤并蒸发。该粗制材料在硅胶 (AcOEt/环己烷 7/3) 上层析纯化后得到 709mg 化合物 3 (R = C(CH₃)₃)。

[0080] ¹H-NMR(CDCl₃, 400M Hz) δ :10.23(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.09(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.10(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.89(s, 3H), 3.85(s, 3H), 1.29(s, 9H), 1.27(s, 9H)。

[0081] Mp :124-126℃。

[0082] 实施例 5

[0083] 该实施例具体说明 N-[5-(2-甲酰基-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-4-异丁酰胺-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 3 (R = CH(CH₃)₂) 的制备 (步骤 B1)

[0084] 向 2 (70g, 162mmol, R = CH(CH₃)₂) 的 DCM (500mL) 溶液中加入二氯甲基甲醚 (30mL, 325mmol)。冷却溶液至 -10℃, 缓慢加入氯化锡 (35mL, 300mmol)。在 -10℃~ -5℃之间搅拌混合物。起初形成胶粘状沉淀 (需机械搅拌器)。在 -5℃搅拌 1 小时后, 变成“同类的”悬浮液。在 0℃下, 将反应混合物倒入 300mL 1N K₃PO₄ 和 200mL 1M 酒石酸钠/钾溶液中, 并用冰浴冷却。然后搅拌混合物 (用 4N NaOH 调节 pH 至 7~8) 15 分钟直到完全水解, 用 DCM (300mL) 混合 AcOEt (500mL) 萃取。使用 0.1N HCl 溶液 (2×200mL) 和盐水 (2×300mL)

洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。当沉淀的产物蒸浓到初始体积的一半时,加入环己烷 (200mL),滤出产物得到 50g 化合物 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

[0085] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}, 400\text{M Hz}) \delta$: (s, 1H, NH) ; 10.27 (s, 1H, NH) ; 10.17 (s, 1H, CHO) ; 8.00 (s, 1H, 嘧啶) ; 6.72 (s, 1H, PhH) ; 4.05 (s, 2H, CH_2) ; 3.90 (s, 3H, OCH_3) ; 3.85 (s, 3H, OCH_3) ; 3.77 (s, 3H, OCH_3) ; 2.75-2.85 (m, 2H, CH) ; 1.05 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}, 2 \times \text{CH}_3$) , 1.01 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}, 2 \times \text{CH}_3$)。mp : 162-163°C。

[0086] $R_t(02) = 1.85$ 分钟。

[0087] 实施例 6

[0088] 该实施例具体说明 N-[5-(2-甲酰基-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-4-异丁酰胺-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 的制备 (步骤 B1)

[0089] 在带机械搅拌器的反应容器中,将二氯甲基甲醚 (4.3mL, 46.4mmol, 2eq.) 溶于 DCM (30mL),并将溶液冷却至 $-15^\circ\text{C} \sim -20^\circ\text{C}$ 。在 15 分钟内向该溶液中加入氯化锡 (5mL, 42.8mmol, 1.8eq.)。在 -18°C 下搅拌清液 30 分钟。然后在 60 分钟内连续加入 2 (10g, 23.2mmol, 从甲苯和 TBME 中结晶) 的 DCM (40mL) 溶液,开始分离出黄色固体并形成稠浆 (绿/黄)。在 -15°C 下搅拌浆料 2 小时,在 -10°C 搅拌 1 小时,并在 -5°C 搅拌 30 分钟。在 -5°C 下加入 40mL DCM,强烈搅拌 15 分钟除去溶剂顶层分离的晶体。在 10°C 下,将稀的浆料转入孔搅拌的 35g Na_2CO_3 (含一个结晶水) 溶于 100mL 水和 35mL DCM 的混合物中。在室温下搅拌混合物 15 分钟,然后回到反应容器中,继续搅拌直到完成处理。在室温下强烈搅拌 30 分钟后层分离,用 30mL 饱和的 NaCl、5mL 饱和的 Na_2CO_3 和 40mL 水混合物洗涤有机层 2 次 (需要多次摇晃,水相 pH 应该为 7~8)。分别用 50mL DCM 和 30mL DCM 洗涤乳状的水相。

[0090] 在 MgSO_4 上干燥有机层、过滤并蒸发。在 DCM 和 TBME 中结晶得到粗制的白色晶体产物。

[0091] 在 44°C 下,10.67g 粗制原料加入 25mL DCM 的浆料搅拌 30 分钟,缓慢加入 100mL TBME,在 44°C 下搅拌浆料 30 分钟,冷却至室温并搅拌 6 小时。过滤晶体并用 40mL TBME 洗涤,在高真空/室温中干燥 6 小时得到 9.6g 化合物 3 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

[0092] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_6\text{-DMSO}, 400\text{M Hz}) \delta$: (s, 1H, NH) ; 10.27 (s, 1H, NH) ; 10.17 (s, 1H, CHO) ; 8.00 (s, 1H, 嘧啶) ; 6.72 (s, 1H, PhH) ; 4.05 (s, 2H, CH_2) ; 3.90 (s, 3H, OCH_3) ; 3.85 (s, 3H, OCH_3) ; 3.77 (s, 3H, OCH_3) ; 2.75-2.85 (m, 2H, CH) ; 1.05 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}, 2 \times \text{CH}_3$) , 1.01 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}, 2 \times \text{CH}_3$)。mp : 162-163°C。

[0093] $R_t(02) = 1.85$ 分钟。

[0094] 实施例 7

[0095] 该实施例具体说明 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-5-(2-碘-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 5 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 A2)

[0096] 向 4 (5g, 9.2mmol, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的三甲基乙酸酐 (4.1mL, 20.24mmol) 溶液中加入吡啶 (1.65mL, 20.24mmol)。在 120°C 下加热混合物 12 小时。加入 HCl 0.25N (25mL) 并用 AcOEt 萃取混合物 2 次。随后用水、10% NaHCO_3 洗涤,然后用水和盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸干。在硅胶 (AcOEt/环己烷 1/1) 上层析纯化得到 2.5g 最终化合物 5 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。UV : 238 (282) nm。

[0097] 实施例 8

[0098] 该实施例具体说明 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-5-(2-甲酰基-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 3 ($R = C(CH_3)_3$) 的制备 (步骤 B2)

[0099] 将 5 (1g, 1.71mmol, $R = C(CH_3)_3$) 溶于 THF (10mL), 混合物用氩气排气。加入钪四 (49.4mg, 4mol%)。加热混合物至 70°C, 缓慢注入一氧化碳气流。在 2.5 小时内缓慢加入 Bu_3SnH (476 μ l, 1.05eq.) 的 5mL THF 溶液。在 70°C 下 12 小时后, 通过层析纯化分离化合物 3 ($R = C(CH_3)_3$)。分析数据与实施例 4 的化合物类似。

[0100] 实施例 9

[0101] 该实施例具体说明 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-5-(2-甲酰基-3-羟基-4,5-二甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 6 ($R = C(CH_3)_3$) 的制备 (步骤 A3)

[0102] 在氩气中, 将 3 (2g, 4.11mmol, $R = C(CH_3)_3$) 溶于 DCM (10mL)。在 0°C 下向混合物中加入 $AlCl_3$ (823mg, 6.17mmol)。在室温下继续搅拌 10 分钟直到 $AlCl_3$ 完全溶解。加入碘化钠 (616mg, 4.11mmol), 30 分钟后加入 0.5mL 乙腈。通过 LCMS 检测反应, 加入 0.5mL 乙腈完成反应。将反应混合物倒入 1N K_3PO_4 /DCM 双相溶液。两相分离。用 AcOEt 萃取水层 2 次, 用水和盐水洗涤有机层, 然后在 $MgSO_4$ 上干燥、过滤并蒸发。使用柱型色谱在硅胶洗脱 AcOEt/环己烷 6/4 纯化后得到化合物 6 ($R = C(CH_3)_3$) (1.2g)。

[0103] 1H -NMR ($CDCl_3$, 400M Hz) δ : 12.07 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

[0104] mp: 110-112°C。

[0105] 实施例 10

[0106] 该实施例具体说明 N-[5-(2-甲酰基-3-羟基-4,5-二甲氧基-苯甲基)-4-异丁酰胺-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 6 ($R = CH(CH_3)_2$) 的制备 (步骤 A3)

[0107] 在氩气中, 将 3 (4g, 8.7mmol, 1eq., $R = CH(CH_3)_2$) 溶于 DCM (36mL)。在室温下, 向混合物中加入氯化铝 (3.48g, 26.1mmol, 3eq.) 和碘化钠 (2g, 13.3mmol, 1.5eq.)。搅拌混合物 20 分钟, 加入乙腈 (2.4mL) 然后升温至 40°C。在 40°C 下继续搅拌 3.5 小时。将混合物冷却至室温, 用 75mL DCM 稀释, 将反应混合物加入 30mL 冰水中淬灭反应, 缓慢加入 2.5mL 浓 HCl 促进溶化黄色沉淀。有机层分离, 再次用 DCM (75mL) 萃取水层。用盐水 (50mL) 洗涤结合的有机层, 50mL 饱和的碳酸氢钠 ($NaHCO_3$) + 150mL 水 (2 \times 100mL), 0.1N HCl 溶液 (50mL) 组成的碳酸氢钠溶液洗涤 2 次, 然后用盐水 (1 \times 50mL) 再次洗涤。所得的微黄溶液在 $MgSO_4$ 上干燥并浓缩。先升温至 50°C, 然后冷却至 4°C, 油状的残渣在乙酸乙酯 (6mL) 和二氯甲烷 (2.4mL) 中结晶。过滤后, 浓缩母液至一半然后在 4°C 下放置得到二次生成的晶体。共计分离 2.48g 化合物 6 ($R = CH(CH_3)_2$)。

[0108] 1H -NMR ($CDCl_3$, 400M Hz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH); 9.9 (s, CHO, 1H), 8.04 (s, 嘧啶, 1H); 6.44 (s, ArH, 1H), 4.15 (s, CH_2 , 2H), 3.93 (s, OCH_3 , 3H); 3.90 (s, OCH_3 , 3H); 2.7-2.8 (m, CH, 2H); 1.2-1.25 (m, CH_3 , 12H)。

[0109] 实施例 11

[0110] 该实施例具体说明 N-[5-(2-甲酰基-3-羟基-4,5-二甲氧基-苯甲基)-4-异丁酰胺-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 6 ($R = CH(CH_3)_2$) 的制备 (步骤 A3)

[0111] 在氩气中, 在室温下将 3 (3g, 6.54mmol) 溶于 DCM (28mL) (15 分钟)。在 30 分钟内将溶液冷却至 0°C。向冷却的溶液中立刻加入 $AlCl_3$ (2.07g, 15.52mmol, 2.3eq.)。溶液的颜色

在 30 分钟内由黄色变成暗黄色,在 0℃下搅拌 30 分钟溶化 AlCl_3 。加入 NaI (1.5g, 10mmol, 1.5eq.) 并将混合物升温至 30℃。搅拌 10 分钟后,缓慢加入乙腈 (1.6mL)。在 30℃下搅拌 2 小时后,再加入 0.2mL 乙腈。在 30℃下搅拌 4 小时后,将反应温度升至 35℃搅拌 1 小时,期间晶体分离。将浆料冷却至室温,然后倒入孔搅拌的 20mL DCM 和 30mL 水,含 2mL 浓 HCl 的混合物中(冷却至 10℃)。搅拌 10 分钟后,将清澈的黄色混合物倒回反应容器中,并继续搅拌直到残渣全部溶化(约 30 分钟)。有机相分离,并用 25mL 由 10mL 1N HCl 和 15mL 水的混合物和 25mL 由 10mL 饱和的 NaCl 和 15mL 水的混合物洗涤,用 20mL DCM 萃取水层 2 次。结合的有机溶液在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。黄色的晶体残渣 (2.62g) 在 DCM/TBME 中结晶得到 2.48g 化合物 6 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$)。

[0112] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400M Hz) δ : 11.95 (br s, 1H, PhOH) ; 9.9 (s, CHO, 1H) , 8.04 (s, 嘧啶, 1H) ; 6.44 (s, ArH, 1H) , 4.15 (s, CH_2 , 2H) , 3.93 (s, OCH_3 , 3H) ; 3.90 (s, OCH_3 , 3H) ; 2.7-2.8 (m, CH, 2H) ; 1.2-1.25 (m, CH_3 , 12H)。

[0113] 实施例 12

[0114] 该实施例具体说明 N-[4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-5-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基-3-甲氧基甲氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 7 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' =$ 甲氧基甲基) 的制备(步骤 A4)

[0115] 在氩气中,将 6 (200mg, 0.424mmol, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于 DCM (2mL)。在 0℃向混合物中加入三乙胺 (59.6 μL , 1eq.)。缓慢加入 MOM-Cl (32.2 μL , 1eq.)。搅拌 1 小时后,加入 1 当量的三乙胺和 1 当量的 MOM-Cl 完成反应。

[0116] 向反应混合物中加入 0.25N HCl,并用 AcOEt 萃取混合物。用水和盐水洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。化合物 7 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' =$ 甲氧基甲基) 直接用于下一步反应。UV : 234 (283) nm。

[0117] 实施例 13

[0118] 该实施例具体说明制备 N-[4-异丁酰胺基-5-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基-3-烯丙氧基-苯甲基)-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 7 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}' =$ 烯丙基) (步骤 A4)

[0119] 将 6 (166.9g, 0.35mol, $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}' =$ 烯丙基) 的 DMF (800mL) 溶液冷却至 0℃,加入 t-BuOK (47g, 0.42mol)。向溶液中缓慢加入烯丙基溴 (41mL, 0.49mol),并在 0℃下搅拌 3 小时,在室温下搅拌 16 小时。过滤反应混合物,在减压下 (20mbar) 和 60℃下蒸馏除去溶剂。用 DCM (850mL) 稀释残渣,并用 HCl 1N (250mL)、饱和的碳酸氢钠 (500mL) 和水 (500mL) 洗涤有机相,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发得到 175g 晶状 7 ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}' =$ 烯丙基)。

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 10.34 (s, 1H) , 9.37 (宽峰, NH) , 8.64 (宽峰, NH) 18.32 (s, 1H) , 6.53 (s, 1H) , 6.02 (m, 1H) 15.31 (m, 2H) , 4.70 (m, 2H) , 4.12 (s, 2H) , 3.87 (s, 3H) , 3.84 (s, 3H) , 2.91 (宽峰, 1H) , 2.67 (m, 1H) , 1.22 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H) , 1.17 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0121] 实施例 14

[0122] 该实施例具体说明 N-{5-[2-(3-环丙基-3-氧-丙烯基)-4,5-二甲氧基-3-甲氧基甲氧基-苯甲基]-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基}-2,2-二甲基-丙酰胺 9 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{R}' =$ 甲氧基甲基) 的制备(步骤 B4)

[0123] 在氩气中,将 7(140mg,0.27mmol, $R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)溶于 THF(1mL)。在第二个烧瓶中制备乙酰基环丙烷的烯醇化物 8(28 μ L, 1.1eq.), tBuOK(34mg, 1.1eq.) 溶于 1mL THF, 3 分钟后,在室温下,将烯醇化物逐滴加入 7($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)的溶液中。5 分钟后,加入另一当量的烯醇化物 8 完成反应。1 小时后,向反应混合物加入 0.25N HCl,并用 AcOEt 萃取混合物 2 次。用水和盐水洗涤有机层,在 $MgSO_4$ 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 5/5 \rightarrow AcOEt/环己烷 7/3)得到 0.133g 化合物 9($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)。

[0124] 1H -NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.22(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.44(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.78(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.43(s, 3H), 1.98-2.04(m, 1H), 1.22(s, 9H), 1.19(s, 9H), 1.01(quint, $J = 3.6$ Hz, 2H), 0.82-0.86(m, 2H)。

[0125] 实施例 15

[0126] 该实施例具体说明 N-{5-[2-(3-环丙基-3-氧-丙烯基)-4,5-二甲氧基-3-烯丙氧基-苯甲基]-4-异丁酰胺基-噻啶-2-基}-异丁酰胺 9($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 烯丙基)的制备(步骤 B4)

[0127] 在氩气中,将 7(424mg,0.877mmol, $R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 烯丙基)溶于 THF/DMF(6mL, 2:1)。在第二个烧瓶中制备乙酰基环丙烷的烯醇化物 8(109 μ L, 1.1eq.), tBuOK(131mg, 1.1eq.) 溶于 2mL THF, 3 分钟后,在室温下,将烯醇化物逐滴加入 7($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 烯丙基)的溶液中。5 分钟后,加入另一当量的烯醇化物 8 完成反应。3 天后,用 DCM 稀释反应混合物,用 5%碳酸氢钠洗涤混合物三次,然后在 $MgSO_4$ 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/甲苯 1/1)得到 0.340g 化合物 9($R = CH(CH_3)_2$, $R' =$ 烯丙基)。该化合物在 TBME 中结晶得到 0.210g 晶体。

[0128] 1H -NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.80(宽峰, 2NH), 8.08(s, 1H), 7.45(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.94(d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 6.06(m, 1H), 5.30(m, 2H), 4.53(m, 2H), 3.91(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.13(宽峰, 1H), 2.27(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.22(d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 1.20(d, $J = 2.5$ Hz, 6H), 1.06(m, 2H), 0.91(m, 2H)。

[0129] 实施例 16

[0130] 该实施例具体说明 N-{5-[2-(3-环丙基-3-羟基-丙烯基)-4,5-二甲氧基-3-甲氧基甲氧基-苯甲基]-4-(2,2-二甲基-丙酰-胺)-噻啶-2-基}-2,2-二甲基-丙酰胺 10($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)的制备(步骤 C4)

[0131] 在氩气中,将 9(418mg,0.718mmol, $R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)溶于 iPrOH(5mL)。在室温下加入 $NaBH_4$ (54mg, 1.436mmol)。2 小时后反应停止。向反应混合物加入水,并用 AcOEt 萃取 2 次。用水和盐水洗涤有机层,在 $MgSO_4$ 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 8/2)得到 0.29g 化合物 10($R = C(CH_3)_3$, $R' =$ 甲氧基甲基)。

[0132] 1H -NMR($CDCl_3$, 400MHz) δ : 8.72(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.92(s, 1H), 16.46(d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 6.05(dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 6.2$ Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 3.83(s, 2H), 3.78(s, 5H), 3.70(s, 3H), 3.57(m, 1H), 3.51(s, 3H), 1.29(s, 9H), 1.05(s, 9H), 0.37-0.56(m, 2H), 0.20-0.26(m, 2H)。

[0133] 实施例 17

[0134] 该实施例具体说明 N-[5-[2-(3-环丙基-3-羟基-丙烯基)-4,5-二甲氧基-3-烯丙氧基-苯甲基]-4-异丁酰胺基-嘧啶-2-基]-异丁酰胺基胺 10 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{烯丙基}$) 的制备 (步骤 C4)

[0135] 在氩气中,将 9 (100mg, 0.181mmol, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{烯丙基}$) 溶于 iPrOH (2mL)。在室温下加入 NaBH_4 (13mg, 0.363mmol)。在室温下反应 2 小时后,将反应在 4°C 下保持 16 小时。向反应混合物加入水,并用 AcOEt 萃取 2 次。用水和盐水洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发得到 0.11g 化合物 10 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{烯丙基}$)。粗制原料无需纯化即可直接用于下一步反应。

[0136] LC-MS (梯度 01) : $R_t = 8.43$ [M+H]⁺ = 553

[0137] 实施例 18

[0138] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-7,8-二甲氧基-2H-色烯-5-基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 11 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 D4)

[0139] 在氩气中,将 10 (180mg, 0.308mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$, $R' = \text{甲氧基甲基}$) 溶于 DCM (2mL)。加入 TFA (24 μL , 0.308mmol), 30 分钟后在室温下加入 2 当量的 TFA。5 分钟后,加入 NaHCO_3 10% (10mL), 用 AcOEt 萃取混合物。用水和盐水洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化 (AcOEt/环己烷 4/6 \rightarrow AcOEt/环己烷 5/5) 得到 0.1g 化合物 11 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0140] ¹H-NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.38 (d, J = 10Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.67 (dd, $J_1 = 10.2\text{Hz}$, $J_2 = 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.19 (dd, $J_1 = 8.4\text{Hz}$, $J_2 = 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 0.43-0.61 (m, 3H), 0.26-0.34 (m, 2H)。

[0141] 实施例 19

[0142] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-7,8-二甲氧基-2H-色烯-5-基甲基)-4-异丁酰胺基-嘧啶-2-基]-异丁酰胺 11 ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 的制备 (步骤 D4)

[0143] 在氩气中,将 10 (110mg, 0.18mmol, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R' = \text{烯丙基}$) 溶于乙腈 (2mL)。加入四(三苯基膦)钯 (46mg, 用 DMSO、EtOH、乙醚洗涤) 和甲酸铵 (57mg), 在 70°C 下加热浆料 2 小时。冷却至室温后,用 EtOAc (30mL) 稀释反应混合物并用水洗涤。用水和盐水洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发得到油状产物,其无需纯化即可用于下一步反应。

[0144] LC-MS (梯度 01) : $R_t = 7.33$ [M+H]⁺ = 495。

[0145] 实施例 20

[0146] 该实施例具体说明制备 N-[5-(2-乙酰基-3,4,5-三甲氧基-苯甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 12 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) (步骤 A5)

[0147] 在氩气中,将 2 (2g, 4.37mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于 DCM (5mL)。加入乙酸酐 (2.06mL, 5eq.), 随后在 0°C 下加入 SnCl_4 (2.55mL, 5eq.)。继续在室温下搅拌,4 小时后,用 10% NaHCO_3 处理,直到 pH = 9,用 AcOEt 萃取混合物 2 次。用水和盐水洗涤有机层,在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化 (AcOEt/环己烷 6/4 \sim 7/3) 得到 1.4g 化合物 12 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0148] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (s, 9H)。

[0149] mp: 94–98°C。

[0150] 实施例 21

[0151] 该实施例具体说明 N-[5-(2-乙酰基-3-羟基-4,5-二甲氧基-苯甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 13 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 B5)

[0152] 在氩气中, 将 12 (2.34g, 4.68mmol, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于 DCM (20mL)。在 0°C 下, 加入 AlCl_3 (1.872g, 14.04mmol) 并继续搅拌直到完全溶解。加入碘化钠 (702mg, 4.68mmol), 30 分钟后加入 3mL CH_3CN 。搅拌反应直到原料完全消失 (LCMS)。向反应化合物中加入 AcOEt 和 HCl 0.1N, 并用 AcOEt 萃取混合物 2 次。用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化 (AcOEt/环己烷 8/2) 得到 1.5g 化合物 13 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0153] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.42 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

[0154] 实施例 22

[0155] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-7,8-二甲氧-4-氧-色原烷-5-基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 15 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 C5)

[0156] 将 13 (432mg, 0.889mmol, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于 CH_3CN (10mL)。加入吡咯烷 (81 μL , 0.978mmol) 和环丙基甲醛 (cyclopropylcarboxaldehyde) 14 (73 μL , 0.978mmol), 在室温下搅拌一整夜。加入 AcOEt 和 10% NaHCO_3 。用 HCl 0.5N、水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸干。粗制原料在硅胶上层析纯化 (AcOEt/环己烷 7/3) 得到 0.24g 化合物 15 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0157] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.70 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), AB 系统 (δ_A 4.20, δ_B 4.07, $J_{AB} = 15.6\text{Hz}$, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.64–3.70 (m, 1H), 2.61–2.76 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.29 (s, 9H), 0.59–0.74 (m, 2H), 0.50–0.57 (m, 1H), 0.28–0.38 (m, 1H)。

[0158] 实施例 23

[0159] 该实施例具体说明 N-{5-[2-(3-环丙基-丙烯酰)-3,4,5-三甲氧基-苯甲基]-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基}-2,2-二甲基-丙酰胺 17 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 A6)。

[0160] 在氩气中, 将 2 (0.5g, 1.09mmol, $\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于 DCM (5mL), 加入化合物 16 (0.71g, 5eq.), 随后在 0°C 下加入 SnCl_4 (0.63mL, 5eq.)。继续在室温下搅拌, 4 小时后, 用 10% NaHCO_3 处理, 直到 pH = 9, 用 AcOEt 萃取混合物 2 次。用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸发。粗制原料在硅胶上层析纯化 (AcOEt/环己烷 6/4 ~ 7/3) 得到化合物 17 ($\text{R} = \text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0161] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.58–0.61 (m, 2H), 0.93–0.98 (m, 2H), 1.16 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.51–1.60 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 6.02 (dd, $J_1 = 15.2\text{Hz}$, $J_2 = 10\text{Hz}$, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 15.2\text{Hz}$, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H),

8.35(br s, 1H)。

[0162] 实施例 24

[0163] 该实施例具体说明 N-[5-[2-(3-环丙基-丙烯酰)-3,4,5-三甲氧基-苯甲基]-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 17(R = C(CH₃)₃) 的制备(步骤 B6)。

[0164] 将 12(500mg, 1mmol, R = C(CH₃)₃) 溶于 THF(10mL)。加入 t-BuOK(168.3mg, 1.5mmol) 并在室温下搅拌混合物 10 分钟。加入环丙基甲醛(cyclopropylcarboxaldehyde) 14(82 μL, 1.1mmol), 并在室温下搅拌反应 30 分钟。加入 AcOEt 和 HCl 0.1N, 用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO₄ 上干燥、过滤并蒸干。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 6/4) 得到 0.45g 与实施例 23 相同 NMR 的化合物 17(R = C(CH₃)₃)。

[0165] 实施例 25

[0166] 该实施例具体说明 N-[5-[2-(3-环丙基-3-碘-丙酰基)-3-羟基-4,5-二甲氧-苯甲基]-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 18(R = C(CH₃)₃) 的制备(步骤 C6)。

[0167] 将 17(152mg, 0.275mmol, R = C(CH₃)₃) 溶于 DCM(2mL)。加入碘化钠(103mg, 0.6875mmol), 搅拌混合物 5 分钟, 加入氯化铝(55mg, 0.413mmol)。继续在室温下搅拌 30 分钟, 加入 0.5mL CH₃CN。2 小时后, 加入 AcOEt, 用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO₄ 上干燥、过滤并蒸干。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 7/3) 得到 0.11g 化合物 18(R = C(CH₃)₃)。

[0168] ¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz) δ :8.6(br s, 1H), 8.46(br s, 1H), 8.30(s, 1H), 6.70(td, J = 6.4Hz, 1H), 6.49(d, J = 16Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 3.86(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.17(t, J = 7Hz, 2H), 2.33(quint, J = 6.9Hz, 2H), 1.95(quint, J = 7.1Hz, 2H), 1.30(s, 9H), 1.18(s, 9H)。

[0169] 实施例 26

[0170] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-7,8-二甲氧基-4-氧-色原烷-5-基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 15(R = C(CH₃)₃) 的制备(步骤 D6)。

[0171] 将 18(300mg, 0.45mmol, R = C(CH₃)₃) 溶于 DMF(5mL)。加入 K₂CO₃(124mg, 0.9mmol) 并在室温下搅拌混合物 2 小时。在 50℃ 下搅拌混合物 3 小时。加入 AcOEt, 用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO₄ 上干燥、过滤并蒸干。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 7/3) 得到 0.075g 与实施例 22 相同 NMR 的化合物 15(R = C(CH₃)₃)。

[0172] 实施例 27

[0173] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-4-羟基-7,8-二甲氧基-色原烷-5-基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 19(R = C(CH₃)₃) 的制备(步骤 A7)。

[0174] 在 0℃ 下, 向 15(110mg, 0.205mmol, R = C(CH₃)₃) 的 2mL iPrOH 溶液中加入 NaBH₄(11.6mg, 1.5eq.)。在室温下搅拌混合物 1 小时。加入水, 用 AcOEt 萃取混合物 2 次。用盐水洗涤有机层, 在 MgSO₄ 上干燥、过滤并蒸干。粗制原料在硅胶上层析纯化(AcOEt/环己烷 8/2 ~ AcOEt 100%) 得到 0.073g 化合物 19(R = C(CH₃)₃)。

[0175] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.44 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.92 (br s, 1H), AB 系统 (δ_A 4.02, δ_B 3.91, J_{AB} = 16Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.40 (td, J_1 = 8.6Hz, J_2 = 2.4Hz, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.1-2.19 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 0.54-0.61 (m, 2H), 0.43-0.48 (m, 1H), 0.27-0.32 (m, 1H)。

[0176] 实施例 28

[0177] 该实施例具体说明 N-[5-(2-环丙基-7,8-二甲氧-2H-色烯-5-基甲基)-4-(2,2-二甲基-丙酰胺基)-嘧啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺 11 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的制备 (步骤 B7)。

[0178] 向 19 (50mg, 92.6 μmol , $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 的甲苯 (2mL) 溶液中加入 TFA (36 μL , 5eq.)。在 80 $^\circ\text{C}$ 下加热混合物 12 小时。用 10% NaHCO_3 洗涤混合物, 并用 AcOEt 萃取 2 次。用水和盐水洗涤有机层, 在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸干得到粗制的 11 ($R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 其无需纯化即可用于下一步反应。

[0179] 实施例 29

[0180] 该实施例具体说明 5-(2-环丙基-7,8-二甲氧基-2H-色烯-5-基甲基)-嘧啶-2,4-二胺 I 的制备 (步骤 A8)

[0181] 在氩气中, 将 11 (100mg, 0.192mmol, $R = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) 溶于甲醇 (1mL)。加入甲醇钠 (42mg, 0.766mmol)。在 50 $^\circ\text{C}$ 下加热反应混合物。10 小时后, 在减压下除去甲醇, 将黄色固体在水中研碎。滤出白色沉淀, 用水洗涤, 并在高真空中干燥得到 0.062g 化合物 I。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.06 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 10.4\text{Hz}$, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.22 (br s, 2H), 5.70-5.73 (m, 3H), 4.25 (dd, $J_1 = 8.2\text{Hz}$, $J_2 = 2.6\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 0.29-0.53 (m, 4H)。

[0183] 实施例 30

[0184] 该实施例具体说明 5-(2-环丙基-7,8-二甲氧-2H-色烯-5-基甲基)-嘧啶-2,4-二胺 I 的制备 (步骤 A8)

[0185] 在氩气中, 将 11 (来自实施例 19 的粗制原料, $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 溶于 THF (2mL)。加入氢氧化钠 (0.6mL, 4N), 并在 58 $^\circ\text{C}$ 下加热反应混合物 2 小时。用 EtOAc/15% iPrOH 稀释反应混合物, 用盐水洗涤有机层 2 次, 在 MgSO_4 上干燥、过滤并蒸干得到粗制油 I。其分析数据与实施例 29 的数据一致。

[0186] LC-MS (梯度 01): $R_t = 4.80$ [M+H] $^+$ = 355。