(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 104478812 A
(43)申请公布日 2015.04.01

(21)申请号 201410575164.7
(22)申请日 2011.12.05
(66)本国优先权数据
PCT/CN2010/079465 2010.12.06 CN
(62)分案原申请数据
201180066903.4 2011.12.05
(71)申请人 葛兰素集团有限公司
地址 英国米德尔塞克斯
(72)发明人 金赟 万泽红 张清
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 张平元
(51)Int.Cl.
C07D 239/52(2006.01)
A61K 31/513(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)

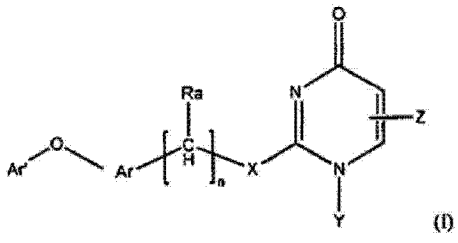
权利要求书2页 说明书181页

(54)发明名称

用于治疗由Lp-PLA_2介导的疾病或病症的嘧啶酮化合物

(57)摘要

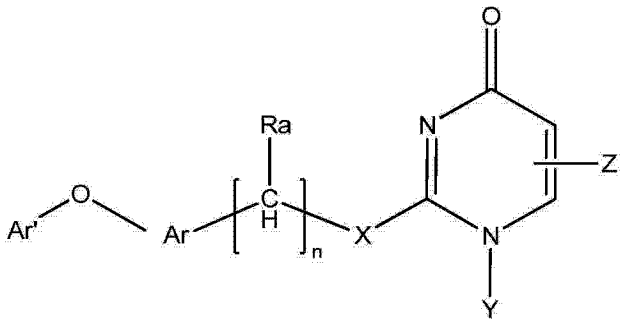
本发明涉及抑制Lp-PLA_2活性的新化合物(I)、其制备方法、包含该化合物的组合物以及它们在治疗与Lp-PLA_2活性相关的疾病(例如动脉粥样硬化、阿尔茨海默氏症和/或糖尿病性黄斑水肿)中的用途。



(I)

CN 104478812 A

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中：

n 为 0、1、2 或 3；

X 为 CH_2、O、S、NH 或 N(C_1-C_6烷基)；

Y 为 H、C_1-C_6烷基或 C_3-C_6环烷基；

Z 为 H、C_1-C_6烷基、卤代 C_1-C_6烷基、-CH_2- 苯基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2- 杂环烷基、-CH_2COOH、-$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中苯基、杂芳基或杂环烷基可以任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

R_a为氢或 C_1-C_3烷基；

Ar 为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

Ar' 为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_6烷基、-O- 卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

条件是，当 X 为 S 且 Z 为 C_1-C_6- 烷基时，Ar' 不是未取代的苯基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，

n 为 1 或 2；

X 为 CH_2、O、S、NH 或 NCH_3；

Y 为 H 或 C_1-C_3烷基；

Z 为 H、C_1-C_3烷基、卤代 C_1-C_3烷基、-CH_2- 苯基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2- 杂环烷基、-CH_2COOH、-$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中苯基、杂芳基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

R_a为氢或 CH_3；

Ar 为任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6- 烷基、C_1-C_6烷氧基和 CF_3的取代基取代的苯基；和

Ar' 为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_6烷基和 -O- 卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代。

3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物，其中，n 为 2。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物，其中 X 为 O。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物，其中 Y 为 H 或 CH_3。

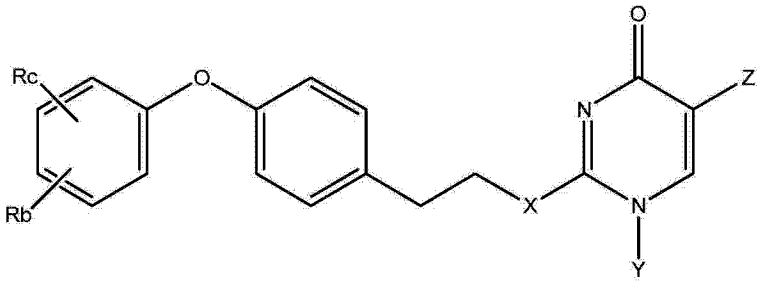
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶基，其被一个选自 CH_3 或 OCH_3 的取代基取代。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物，其中 R_a 为氢。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物，其中 Ar 为未取代的苯基。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物，其中 Ar' 为被 Cl 和 CF_3 取代的苯基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有式 (IA) 的结构



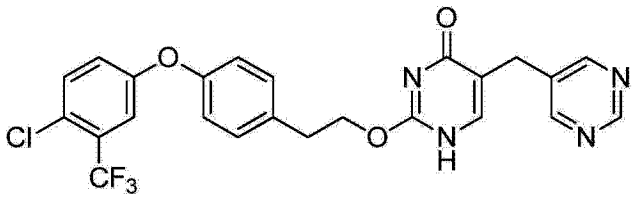
其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶基，其中嘧啶基任选地被一个 OCH_3 取代；

X 为 O；

Y 为 H；和

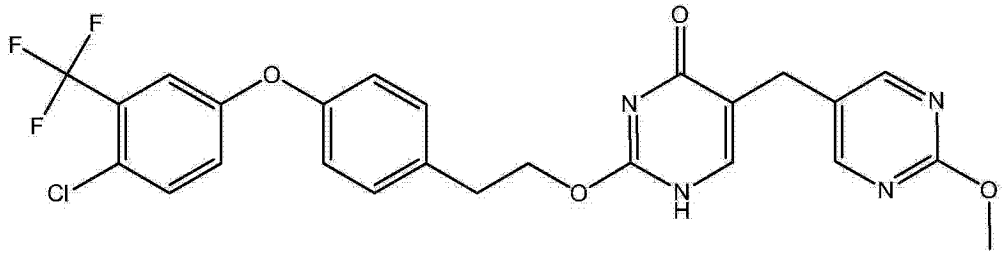
Rc 和 Rb 独立地为卤素或 CF_3。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物的结构为



。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物的结构为



。

13. 药物组合物，其包含权利要求 1 至 12 中任一项所述的式 (I) 化合物和药学上可接受的载体。

14. 治疗受试者的阿尔茨海默氏病的方法，包括向需要的受试者给药安全和有效量的权利要求 1-12 中任一项所述的式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐。

15. 治疗受试者的动脉粥样硬化的方法，包括向需要的受试者给药安全和有效量的权利要求 1 至 12 中任一项所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。

用于治疗由 Lp-PLA$_2$介导的疾病或病症的嘧啶酮化合物

[0001] 本申请是中国发明申请（发明名称：用于治疗由 Lp-PLA$_2$介导的疾病或病症的嘧啶酮化合物；申请号：201180066903.4；申请日：2011.12.05）的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本发明要求于 2010 年 12 月 6 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的 PCT 国际申请 PCT/CN2010/079465 的优先权，该申请的全部内容在本申请中以参考文献引用。

技术领域

[0004] 本发明涉及新的嘧啶酮化合物、其制备方法、用于其制备的中间体、包含该化合物的药物组合物以及它们在治疗由 Lp-PLA$_2$介导的疾病或病症中的用途。

[0005] 发明背景

[0006] 以前被称为血小板活化因子乙酰水解酶 (PAF-AH) 的脂蛋白相关磷脂酶 A$_2$(Lp-PLA$_2$) 为参与脂蛋白脂质或磷脂的水解的磷脂酶 A2 酶。Lp-PLA$_2$随低密度脂蛋白 (LDL) 移动，并迅速裂解 LDL 氧化得到的氧化的磷脂酰胆碱分子（参见，例如 Zalewski A 等人，Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 25, 5, 923-31 (2005)）。Lp-PLA$_2$水解氧化的磷脂酰胆碱的 sn-2 酯得到脂质介体溶血磷脂酰胆碱 (lysoPC) 和氧化的非酯化脂肪酸 (NEFA)。据观察，lysoPC 和 NEFA 引起炎性反应（参见，例如 Zalewski A 等人 (2005)）。

[0007] 先前已经描述了许多的 Lp-PLA$_2$抑制剂和 / 或其用途（参见，例如公开的专利申请 WO96/13484、WO96/19451、WO97/02242、WO97/12963、WO97/21675、WO97/21676、WO97/41098、WO97/41099、WO99/24420、WO00/10980、WO00/66566、WO00/66567、WO00/68208、WO01/60805、WO02/30904、WO02/30911、WO03/015786、WO03/016287、WO03/041712、WO03/042179、WO03/042206、WO03/042218、WO03/086400、WO03/87088、WO08/048867、US 2008/0103156、US 2008/0090851、US 2008/0090852 和 WO08/048866）。公开的用途包括治疗涉及内皮功能异常或与其相关的疾病、涉及与 Lp-PLA$_2$活性结合的（即与溶血磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸的形成相关的）脂质氧化的疾病及涉及活化的单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的或者与单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的参与增加相关的疾病。具体疾病或病症的例子包括动脉粥样硬化（例如，外周血管动脉粥样硬化和脑血管动脉粥样硬化）、糖尿病、高血压、心绞痛、缺血和再灌注后、类风湿性关节炎、中风、脑的炎性病症如阿尔茨海默氏病、各种神经精神病症如精神分裂症、心肌梗死、缺血、再灌注损伤、败血症、急性和慢性炎症和牛皮癣。

[0008] Lp-PLA$_2$抑制剂和 / 或其用途也在例如 PCT 公开 WO05/003118（及其加拿大同族申请 CA 2530816A1）、WO06/063811、WO06/063813 和 WO 2008/141176、JP 200188847 及美国公开专利申请 US 2008/0279846A1、US 2010/0239565A1 和 US 2008/0280829A1 中公开。

[0009] 其它研究者已经研究了与 Lp-PLA$_2$及其抑制剂相关的效应。例如，研究数据还表明，LysoPC 促进动脉粥样硬化斑块的发展，这最终导致形成坏死核（参见，例如 Wilensky 等人，Current Opinion in Lipidology, 20, 415-420 (2009)）。此外，Lp-PLA$_2$抑制剂对于动脉粥样硬化斑块成分的功效在加速冠状动脉粥样硬化的糖尿病和高胆固醇血症猪模型中

得到证明（参见，例如Wilensky等人，Nature Medicine,10,1015-1016(2008)）。这些研究结果进一步证明Lp-PLA$_2$抑制剂可以用于治疗动脉粥样硬化。

[0010] 其它研究者已发现，高的Lp-PLA$_2$活性与痴呆症（包括阿尔茨海默氏病(AD)）高的风险相关（参见，例如Van Oijen等人，Annals of Neurology,59,139(2006)）。也在AD患者中观察到较高的氧化LDL的水平（参见，例如Kassner等人，Current Alzheimer Research,5,358-366(2008)；Dildar等人，Alzheimer Dis Assoc Disord,24,April-June(2010)；Sinem等人，Current Alzheimer Research,7,463-469(2010)）。此外，研究数据表明，神经炎症存在于AD患者中，且多种细胞毒性的炎性细胞因子在AD患者中上调（参见，例如Colangelo等人，Journal of Neuroscience Research,70,462-473(2002)；Wyss-Coray,Nature Medicine,12,Sept.(2006)）。研究表明：LysoPC作为诱导多种细胞毒性炎性细胞因子释放的促炎症因子起作用（参见Shi等人Atherosclerosis,191,54-62(2007)）。因此，这些最近的研究提供了Lp-PLA$_2$的抑制剂可以用于通过抑制Lp-PLA$_2$活性和减少lysoPC的产生而治疗AD的进一步的证据。

[0011] 此外，Lp-PLA$_2$抑制剂对于糖尿病和高胆固醇血症猪模型的治疗证明：减少了血脑屏障泄漏和大脑淀粉样β蛋白(Aβ)负载（阿尔茨海默氏症的病理标志）（参见美国专利申请公开2008/0279846）。这一公开描述了Lp-PLA$_2$抑制剂用于治疗与血脑屏障泄漏相关的疾病（包括，例如阿尔茨海默氏病和血管性痴呆）的几种用途。

[0012] 此外，神经炎症（包括多种细胞毒性细胞因子的释放）为所有神经变性疾病（包括多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病等）的共同特征（参见，例如Perry,Acta Neuropathol,120,277-286(2010)）。如上所述，Lp-PLA$_2$抑制剂可以减少炎症，例如通过抑制lysoPC产生来减少多种细胞因子的释放（参见例如，Shi等人，Atherosclerosis 191,54-62(2007)）。因此，抑制Lp-PLA$_2$是神经变性疾病（包括多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、帕金森氏病等）的潜在治疗方法。

[0013] 除了炎性效应，LysoPC也参与白细胞活化、诱导细胞凋亡和介导血管内皮功能障碍（参见，例如Wilensky等人，Current Opinion in Lipidology,20,415－420,(2009)）。因此，据认为Lp-PLA$_2$抑制剂可以用于通过减少lysoPC（其可以导致血管炎症的连续循环和活性氧物质(ROS)产生的增加）的产生而治疗与糖尿病相关的组织损伤。鉴于Lp-PLA$_2$的炎性作用以及局部炎性过程和糖尿病性视网膜病变之间的关联，据推测Lp-PLA$_2$可以用于治疗糖尿病性眼病。

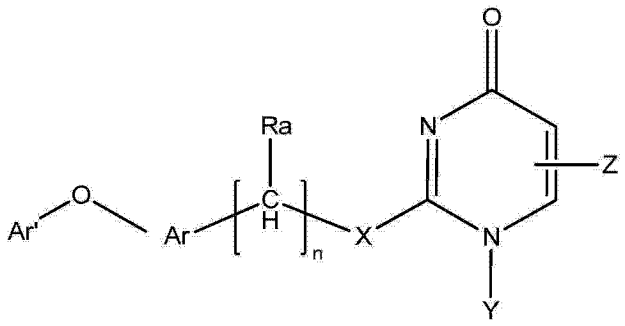
[0014] 青光眼和年龄相关性黄斑变性(AMD)为视网膜神经变性疾病。研究表明：炎症（包括TNF-α信号传导）可以在青光眼和AMD的发病机制中起重要作用（参见，例如Buschini等人，Progress in Neurobiology,95,14-25(2011)；Tezel,Progress in Brain Research,vol.173,ISSN0079-6123，第28章）。因此，考虑到Lp-PLA$_2$抑制剂阻断炎性细胞因子释放的功能（参见，例如Shi等人，Atherosclerosis,191,54-62(2007)），认为Lp-PLA$_2$抑制剂可以提供对于青光眼和AMD的潜在治疗应用。

[0015] 鉴于Lp-PLA$_2$介导的病理反应的数目，已尝试制备抑制其活性的化合物。虽然许多这类化合物已在现有技术中公开，仍然存在对于可用于治疗各种病症的Lp-PLA$_2$抑制剂的需要。

[0016] 发明概述

[0017] 在第一方面，本发明涉及式 (I) 的化合物

[0018]



(I)

[0019] 其中：

[0020] n 为 0、1、2 或 3；

[0021] X 为 CH_2、O、S、NH 或 N(C_1-C_6烷基）；

[0022] Y 为 H、C_1-C_6烷基或 C_3-C_6环烷基；

[0023] Z 为 H、C_1-C_6烷基、卤代 C_1-C_6烷基、-CH_2- 苯基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2- 杂环烷基、-CH_2COOH、-$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中苯基、杂芳基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

[0024] R_a为氢或 C_1-C_3烷基；

[0025] Ar 为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

[0026] Ar’为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_6烷基和 -O- 卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

[0027] 条件是，当 X 为 S 且 Z 为 C_1-C_6烷基时，Ar’不是未取代的苯基。

[0028] 本发明还提供包含本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0029] 本发明还提供治疗与 Lp-PLA_2的活性相关的疾病的方法，包括用治疗有效量的 Lp-PLA_2抑制剂治疗需要的受试者。该疾病可以与以下相关：单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的参与增加；溶血磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸的形成；与 Lp-PLA_2活性结合的脂质氧化；或血管内皮功能障碍。

[0030] 本发明还提供通过抑制 Lp-PLA_2活性治疗疾病的方法。示例性的疾病包括但不限于：神经变性疾病（例如阿尔茨海默氏症、血管性痴呆）、动脉粥样硬化、中风、代谢性骨病（例如骨髓异常）、血脂异常、佩吉特病、II 型糖尿病 (type II diseases)、代谢综合征、胰岛素抵抗和甲状旁腺功能亢进、糖尿病性眼病（例如黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变和后葡萄膜炎）、黄斑水肿、伤口愈合、类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和多发性硬化症。该方法包括向需要的受试者给药安全和有效量的本发明的化合物。本发明并不意图限制于疾病的任何特定阶段（如早期或晚期）。

[0031] 本发明还提供了治疗阿尔茨海默氏病的方法。该方法包括向需要的受试者给药安全和有效量的本发明的化合物。

[0032] 本发明还提供了减少 β 淀粉样蛋白（也被称为“Aβ”）在受试者脑中积聚的方

法。该方法包括向需要的受试者给药安全和有效量的本发明化合物。在一些实施方式中，β 淀粉样蛋白为 Aβ-42。

[0033] 本发明还提供了通过给药本发明的化合物治疗眼疾病和病症的方法。在一些实施方式中，本发明提供了治疗黄斑水肿的方法，其包括向受试者给药安全和有效量的本发明的化合物。在一些实施方式中，黄斑水肿与糖尿病性眼病（例如糖尿病性视网膜病变）有关。在一个实施方式中，黄斑水肿与后葡萄膜炎有关。

[0034] 本发明还提供了本发明的化合物在制备用于治疗本文所述的疾病的药物中的用途。

[0035] 本发明还提供了用于实施本文所述的治疗方法的本文所述的化合物。

[0036] 发明详述

[0037] 关于本文提供的说明和方法，下面更详细地描述本发明的上述及其他方面。可以理解本发明可以以不同的形式具体实施，且不应被解释为限于本文所述的实施方式。而是，提供这些实施方式以使得本公开彻底和完整，并向本领域的技术人员充分传达本发明的范围。

[0038] 本发明说明书所用的术语只用于描述具体实施方式的目的，不是用于限制本发明。如本发明的实施方式的说明和附属权利要求中所用的，除非上下文另有清楚地说明外，单数形式“一 (a)”、“一个 (an)”和“该”也包括复数形式。另外，本文使用的“和 / 或”是指包括一个或多个关联的列举项目的任何和所有可能的组合。可以进一步理解，本说明书中使用的术语“包含”和 / 或“包括”指明所指的特征、整体、步骤、操作、元素和 / 或组分的存在，但不排除一个或多个其他特征、整体、步骤、操作、元素、组分和 / 或其组合的存在或加入。

[0039] 一般而言，本文使用的术语和本文所描述的有机化学、药物化学、生物学和病毒学的实验方法是本领域公知的，而且在本领域中普遍采用。除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语一般具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。在对于本文使用的术语存在多个定义的情况下，除非另有说明，以本部分的定义为准。

[0040] 本文提及的所有专利、专利申请和公开以参考文献整体引入。在存在术语冲突的情况下，以本说明书为准。

[0041] A. 定义

[0042] 如本文使用的，术语“疾病”是指机体或一些器官的状态的任何改变，其中断或干扰功能的实行和 / 或引起患病的人或与其接触的人的症状，（如不适、功能障碍、不良应激乃至死亡）。疾病还可以包括 distempber（瘟热）、ailing（患生病）、aiment（疾病）、malady（疾病）、disorder（病症）、sickness（疾病）、illness（疾病）、complain（疾病）、interdisposition 和 / 或 affectation（病变）。

[0043] 本文使用的术语“神经变性疾病”或“神经退行性疾病”是指特征为神经组织和 / 或神经组织功能的逐步的、进行性损失的不同种类的中枢神经系统疾病。神经变性疾病为一类神经系统病症或疾病，其中神经系统疾病的特征为神经组织的逐步的、进行性损失和 / 或改变的神经功能，通常为由于逐步的、进行性的神经组织损失而导致神经功能的降低。在一个实施方式中，本文所述神经变性疾病为其中存在不正常的血脑屏障（例如渗透性血脑屏障）的神经变性疾病或病症。其中存在缺陷性血脑屏障的神经变性疾病的例子包括但不

限于，阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病和血管性痴呆等。

[0044] 术语“血管性痴呆”也被称为“多梗死性痴呆”，其是指一组由不同的机制（其都导致脑中的血管损害）引起的综合征。例如，血管性痴呆的主要亚型为血管轻度认知功能障碍、多梗塞性痴呆、由于重大的单梗死（影响丘脑、大脑前动脉、顶叶或扣带回）导致的血管性痴呆、由于出血性损害导致的血管性痴呆、小血管疾病（包括，例如由于腔隙性损害和宾斯旺格病 (Binswanger disease) 导致的血管性痴呆）及具有血管性痴呆的混合型阿尔茨海默氏病。

[0045] 术语“血脑屏障”或“BBB”在本文可互换使用，用于是指存在于穿过脑组织的血管中的渗透性屏障，其严格地限制和密切地调节物质在血液和脑组织之间交换。血脑屏障组分包括形成所有血管的最内层衬里的内皮细胞、作为 BBB 的结构性关联物的相邻内皮细胞之间的紧密连接物、内皮细胞的基底膜和覆盖几乎所有暴露的血管外表面的附近星形胶质细胞的扩大的足突。

[0046] 本文使用的术语“代谢性骨病”是指特征为骨组织的逐步和进行性损失的不同种类的骨疾病和病症。本文所述的代谢性骨病为其中存在扩散性骨密度下降和 / 或骨强度降低的状况的骨代谢疾病。这类疾病通过组织学外观来表征。示例性的代谢性骨病包括但不限于，特征为矿物质和骨基质减少的骨质疏松症和特征为矿物质减少但具有完整的骨基质的骨软化症。

[0047] 术语“骨质减少疾病”或“骨质减少”可以在本文中互换使用，涉及具有下降的钙化和 / 或骨密度的状况，为用来是指在其中观察到钙化和 / 或骨密度下降的所有骨骼系统的描述性术语。骨质减少也是指由于类骨 (osteiod) 合成不足导致的骨质减少。

[0048] 术语“骨质疏松症”是指其中矿物质和 / 或骨基质减少和 / 或骨质减少的病症。

[0049] “烷基”是指具有指定数目的碳原子的单价饱和烃链。例如，C_1-C_6烷基是指具有 1 到 6 个碳原子的烷基。在其他的实施方式中，烷基包含 1 至 2、3、4 或 5 个碳原子。烷基可以任选地被一个或多个本文中定义的取代基取代。烷基可以为直链或支链。在一个实施方式中，支链烷基可以具有一个、两个或三个支链。示例性的烷基包括但不限于：甲基、甲基乙基、乙基、丙基（正丙基和异丙基）、甲基丙基、丁基（正丁基、异丁基和叔丁基）、戊基（正戊基、异戊基和新戊基）和己基。

[0050] “烷氧基”是指 -O- 烷基基团。在一个实施方式中，烷氧基包含 1 到 2、3、4、5 或 6 个碳原子。示例性的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0051] “环烷基”是指 3-10 个碳原子的饱和单环烃环。在一些实施方式中，环烷基具有 3-6 个碳原子。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0052] “卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。“卤”是指卤素基团：氟 (-F)、氯 (-CL)、溴 (-Br) 和碘 (-I)。

[0053] “卤代烷基”是指具有一个或多个选自 F、Cl、Br 或 I 的卤素原子（其通过替代连接在碳原子上的氢原子在烷基的任何或所有碳原子上取代）的上面所定义的烷基。示例性的卤代烷基包括但不限于氯甲基、溴乙基、三氟甲基、二氯甲基、$-CH_2CF_3$。

[0054] “杂环烷基”是指环中包含 1 至 4 个杂原子作为成员原子的饱和或不饱和的环。但是，杂环烷基环不是芳香的。包含多于一个杂原子的杂环烷基可以包含不同的杂原子。杂环烷基可以任选地被一个或多个本文定义的取代基取代。杂环烷基为单环环体系或者是稠

合、螺或桥接的双环环体系。单环杂环烷基环具有 4 至 8 个成员原子。双环杂环烷基环具有 7 至 11 个成员原子。在一些实施方式中，杂环烷基是单环。在一个实施方式中，杂环烷基包含一个或两个作为成员原子的氮原子。在一些实施方式中，杂环烷基为饱和的。在其他实施方式中，杂环烷基为不饱和的但不是芳香的。杂环烷基的例子包括哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基 (azetidinyl)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻吩基、吡唑烷基、噁唑烷基和噻唑烷基。

[0055] “杂芳基”是指在环中包含 1 到 4 个杂原子作为成员原子的单环或双环芳香环。包含多于一个杂原子的杂芳基可以包含不同的杂原子。杂芳基可以任选地被一个或多个本文定义的取代基取代。杂芳基为具有 5、6 或 7 个成员原子的单环体系或具有 7、8、9、10 或 11 个成员原子的双环体系。在一个实施方式中，杂芳基为具有 6 个成员原子的单环体系。在其他实施方式中，杂芳基具有一个或两个氮原子作为成员原子。杂芳基的例子包括但不限于：吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、嘌啶酮基、噁二唑基、噻唑基、嘧啶 -2(1H)- 酮基、哒嗪基、2- 吡啶酮基。

[0056] “任选被取代的”表明基团，如烷基、链烯基、炔基、芳基（例如苯基）、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂芳基，可以为未取代的，或该基团可以被一个或多个所定义的取代基取代。

[0057] 如本文使用的，涉及基团的“取代的”表明连接到基团中的成员原子（例如，碳原子）上的一个或多个氢原子被选自所定义基团的取代基所替代。应该理解，术语“取代的”包括隐含的条件，这种取代符合被取代的原子和取代基的准许的化合价，且该取代得到稳定的化合物（即，不会（例如，通过重排、环化或消除反应）自发地发生转化且足够稳固以从反应混合物中分离的化合物）。当说到基团可以包含一个或多个取代基时，基团内的一个或多个（合适的话）成员原子可以被取代。此外，基团内的单个成员原子可以被多于一个取代基取代，只要这种取代符合该原子允许的化合价。示例性的取代基包括但不限于，卤素、羟基、氨基、取代的胺、酰胺、-SH、氰基、硝基、烷硫基 (thioalkyl)、羧酸、-NH-C(＝NH)-NH_2、烷基、链烯基、炔基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基，其中烷基、链烯基、炔基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、烷硫基和杂环烷基可以进一步被取代。合适的取代基如本文对于各个被取代的或任选被取代的基团所定义的。

[0058] 本文所用的涉及病症的“治疗”意味着：(1) 减轻或防止病症或病症的一种或多种生物学表现，(2) 干扰 (a) 导致或造成病症的生物学级联中的一个或多个点或 (b) 病症的一种或多种生物学表现，(3) 缓和与病症相关的一种或多种症状或效应，和 / 或 (4) 减缓病症或病症的一种或多种生物学表现的进展。

[0059] 本文所用的“溶剂合物”是指由溶质和溶剂形成的具有可变化学计量的复合物。用于本发明目的的这类溶剂可以不干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的例子包括但不限于水、甲醇、乙醇和乙酸。在一个实施方式中，使用的溶剂是药学可接受的溶剂。合适的药学可接受的溶剂的例子包括但不限于水、乙醇和乙酸。在一些实施方式中，使用的溶剂是水。

[0060] 本文所用的“受试者”是指哺乳动物受试者（例如，狗、猫、马、牛、绵羊、山羊、猴等）和人类受试者，包括雄性和雌性受试者，包括新生儿、婴儿、少年、青年、成年和老年受试者，进一步包括不同人种和种族，包括但不限于白人、黑人、亚洲人、美洲印第安人和西班

牙人。

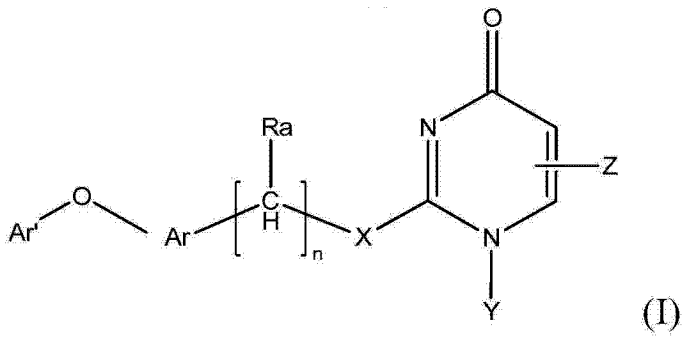
[0061] 本文使用的“药学上可接受的盐”是指保留所述主题化合物所需的生物活性，并显示出最低的不希望的毒理效应的盐。这些药学上可接受的盐可以在化合物的最后分离和纯化过程中原位制备，或通过单独地将游离酸或游离碱形式的纯化化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0062] 本文使用的关于本发明的化合物或其他药学上的活性剂的“安全和有效量”是指在合理的医学判断的范围内，化合物的足以治疗患者的病症但足够低以避免严重副作用的量（以合理的利益／风险比）。化合物的安全和有效量会随选择的特定化合物（例如，考虑化合物的效能、有效性和半衰期）；选择的给药途径；所治疗的病症；所治疗的病症的严重性；接受治疗的患者的年龄、身高、体重和身体状况；待治疗患者的病史；治疗的持续时间；同时采用的疗法的性质；需要的治疗效果等因素而变化，但是这可由本领域的技术熟练人员常规地确定。

[0063] B. 化合物

[0064] 在第一个方面，本发明提供了式（I）的化合物及其药学上可接受的盐：

[0065]



(I)

[0066] 其中：

[0067] n 为 0、1、2 或 3；

[0068] X 为 CH_2、O、S、NH 或 N(C_1-C_6烷基）；

[0069] Y 为 H、C_1-C_6烷基或 C_3-C_6环烷基；

[0070] Z 为 H、C_1-C_6烷基、卤代 C_1-C_6烷基、-CH_2- 苯基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2- 杂环烷基、-CH_2COOH、-$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中苯基、杂芳基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

[0071] R_a为氢或 C_1-C_3烷基；

[0072] Ar 为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

[0073] Ar’为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_6烷基、-O- 卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代；和

[0074] 条件是，当 X 为 S 且 Z 为 C_1-C_6烷基时，Ar’不是未取代的苯基。

[0075] 在一个实施方式中，本发明提供了式（I）的化合物，其中

[0076] n 为 1 或 2；

[0077] X 为 CH_2、O、S、NH 或 NCH_3；

[0078] Y 为 H 或 C_1-C_3烷基；

[0079] Z 为 H、C_1-C_3烷基、卤代 C_1-C_3烷基、-CH_2- 苯基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2- 杂环烷基、-CH_2COOH、-$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中苯基、杂芳基或杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

[0080] R_a为氢或 CH_3；

[0081] Ar 为任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和 CF_3的取代基取代的苯基；和

[0082] Ar’为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_6烷基和 -O- 卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代。

[0083] 在一个实施方式中，本发明提供式 (I) 的化合物，其中

[0084] n 为 1、2 或 3；

[0085] X 为不存在、O、S、NH 或 N(C_1-C_6烷基)；

[0086] Y 为 H 或 C_1-C_6烷基；

[0087] Z 为 H、C_1-C_6烷基、-CH_2- 杂芳基、-$(CH_2)_2C(=O)$-OCH_3、-CH_2COOH，其中杂芳基可以任选地被一个或多个独立地选自 C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

[0088] R_a为氢或 C_1-C_3烷基；

[0089] Ar 为任选地被一个或多个选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代的苯基；和

[0090] Ar’为苯基或杂芳基，其中任一个任选地被一个或多个选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代。

[0091] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中，n 为 1。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中，n 为 2。

[0092] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 X 为 O。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 X 为 CH_2。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 X 为 NH 或 NCH_3。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 X 为 S。

[0093] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Y 为 H 或 CH_3。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Y 为 H。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Y 为 CH_3。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Y 为 C_3-C_6环烷基。

[0094] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 -CH_2- 杂芳基、-CH_2- 杂环烷基或 -$CH_2C(=O)$- 杂环烷基，其中杂芳基选自嘧啶基、吡唑基、吲哚基、嘧啶酮基、噁二唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡咯烷基和 2- 吡啶酮基，且杂环烷基选自哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基。

[0095] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 -CH_2- 苯基，其中苯基任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素和 -OH 的取代基取代。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 -CH_2- 嘧啶基，其中嘧啶基任选

地被一个或多个独立地选自 CH_3、CF_3或 OCH_3的取代基取代。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶基，其中嘧啶基未被取代。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为被一个选自 CH_3或 OCH_3的取代基取代的 $-CH_2-$ 嘧啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 苯基，其中苯基未被取代。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为被一个或多个独立地选自 CN、卤素和 -OH 的取代基取代的 $-CH_2-$ 苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为任选地被 CH_3 取代的 $-CH_2-$ 吡唑基。

[0096] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 杂环烷基、$-CH_2C(=O)-$ 杂环烷基，其中杂环烷基选自哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基，且该杂环烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素和 CH_3的取代基取代。

[0097] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 C_1-C_3- 烷基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为乙基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 噻唑基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶 -2(1H)- 酮基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-2-$ 吡啶酮基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为任选地被 CH_3取代的 $-CH_2-$ 吲哚基。

[0098] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-(CH_2)_2C(=O)-OCH_3$。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2COOH$。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Z 为 $-CH_2CF_3$。

[0099] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 R_a为氢。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 R_a为 CH_3。

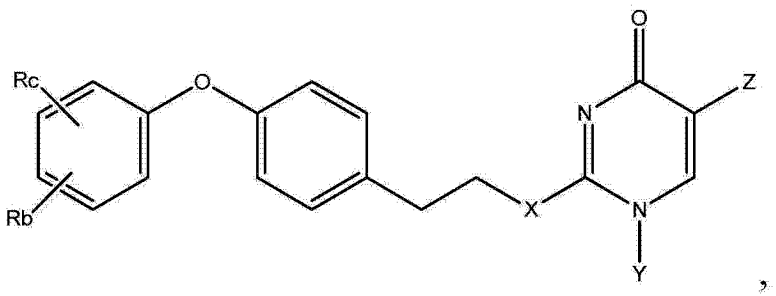
[0100] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和 CF_3的取代基取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为未取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个或多个独立地选自 CN、F、CF_3和 OCH_3的取代基取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个 CN 取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个或多个 F 取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个 OCH_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个 CF_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个卤素和一个 CH_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个 $-OCF_3$和一个 Cl 取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar 为被一个或多个卤素取代的苯基，且各个取代基可以相同或不同。

[0101] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar' 为被 Cl 和 CF_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar'

为被一个 CF_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个或多个 F 取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 F 和一个 CF_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式中的化合物，其中 Ar’为被一个卤素和一个 CH_3取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 Cl 和一个 $-OCF_3$取代的苯基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个或多个卤素取代的苯基，且各取代基可以相同或不同。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基和卤代 C_1-C_6烷基的取代基取代的杂芳基，且其中所述杂芳基选自吡啶基、哒嗪基或嘧啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被 CF_3取代的吡啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被 Cl 取代的吡啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 Cl 和一个 CF_3取代的吡啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 CH_3取代的吡啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 CF_3取代的哒嗪基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 Cl 取代的哒嗪基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 CF_3和一个 Cl 取代的嘧啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为被一个 Cl 取代的嘧啶基。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一实施方式的化合物，其中 Ar’为未取代的嘧啶基。

[0102] 在一个实施方式中，式 (I) 的化合物具有式 (IA) 的结构

[0103]



，

[0104] 或其药学上可接受的盐，

[0105] 其中 Z、X 和 Y 如式 (I) 中所定义，

[0106] Rc 和 Rb 独立地选自 H、卤素和 CF_3。

[0107] 在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中

[0108] Z 为 $-CH_2-$ 苯基或 $-CH_2-$ 杂芳基，其中，苯基或杂芳基可以任选地被一个或多个选自 H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤代 C_1-C_3烷基、CN、卤素和 -OH 的取代基取代；

[0109] X 为 O、S、NH 或 $N-CH_3$；

[0110] Y 为 H 或 CH_3，和

[0111] Rc 和 Rb 独立地选自 H、卤素和 CF_3。

[0112] 在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 苯基，其中苯基任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素和 -OH 的取代基取代。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，

其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶基，其中嘧啶基任选地被一个选自 CH_3 或 OCH_3 的取代基取代。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 未取代的嘧啶基。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为被一个选自 CH_3 或 OCH_3 的取代基取代的 $-CH_2-$ 嘧啶基。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为任选地被一个 OCH_3 取代的 $-CH_2-$ 嘧啶基。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为 $-CH_2-$ 未取代的苯基。在一个实施方式中，式 (IA) 的化合物，其中 Z 为任选地被一个或多个独立地选自 CN、卤素和 -OH 的取代基取代的 $-CH_2-$ 苯基。

[0113] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中 X 为 O。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中 X 不存在。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中 X 为 NH 或 NCH_3。

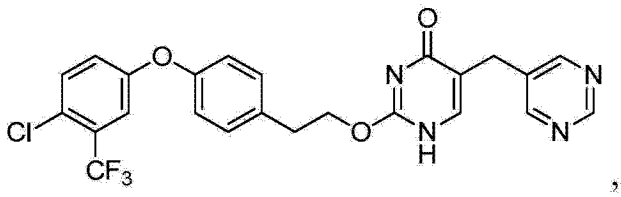
[0114] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中 Y 为 H。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中 Y 为 CH_3。

[0115] 在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中，Rc 和 Rb 独立地为卤素或 CF_3。在一个实施方式中，本发明还涉及上述任一涉及式 (IA) 的实施方式的化合物，其中，Rc 和 Rb 独立地为 Cl 或 CF_3。

[0116] 在一个实施方式中，式 (I) 的化合物具有式 (IA) 的结构，或者其药学上可接受的盐，其中 Z 为 $-CH_2-$ 嘧啶基，其中嘧啶基任选地被一个 OCH_3 取代；X 为 O；Y 为 H；Rc 和 Rb 独立地为卤素或 CF_3。

[0117] 在一个实施方式中，式 (I) 或式 (IA) 的化合物具有以下结构：

[0118]

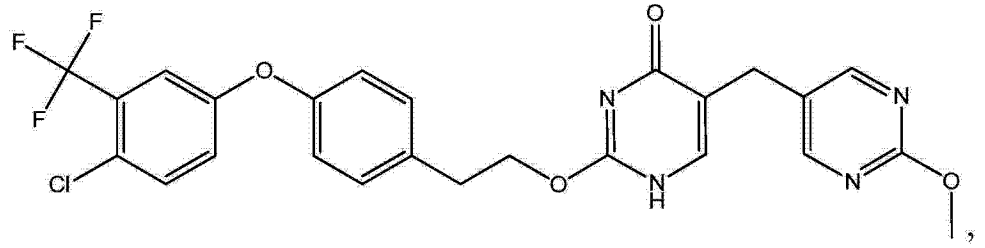


，

[0119] 或其药学上可接受的盐。

[0120] 在一个实施方式中，式 (I) 或式 (IA) 的化合物具有以下结构：

[0121]



，

[0122] 或其药学上可接受的盐。

[0123] 式 (I)、式 (IA) 的化合物或其药学上可接受的盐或者其药学上可接受的溶剂合物可以以立体异构体的形式存在（例如，它包含一个或多个不对称碳原子）。单个立体异构体（对映体和非对映体）及这些立体异构体的混合物都被涵盖在本发明的范围内。本发明还涵盖式 (I) 或式 (IA) 的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物作为

与其异构体（其中一个或多个手性中心反转）的混合物的单个异构体。同样，可以理解，式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物可以以除了式中所示的形式之外的互变异构形式存在，且这些也都被涵盖在本发明的范围内。可以理解，本发明包括上面定义的特定种类的所有组合和子集。本发明的范围包括立体异构体的混合物以及纯化的对映体或对映体/非对映体富集的混合物。式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的单个异构体及其任何全部或部分平衡的混合物也被涵盖在本发明的范围内。本发明还包括式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的单个异构体，以及与其异构体（其中一个或多个手性中心反转）的混合物。可以理解，本发明包括上面定义的特定种类的所有组合和子集。

[0124] 本文所述的某些化合物可以包含一个或多个手性原子，或者能够作为对映体存在。本发明的化合物包括对映体的混合物以及纯化的对映体或对映体富集的混合物。本发明的化合物的单个异构体及其任何全部或部分平衡的混合物也被涵盖在本发明的范围内。本发明还涵盖请求保护的化合物的单个异构体，其作为与其异构体（其中一个或多个手性中心反转）的混合物。此外，可以理解，本文所述的化合物的任何互变异构体和互变异构体的混合物被涵盖在本发明的化合物的范围内。可以通过常规方法将不同的异构体形式彼此分离或拆分，或可以通过传统的合成方法或通过立体定向合成或不对称合成获得任何给定的异构体。

[0125] 本发明还包括式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的各种氘代形式。连接到碳原子上的各可用的氢原子可以独立地被氘原子取代。本领域的普通技术人员了解如何合成式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的氘代形式。市售的氘代原料可以用于氘代形式的式(I)或式(IA)的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物的制备中，或可以使用采用氘代试剂（如氘化铝锂）的常规技术来合成它们。

[0126] 除了本文所述化合物的游离碱形式，化合物的盐形式也在本发明的范围内。药学上可接受的盐可以在化合物的最后分离和纯化过程中在原位制备，或通过单独将游离酸或游离碱形式的纯化的化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0127] 在一个实施方式中，本发明的化合物可以包含酸性官能团，其酸性足以形成盐。代表性的盐类包括药学上可接受的金属盐，如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌盐；药学上可接受的金属阳离子（如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌）的碳酸盐和碳酸氢盐；药学上可接受的有机伯、仲和叔胺（包括脂肪胺类、芳香胺类、脂肪二胺类和羟基烷基胺类如甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己胺）的盐。

[0128] 在一些实施方式中，本发明的化合物可以包含碱性基团，且因此能够通过用合适的酸处理形成药学上可接受的酸加成盐。合适的酸包括药学上可接受的无机酸和药学上可接受的有机酸。这些盐可以是晶体的或无定型的。示例性的药学上可接受的酸加成盐包括：盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、甲基硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、邻苯二甲酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、扁桃酸盐、丹宁酸

盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、双羟萘酸盐、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、丙酸酯月桂基硫酸盐 (estolate)、甲烷磺酸盐（甲磺酸盐）、乙烷磺酸盐（乙磺酸盐）、2- 羟基乙磺酸盐、苯基磺酸盐（苯磺酸盐）、对氨基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐（甲苯磺酸盐）和萘 -2- 磺酸盐。在一些实施方式中，药学上可接受的盐包括 L- 酒石酸盐、乙烷二磺酸盐（乙二磺酸盐）、硫酸盐、磷酸盐、对甲苯磺酸盐（甲苯磺酸盐）、盐酸盐、甲磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、苯磺酸盐、马来酸盐、氢溴酸盐、L- 乳酸盐、丙二酸盐和 S- 樟脑 -10- 磺酸盐。这些盐中的一些形成溶剂合物，一些为结晶。

[0129] 本文所用的术语“本发明的化合物”是指式 (I)、式 (IA) 的化合物、其药学上可接受的盐和其药学上可接受的溶剂合物。术语“本发明的一种化合物”也在本文中出现且意思是式 (I)、式 (IA) 的化合物、其药学上可接受的盐和其药学上可接受的溶剂合物。

[0130] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在，在固体状态中，本发明的化合物可以以晶体或非晶体形式存在，或作为其混合物形式存在。对于晶体形式的本发明的化合物，本领域技术人员可以理解，可以形成其中溶剂分子在结晶过程中结合到晶体晶格中的药学上可接受的溶剂合物。溶剂合物可以包括非水性溶剂如乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯，或者它们可以包括水作为结合到晶体晶格中的溶剂。其中水是结合到晶体晶格中的溶剂的溶剂合物通常称为“水合物”。水合物包括化学计量的水合物以及包含可变量的水的组合物。本发明包括所有这些溶剂合物。

[0131] 本领域技术人员可以进一步理解，以晶体形式存在的本发明某些化合物（包括其各种溶剂合物）可以显示出多晶型（即以不同晶体结构存在的能力）。这些不同晶型通常称为“多晶型体”。多晶型体具有相同的化学组成但结晶固体的堆积、几何排列和其它描述性特性不同。因此多晶型体可以具有不同的物理性能如形状、密度、硬度、变形性、稳定性和溶解特性。多晶型体通常具有不同的熔点、IR 光谱和 X- 射线粉末衍射图（其可以用于鉴别）。本领域技术人员可以理解，不同的多晶型体可以例如通过改变或调节用于制备所述化合物的反应条件或试剂来制备。例如，温度、压力或溶剂的变化可以得到多晶型体。另外，一种多晶型体可以在特定条件下自发地转化成另一种多晶型体。本发明包括所有这些多晶型体。

[0132] C. 化合物的合成

[0133] 用于制备本文所述的化合物的方法取决于所期望的化合物。这些因素如特定取代基的选择和特定取代基的各种可能位置都在本发明的具体化合物制备所遵循的方案中起作用。这些因素很容易由本领域的普通技术人员认识。

[0134] 通常，本发明的化合物可以通过本领域已知的标准方法和通过与其类似的已知方法来制备。制备本发明的化合物的一般方法阐述如下。

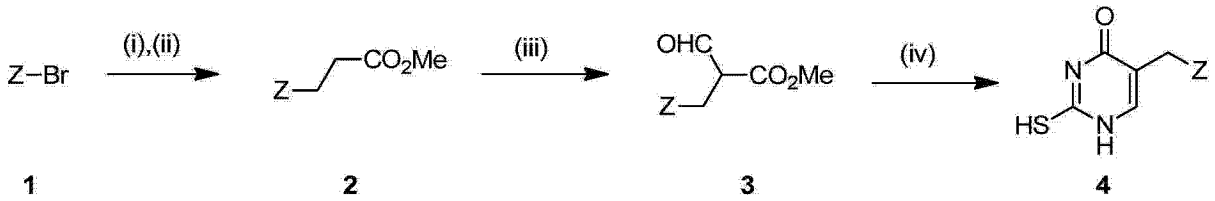
[0135] 本领域的技术人员可以理解，如果本文描述的取代基与本文描述的合成方法不相容，该取代基可以用在反应条件下稳定的合适的保护基进行保护。保护基可以在反应顺序中合适的点移除，以得到所需的中间体或目标化合物。合适的保护基和使用这类合适保护基对不同的取代基进行保护和去保护的方法对于本领域技术人员是公知的；这方面的例子可以在 T. Greene 和 P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis（第三版.），John Wiley&Sons, NY(1999) 中找到。在某些情况下，可以具体地选择在使用的反应条件下具有反应性的取代基。在这些情况下，反应条件转化所选择的取代基成为可用作中间化合物或者

为目标化合物中的需要的取代基的另一种取代基。

[0136] 方案 A-C 提供制备本发明的一些化合物的示例性的合成方法。

[0137] 方案 A

[0138]



1 2 3 4

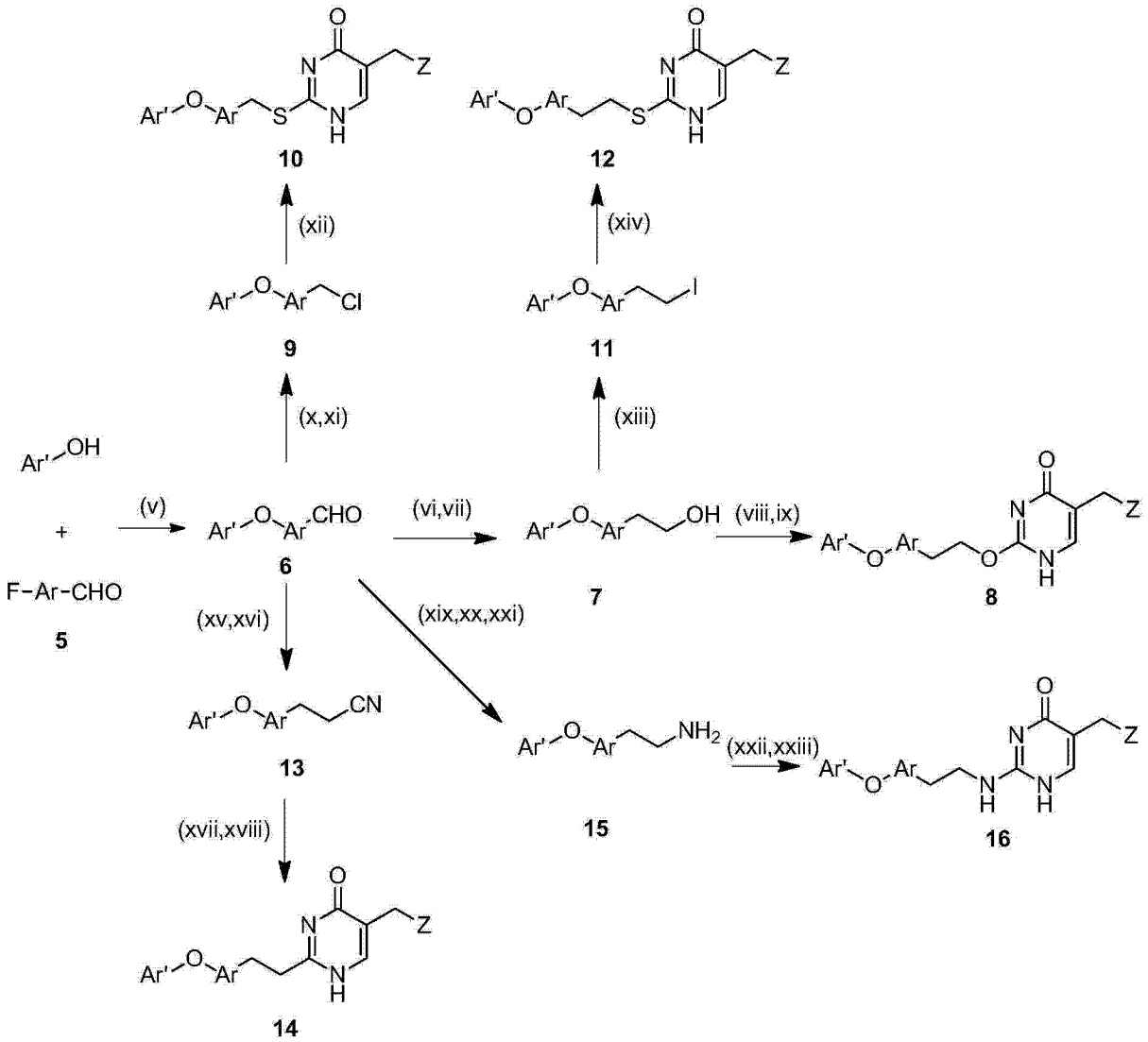
[0139] 通用实验方案 A 提供了用于制备中间体 3 和 4 的示例性合成。当 Z 包含芳香环时，步骤 (i) 为 Heck 反应，通过使用合适的钯催化剂体系（如 Pd(OAc)/ 三邻甲苯基膦、$Pd(dppf)Cl_2$），在合适的溶剂（如二甲基甲酰胺 (DMF)）中，在合适的温度（如大约 130℃），将 1 与丙烯酸甲酯反应，以得到中间体，其然后在醇溶剂中使用催化剂（如钯 / 碳，阮内镍）通过 H_2 还原（步骤 (ii)）以得到 2。

[0140] 当 Z 为 H、烷基链、$-(CH_2)_2C(=O)-OCH_3$、$-CH_2COOH$ 时，2 一般可市场上获得。

[0141] 通过在合适的溶剂（如四氢呋喃 (THF)）中使用合适的碱（如氢化钠、叔丁醇钾），将 2 与甲酸甲酯反应进行步骤 (iii)，以得到 3。进一步地在合适的醇溶剂（如异丙醇、乙醇）中使用合适的碱（如叔丁醇钾、氢氧化钠），将 3 与硫脲反应，以得到 4。

[0142] 方案 B

[0143]



[0144] 方案B提供了用于制备化合物8、10、12、14和16(其中X如式(I)中定义)的示例性的合成。通过在极性溶剂(如DMF)中、在合适的温度(如80-140℃的温度),将Ar'OH和5与合适的无机碱(如碳酸钾)反应来进行步骤(v),以得到中间体6。

[0145] 中间体6在步骤(x)中在合适的醇溶剂(如乙醇)中由合适的还原试剂(如$NaBH_4$)还原,以得到中间体醇,其然后在步骤(xi)中在合适的溶剂(如二氯甲烷)中由合适的氯化剂(如二氯亚砜(sulfurous dichloride))氯化,以得到9。通过在合适的溶剂(如氯仿、二氯甲烷)中,在合适的温度(如室温至60℃的温度),将9与4通过合适的碱(如二异丙基乙胺(DIPEA)、三乙胺(TEA)、K_2CO_3)反应来进行步骤(xii),以得到10(其中Ar'、Ar、Z如式(I)中定义)。

[0146] 步骤(xv)为Wittig反应,通过在合适的溶剂(如二氯甲烷、THF)中,在合适的温度(如0℃至室温的温度),使用合适的碱(如NaOH、叔丁醇钾、n-BuLi)使2-(三苯基正膦亚基)乙腈(2-(triphenylphos phanylidene)acetonitrile)与6反应,以得到烯烃,其可以如上述步骤(ii)由H_2还原而得到13。步骤(xvii)可以通过在酸性条件(如乙酰氯/甲醇)下将13与甲醇反应,然后与氨的甲醇溶液反应来进行,以得到脒(imidamide)中间体,所述脒中间体可以在步骤(xviii)中、在合适的溶剂(如甲苯)中回流过夜用3和合适的碱(如乙酸钾)环化,以得到14(其中Ar'、Ar、Z如式(I)中定义)。

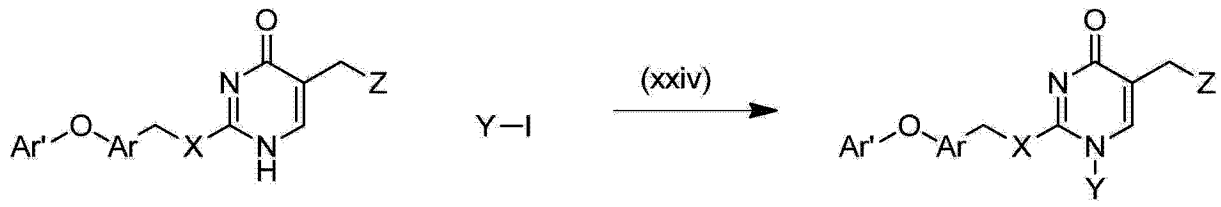
[0147] 步骤 (vi) 为 Wittig 反应，通过将 6 与甲基三苯基溴化鏻反应，以得到烯烃，所述烯烃可以在合适的溶剂（如 THF）中与合适的碱（如 9- 硼杂双环 [3,3,1] 壬烷 (9-BBN)）反应，然后与 H_2O_2 反应以得到醇 7。通过在合适的溶剂（如 THF、1,4- 二噁烷）中，在合适的温度（如 0℃）通过合适的强酸性试剂（如三氟甲磺酸、HCl）将 7 与氰胺反应来进行步骤 (viii)，以得到异脲 (carbamimidate) 中间体。通过在合适的溶剂（如 N- 甲基 -2- 吡咯烷酮 (NMP)、1,4- 二噁烷）中、在合适的温度（如 120-160℃）用合适的碱（如 K_2CO_3）使所述异脲中间体与 3 反应来进行步骤 (ix)，以得到 8（其中 Ar'、Ar、Z 如式 (I) 中定义）。

[0148] 通过在合适的溶剂（如二氯甲烷）中将 7 与合适的试剂（如 Ph_3P/ 碘）反应来进行步骤 (xiii)，以得到 11。通过在合适的极性溶剂（如 DMF）中在合适的碱性试剂（如 K_2CO_3）使 11 与 4 反应来进行步骤 (xiv)，以得到 12（其中 Ar'、Ar、Z 如式 (I) 中定义）。

[0149] 通过在合适的溶剂（如乙酸）中、在乙酸铵存在下将 6 与硝基甲烷反应来进行步骤 (xix)，以得到硝基乙烯基 (nitrovinyl) 中间体，所述硝基乙烯基中间体在步骤 (xx) 中如步骤 (ii) 用 H_2 还原。然后将得到的硝基乙基化合物在步骤 (xxi) 中在合适的溶剂（如甲醇）中、在合适的试剂（如氯化镍 (II) 六水合物）存在下，与合适的还原试剂（如 $NaBH_4$）反应，以得到胺 15。通过在合适的碱（如二异丙基乙胺 (DIPEA)）的存在下、在合适的溶剂（如 DMF）中，将 15 与 1H- 吡唑 -1- 甲脒 (carboximidamide) 反应来进行步骤 (xxii)，以得到胍中间体，然后所述胍中间体在步骤 (xxiii) 中，通过在合适的溶剂（如乙醇）中、在合适的温度（如 100℃）下与 3 反应来环化，以得到 16（其中 Ar'、Ar、Z 如式 (I) 中定义）。

[0150] 方案 C

[0151]

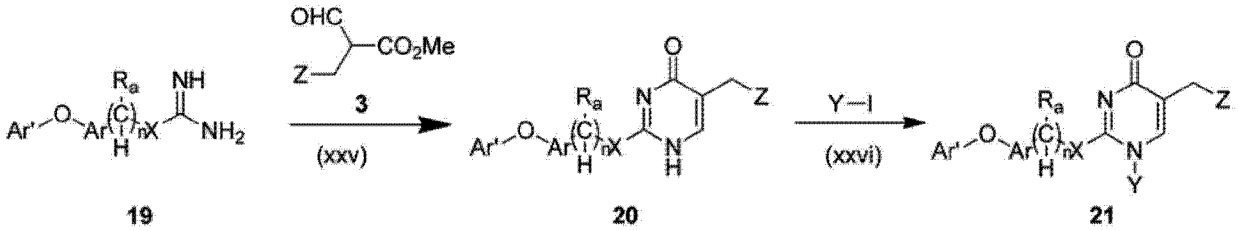


8, 10, 12, 14, 16 **17** **18**

[0152] 方案 C 提供了用于制备化合物 18 的示例性的合成。通过在合适的碱（如 DIPEA、K_2CO_3）的存在下、在合适的溶剂（如二氯甲烷）中将原料 8、10、12、14 或 16 与 17 反应来进行步骤 (xxiv)，以得到 18（其中 Ar'、Ar、X、Y、Z 如式 (I) 中定义）。

[0153] 方案 D

[0154]



19 **20** **21**

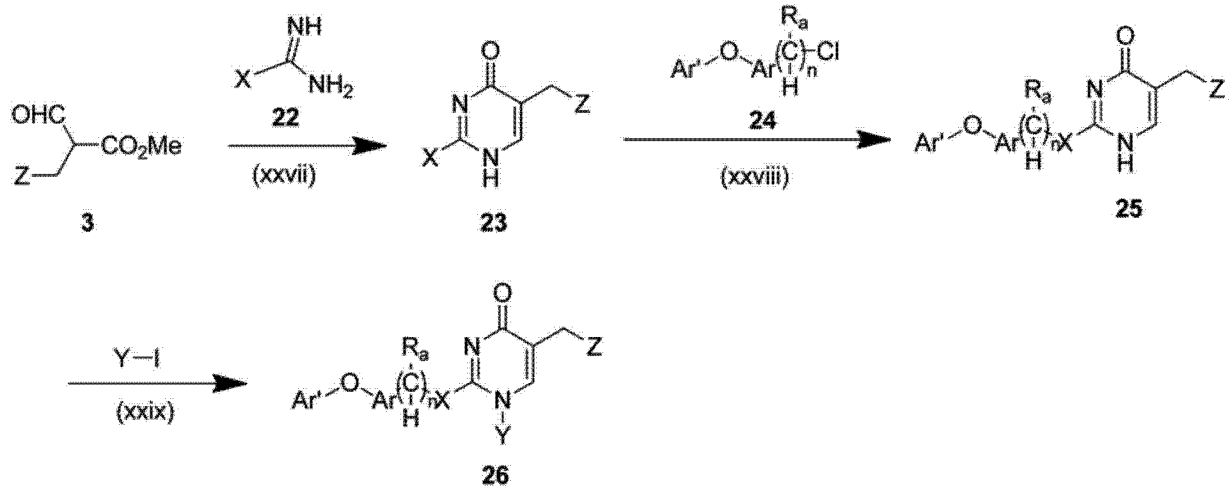
X = 不存在, S, O, NH, N(C_1-C_6烷基)

[0155] 或者，式 (I) 的化合物可以使用方案 D 中描述的方法制备。3 可以如方案 A 中所述

制备。步骤(xxv)可以通过使19与3和适当的碱(如K_2CO_3、DIPEA、KOAc、^tBuOK、EtONa)、在适宜的温度(如80-160℃)、在合适的溶剂(如DMF、乙醇、甲苯、NMP)中反应以产生20来完成。步骤(xxvi)可以类似于方案C中所述的步骤(xxiv)来进行以得到21,其中Ar'、Ar、X、Y、R_a、Z如式(I)中定义。

[0156] 方案E

[0157]



X = OH, SH, NH, N(C_1-C_6烷基)

[0158] 或者,式(I)的化合物可以使用方案E中描述的方法制备。步骤(xxvii)可以通过使3与22和合适的碱(如K_2CO_3、DIPEA、KOAc、^tBuOK、EtONa)在适宜的温度(如80-160℃)、在合适的溶剂(如DMF、乙醇、甲苯、NMP)中反应以得到23来完成。步骤(xxviii)是烷基化反应,其使23与24在合适的碱(如K_2CO_3)的存在下、在合适的溶剂(如DMF、NMP)中、在适宜的温度(如25-80℃)反应以得到25。步骤(xxix)可以如步骤(xxiv)进行以得到26,其中Ar'、Ar、X、Y、R_a、Z如式(I)中定义。

[0159] 通用的实验方法

[0160] 用Smith Creator(购自Personal Chemistry,Forboro/MA,现为Biotage所有)、Emrys Optimizer(购自Personal Chemistry)或Explorer(由CEM Discover,Matthews/NC提供)微波器,使用微波照射来进行反应混合物的加热。

[0161] 常规技术在本文中可以用于反应的后处理和实施例的产物的纯化。

[0162] 下面实施例中有关有机层或相的干燥的表述可以是指溶液经硫酸镁或硫酸钠干燥并按照常规技术滤去干燥剂。一般可以通过在减压下蒸发除去溶剂来获得产物。

[0163] 实施例中化合物的纯化可以使用合适的溶剂通过常规方法(如色谱法和/或重结晶)来进行。色谱方法为本领域的技术人员所公知,且包括例如柱色谱法、快速色谱法、HPLC(高效液相色谱法)和MDAP(质量定向的自动制备,也称为质量定向的LCMS纯化)。MDAP在例如W.Goetzinger等人,Int.J.Mass Spectrom.,2004,238,153-162中有描述。

[0164] Analtech硅胶GF和E.Merck硅胶60F-254薄层板用于薄层色谱法。快速色谱法和重力色谱法(gravity chromatography)用E.Merck Kieselgel60(230-400目)硅胶来进行。使用Gilson制备系统,采用以10-80梯度(0.1% TFA的乙腈溶液/0.1% TFA的水溶液)或10-80梯度(乙腈/水)洗脱的Luna5u C18(2) 100A反相柱来运行制备HPLC。

在本申请中用于纯化的 CombiFlash 系统购自 Isco, Inc。使用预装填的 SiO_2 柱、254nm 紫外波长的检测器和混合溶剂来进行 CombiFlash 纯化。

[0165] 术语“CombiFlash”、“Biotage®”、“Biotage75”和“Biotage SP4®”在本文中使用时，是指市售的采用预装填硅胶柱的自动纯化系统。

[0166] 最终的化合物用 LCMS（下面列出的条件）或 NMR 表征。使用 Bruker AVANCE 400MHz 波谱仪记录 ^{1}H-NMR 谱。$CDCl_3$ 为氘代氯仿，DMSO-d_6 为六氘代二甲亚砜，且 CD_3OD（或 MeOD）为四氘代甲醇。化学位移以内标四甲基硅烷 (TMS) 或 NMR 溶剂向低场的百万分之几 (δ) 来记录。NMR 数据的缩写如下：s ＝单峰，d ＝二重峰，t ＝三重峰，q ＝四重峰，m ＝多重峰，dd ＝双二重峰，dt ＝双三重峰，app ＝表观的，br ＝宽峰。J 表示以赫兹测量的 NMR 耦合常数。使用电喷雾 (ES) 离子化技术用仪器记录质谱。所有温度以摄氏度记录。所有其他缩写在 ACS Style Guide(American Chemical Society, Washington, DC, 1986) 中描述。

[0167] LCMS 的条件：

[0168] 1) 酸性条件：

[0169] 流动相：含 0.05% TFA 的水 /0.05% 乙腈

[0170] 柱：Agilent SB-C18 4.6x30mm-1.8 微米

[0171] 检测：MS 和光电二极管阵列检测器 (PDA)

[0172] 2) 碱性条件：

[0173] 流动相：含 10 毫摩尔 NH_4HCO_3 的水 / 乙腈

[0174] 柱：XBridgeTM C18 4.6×50mm-3.5 微米

[0175] 检测：MS 和光电二极管阵列检测器 (PDA)

[0176] MDAP 条件：

[0177] 1) 酸性条件：

[0178] 仪器：Waters 仪器

[0179] 柱：Sunfire Prep C18 柱 (5 um, 19 x 50 mm)

[0180] 流动相：含 0.05% TFA 的水 / 乙腈。

[0181] 2) 碱性条件：

[0182] 仪器：Waters 仪器

[0183] 柱：Xbridge Prep C18 柱 (5 um, 19 x 50 mm)

[0184] 流动相：含 0.04% 氨的水 / 乙腈。

[0185] 缩写和资料来源

[0186] 本文使用以下缩写和来源：

[0187] ISCO 系统 Teledyne ISCO

[0188] (http://www.isco.com/html/seFlashChromatography.html)

[0189] r.t/rt/RT 室温；

[0190] CAN 乙腈；

[0191] AcCl 乙酰氯；

[0192] Aq. 含水的；

[0193] CV 柱体积

[0194] DABCO 1,4- 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷

[0195] DAST 三氟化二乙基氨基硫

[0196] DBU 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯

[0197] DCE 二氯乙烯

[0198] DCM 二氯甲烷；

[0199] DIAD 偶氮二甲酸二异丙基酯

[0200] DIPEA N,N- 二异丙基乙胺

[0201] DMA N,N- 二甲基乙酰胺；

[0202] DMAP 4- 二甲基氨基吡啶

[0203] DME 1,2- 二甲氧基乙烷；

[0204] DMF 二甲基甲酰胺；

[0205] EA 乙酸乙酯；

[0206] EDC 1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基）碳二亚胺盐酸盐

[0207] HATU 2-(1H-7- 氮杂苯并三唑 -1- 基）-1,1,3,3- 四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0208] HOBT 羟基苯并三唑

[0209] NBS N- 溴代琥珀酰亚胺；

[0210] NIS N- 碘代琥珀酰亚胺；

[0211] NMP N- 甲基 -2- 吡咯烷酮；

[0212] TBAF 四正丁基氟化铵

[0213] TEA 三乙胺；

[0214] TFA 三氟乙酸

[0215] TfOH 三氟甲磺酸

[0216] THF 四氢呋喃；

[0217] PE 石油醚；

[0218] DIBAL-H 二异丁基氢化铝；

[0219] 9-BBN 9- 硼杂双环 [3,3,1] 壬烷；

[0220] 命名法

[0221] ChemBioDraw Ultra 或 MDL ISIS/Draw 2.5 SP1

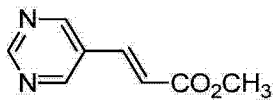
实施例

[0222] 提供以下的合成方法和实施例以更具体地说明本发明。这些实施例不是用于限制本发明的范围，而是对本领域的技术人员制备和使用本发明的化合物、组合物和方法提供指导。虽然描述了本发明的特定的实施方式，本领域的技术人员应理解可以在不背离本发明的精神和范围的情况下，进行各种变化和改进。

[0223] 中间体

[0224] D1 (2E)-3-(5- 嘧啶基）-2- 丙烯酸甲酯

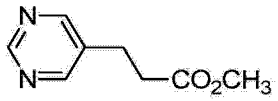
[0225]



[0226] 在 N_2 下、在 130℃加热 5- 溴嘧啶 (22.82 克,144 毫摩尔)、2- 丙烯酸甲酯 (14.83 克,172 毫摩尔)、乙酸钯 (II)(0.322 克,1.435 毫摩尔)、三邻甲苯基膦 (0.874 克,2.87 毫摩尔) 和 TEA(32.0 克,316 毫摩尔) 的 DMF(100 毫升) 溶液,持续 7 小时。冷却后,将反应混合物在水 (200 毫升) 和 DCM(200 毫升) 之间分配。收集有机相,用水 (200 毫升 ×4)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空中浓缩,以得到为淡黄色固体的粗制标题化合物 (18.4 克,95 毫摩尔,66.4%)。LCMS:rt = 1.01 分钟,[M+H$^+$] = 165。

[0227] D2 3-(5- 嘧啶基) 丙酸甲酯

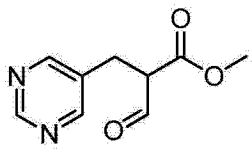
[0228]



[0229] 在 H_2 下、50℃搅拌 (2E)-3-(5- 嘧啶基)-2- 丙烯酸甲酯 (19.2 克,117 毫摩尔) 和 Pd/C(2 克,1.879 毫摩尔) 的甲醇 (100 毫升) 溶液过夜。混合物通过塞力特硅藻土 (celite) 填料过滤,并浓缩以得到黄色油状的粗制标题化合物 (18 克,产率 55.6%)。LCMS:rt = 1.11 分钟,[M+H$^+$] = 167。

[0230] D3 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基) 丙酸甲酯

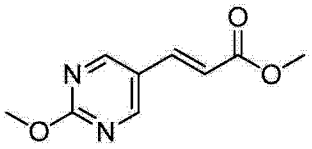
[0231]



[0232] 用 1 小时将于无水四氢呋喃 (10 毫升) 中的甲酸甲酯 (18.43 克,307 毫摩尔) 和 3-(嘧啶 -5- 基) 丙酸甲酯 (25.5 克,153 毫摩尔) 滴加入在氮气下搅拌的 KO^{t}Bu(43.0 克,384 毫摩尔) 的无水四氢呋喃 (300 毫升) 的冰冷溶液中。搅拌混合物 3 小时。去除溶剂,并将残留物溶于水 (150 毫升) 中。用乙醚 (200 毫升 x3) 洗涤水相,然后向水溶液中加入 AcOH,以调节 pH = 5。收集固体,并干燥,以得到目标化合物。用 DCM(200 毫升 x2) 萃取滤液,将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤和浓缩。合并这两批产物,得到黄色固体的标题产物 (18 克,产率 57.4%)。LCMS:rt = 0.96 分钟,[M+H$^+$] = 195。

[0233] D4 (2E)-3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基]-2- 丙烯酸甲酯

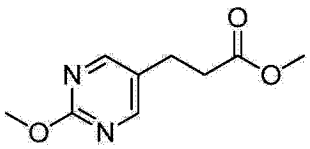
[0234]



[0235] 将 5- 溴 -2-(甲氧基) 嘧啶 (25.0 克,132 毫摩尔)、2- 丙烯酸甲酯 (13.7 克,159 毫摩尔)、乙酸钯 (II)(0.297 克,1.32 毫摩尔)、三邻甲苯基膦 (0.805 克,2.65 毫摩尔) 和三乙胺 (29.4 克,291 毫摩尔) 在 DMF(75 毫升) 中的混合物在 130℃下、氮气下加热 3 小时,然后用水 (200 毫升) 和 DCM(200 毫升) 稀释。收集有机层,用水 (200 毫升 ×4) 和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩以得到淡黄色固体的标题化合物 (24 克,81%),其无需进一步纯化而使用。

[0236] D5 3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯

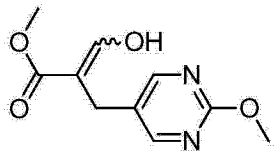
[0237]



[0238] 将 (2E)-3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基]-2- 丙烯酸甲酯 (24.0 克,124 毫摩尔) 和 Pd/C(300 毫克) 在甲醇 (250 毫升) 中的混合物在 50℃下、H_2下搅拌 2 天,经过塞力特硅藻土填料过滤并浓缩,得到黄色油状的标题化合物 (20 克,68%),其无需进一步纯化而使用。LCMS :rt = 1.17 分钟,[M+H$^+$] = 196。

[0239] D6 (2E)-3- 羟基 -2-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 丙烯酸甲酯

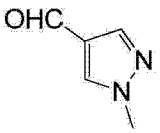
[0240]



[0241] 在氮气下、在 0℃下,向 NaH(14.7 克,367 毫摩尔) 于 DME(216 毫升) 中的悬浮液中滴加 3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (18 克,92 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (33.1 克,550 毫摩尔) 于 DME(216 毫升) 中的混合物。在 25℃下搅拌反应混合物过夜,然后经过塞力特硅藻土填料过滤。用乙醚 (500 毫升) 稀释滤液,静置大约 2 小时,并重新过滤。用乙醚洗涤滤饼,并干燥以得到标题化合物 (14 克,51.7%),其无需进一步纯化用于下一步。

[0242] D7 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

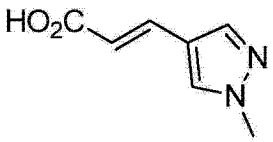
[0243]



[0244] 将 1- 甲基 -1H- 吡唑 (20 克,244 毫摩尔) 于干燥 DMF(50 毫升) 中的溶液加热至 90℃,然后经 1 小时滴加 $POCl_3$(23.84 毫升,256 毫摩尔),同时将内部温度保持在 95-100℃。再加热 2 小时后,冷却混合物,并将其倾倒到冰 (500 克) 上。用 DCM(300 毫升 x2) 萃取,用盐水 (50 毫升) 洗涤收集的有机部分,经硫酸镁干燥,并浓缩以得到棕色油状的标题化合物 (18 克)。LCMS :rt = 0.90 分钟,[M+H$^+$] = 111。

[0245] D8 (E)-3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙烯酸

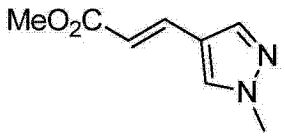
[0246]



[0247] 在氩气下,将 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 (13 克,118 毫摩尔)、丙二酸 (12.29 克,118 毫摩尔)、吡啶 (65 毫升) 和哌啶 (0.234 毫升,2.361 毫摩尔) 的混合物加热至 110℃保持 4 小时。冷却后,加入水 (100 毫升),然后加入氨水 (12 毫升),以获得澄清溶液,将其经盐酸酸化至 pH ～ 1。通过过滤收集沉淀,用水洗涤,并干燥以获得标题化合物 (7.5 克,产率 40.5%)。LCMS :rt = 0.92 分钟,[M+H$^+$] = 153。

[0248] D9 (E)-3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙烯酸甲酯

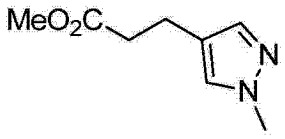
[0249]



[0250] 将 (2E)-3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)-2- 丙烯酸 (7.5 克,49.3 毫摩尔) 添加到 H_2SO_4(1.760 毫升,33.0 毫摩尔) 的甲醇 (40 毫升) 溶液中,并回流由此得到的混合物 4 小时。将其冷却至室温,然后倒到冰上。用氢氧化钠水溶液中和酸,并用 DCM(80 毫升 ×2) 萃取。收集和合并有机相,经硫酸镁干燥,并浓缩。残留物用石油醚洗涤,并浓缩以得到标题化合物 (7 克,产率 71.8%)。LCMS :rt = 1.13 分钟,[M+H$^+$] = 167。

[0251] D10 3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯

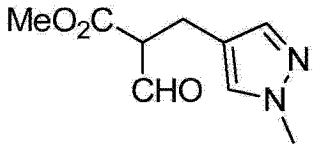
[0252]



[0253] 在室温向 (E)-3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙烯酸甲酯 (18 克,108 毫摩尔) 的乙醇 (300 毫升) 溶液中加入 Pd/C(4 克,37.6 毫摩尔)。在 40℃在氢气下搅拌反应混合物 12 小时。将反应混合物冷却至室温,然后通过过滤去除固体。在真空下浓缩滤液以得到无色油状的标题化合物 (17.8 克,产率 80%)。LCMS :rt = 1.27 分钟,[M+H$^+$] = 169。

[0254] D11 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯

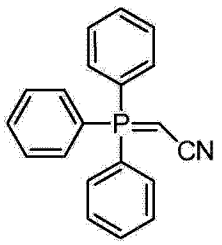
[0255]



[0256] 在氩气下,将 3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (18.7 克,111 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (14.02 克,233 毫摩尔) 在干燥 THF(20 毫升) 中的溶液经 2 小时滴加到搅拌的 t-BuOK(31.2 克,278 毫摩尔) 于干燥 THF(160 毫升) 中的冰冷悬浮液中。然后使混合物升温至室温,并搅拌 16 小时。在真空下去除溶剂,将残留物溶于水 (50 毫升)。用乙酸乙酯 (30 毫升 ×2) 萃取溶液,并用 1M 盐酸中和水相至 pH ～ 5。收集固体。用乙酸乙酯 (40 毫升 x2) 萃取滤液,经 Na_2SO_4干燥,过滤和真空下浓缩。将固体合并,以获得白色固体的标题化合物 (9.1 克,产率 39.8%)。LCMS :rt = 1.05 分钟,[M+H$^+$] = 197。

[0257] D12 2-(三苯基正膦亚基) 乙腈

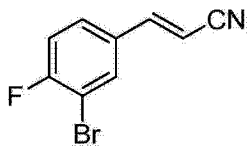
[0258]



[0259] 在 85℃搅拌溴乙腈 (26.2 克,218 毫摩尔) 和三苯基膦 (52.0 克,198 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (240 毫升) 溶液过夜,过滤,并用石油醚洗涤。在空气中干燥滤饼,以得到白色固体的标题化合物 (75 克),其无需进一步纯化而使用。LCMS :rt = 0.95 分钟,[M+H$^+$] = 302。

[0260] D13 (E)-3-(3- 溴 -4- 氟苯基) 丙烯腈

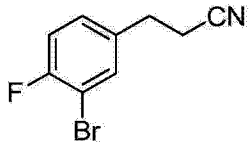
[0261]



[0262] 向 0℃下的 (氰基甲基) 三苯基溴化鏻 (70.6 克,185 毫摩尔) 和氢氧化钠 (7.39 克,185 毫摩尔) 于 DCM(100 毫升) 和水 (300.00 毫升) 中的混合物中加入 3- 溴 -4- 氟苯甲醛 (25.0 克,123 毫摩尔)。使其温热至室温,搅拌 2 小时。分离有机层,并用 DCM 萃取水层两次。经 Na_2SO_4 干燥合并的有机相,并浓缩以得到粗制产物,其用乙醚洗涤。纯化残留物以得到白色固体的标题化合物 (35 克,产率 88%)。LCMS :rt = 1.50 分钟,[M+H$^+$] = 226。

[0263] D14 3-(3- 溴 -4- 氟苯基) 丙腈

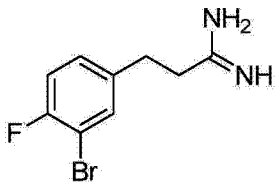
[0264]



[0265] 向 0℃的 (E)-3-(3- 溴 -4- 氟苯基) 丙烯腈 (35.0 克,108 毫摩尔) 的乙醇 (20 毫升) 溶液中加入四氢硼酸钠 (16.40 克,434 毫摩尔)。使反应混合物温热至 70℃,搅拌 4 小时。添加水以使反应终止,分离有机层。用 DCM 萃取水层两次,干燥合并的有机相并浓缩。通过色谱法纯化残留物,以得到油状的标题化合物 (20 克,产率 64.7%)。LCMS :rt = 1.45 分钟,[M+H$^+$] = 228。

[0266] D15 3-(3- 溴 4- 氟苯基) 丙脒盐酸盐

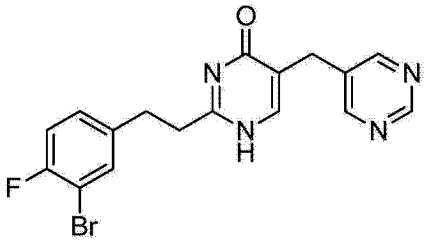
[0267]



[0268] 经 5 分钟向 0℃的 3-(3- 溴 -4- 氟苯基) 丙腈 (5.0 克,21.05 毫摩尔) 于甲苯 (20 毫升) 和甲醇 (6.32 毫升,156 毫摩尔) 中的溶液中逐滴添加乙酰氯 (7.51 毫升,105 毫摩尔)。使得反应混合物升温至室温,并搅拌 2 小时。通过冰浴将该混合物冷却至 0℃,向其中滴加氨水 (30.1 毫升,210 毫摩尔)。在室温搅拌反应混合物过夜。过滤混合物,浓缩滤液以得到粗制产物。然后用甲苯 / 甲醇 (1:1) 重结晶得到白色固体的标题化合物 (5.2 克,产率 93%)。LCMS :rt = 1.18 分钟,[M+H$^+$] = 245。

[0269] D16 2-(3- 溴 -4- 氟苯乙基)-5-(嘧啶 -5- 基甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

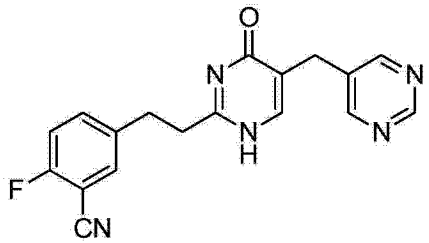
[0270]



[0271] 在 115℃，搅拌 3-(3- 溴 4- 氟苯基）丙脒盐酸盐 (5.0 克，19.38 毫摩尔）、碳酸钾 (9.37 克，67.8 毫摩尔）和 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基）丙酸乙酯 (4.03 克，20.35 毫摩尔）在甲苯 (100 毫升）中的混合物 2.5 小时。冷却后，用水稀释混合物，然后用 DCM(50 毫升 ×2) 萃取。浓缩合并的有机相以得到淡黄色固体的粗制标题化合物 (6.0 克，产率 77％）。粗制产物无需进一步纯化而使用。LCMS :rt ＝ 1.20 分钟，[M+H$^+$] ＝ 389。

[0272] D17 2- 氟 -5-(2-(4- 氧代 -5-(嘧啶 -5- 基甲基)-1,4- 二氢嘧啶 -2- 基）乙基）苯甲腈

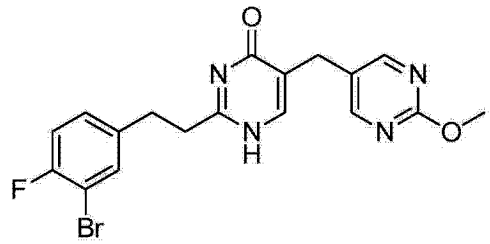
[0273]



[0274] 在 200℃用微波反应器加热 2-(3- 溴 -4- 氟苯乙基)-5-(嘧啶 -5- 基甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮 (1.5 克，3.7 毫摩尔）、氰化铜 (I)(399 毫克，4.4 毫摩尔）于 NMP(5 毫升）中的混合物 1.5 小时。冷却至室温后，过滤混合物。滤液在乙酸乙酯 (20 毫升）和水 (30 毫升）之间分配。收集有机相，用水 (30 毫升 ×2)、盐水 (20 毫升）洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩，以得到灰色固体的标题化合物 (1.0 克，产率 55％），其无需进一步纯化而使用。LCMS :rt ＝ 1.31 分钟，[M+H$^+$] ＝ 336。

[0275] D18 2-(3- 溴 -4- 氟苯乙基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮

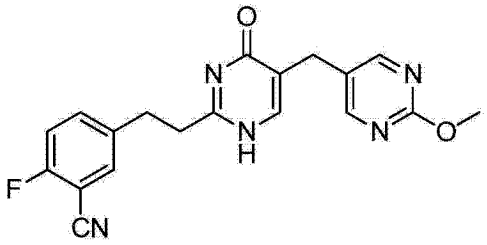
[0276]



[0277] 在 130℃用微波反应器加热 3-(3- 溴 -4- 氟苯基)- 丙脒 (3.28 克，13.38 毫摩尔）、(2Z)-3- 羟基 -2-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 丙烯酸甲酯 (1.5 克，6.69 毫摩尔）和 K_2CO_3(2.77 克，20.07 毫摩尔）在 NMP(20 毫升）中的混合物 2 小时。用反相 Biotage 纯化该混合物，以得到标题化合物 (1.2 克，产率 40.6％）。LCMS :rt ＝ 2.52 分钟，[M+H$^+$] ＝ 419。

[0278] D19 2- 氟 -5-(2-(5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基）乙基）苯甲腈

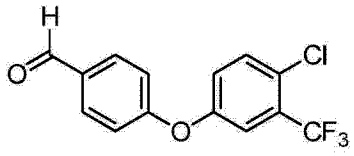
[0279]



[0280] 在 200 ℃用微波反应器加热 2-[2-(3- 溴 -4- 氟苯基) 乙基]-5-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮 (300 毫克,0.716 毫摩尔) 和氰化铜 (I)(77 毫克,0.859 毫摩尔) 于 NMP(2 毫升) 中的混合物 2 小时。然后通过 Biotage 纯化,以得到标题化合物 (80 毫克,产率 30.6%)。LCMS :rt = 2.21 分钟,[M+H$^+$] = 366。

[0281] D20 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛

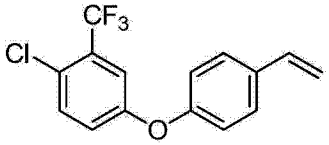
[0282]



[0283] 在 120℃下用微波反应器加热 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酚 (3.2 克,16.28 毫摩尔)、4- 氟苯甲醛 (2.425 克,19.54 毫摩尔) 和 K_2CO_3(3.38 克,24.42 毫摩尔) 在 DMF(25 毫升) 中的混合物 20 分钟。然后通过 ISCO 系统纯化,以得到黄色固体的标题化合物 (4.9 克,产率 100%)。LCMS :rt = 3.78 分钟,[M+H$^+$] = 300.9。

[0284] D21 1- 氯 -2-(三氟甲基)-4-(4- 乙烯基苯氧基) 苯

[0285]

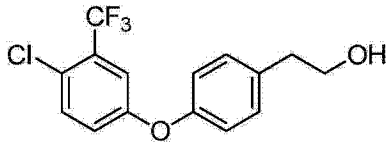


[0286] (a) 在 0℃下将 NaH(16.76 克,419 毫摩尔) 加入到 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛 (20 克,66.5 毫摩尔) 和乙基三苯基碘化鏻 (25.7 克,71.9 毫摩尔) 在 THF(140 毫升) 中的溶液中。在室温搅拌所得混合物过夜。缓慢加入盐水 (80 毫升) 以淬灭该反应。收集有机相并用盐水 (80 毫升 x2) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,浓缩。然后通过柱色谱纯化,然后得到无色油状的标题化合物 (15.75 克,产率 78%)。

[0287] (b) 提供用于制备 D21 的化合物的另一合成方法 :在 -78℃下经 30 分钟,向甲基三苯基溴化鏻 (64.7 克,181 毫摩尔) 在无水四氢呋喃 (THF)(20 毫升) 中的悬浮液中滴加正丁基锂 (113 毫升,181 毫摩尔)。搅拌反应混合物 1 小时,然后添加 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛 (36.3 克,121 毫摩尔) 的无水四氢呋喃 (15 毫升) 溶液。使反应混合物缓慢温热至室温,并在室温搅拌过夜。用水使混合物淬灭,并用乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥,减压下浓缩。通过硅胶柱 (220 克) 使用已烷 / 乙酸乙酯 (20:1) 为洗脱液纯化粗制样品,以得到标题化合物 (28 克,94 毫摩尔,产率 78%)。LCMS :rt = 4.29 分钟。

[0288] D22 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 乙醇

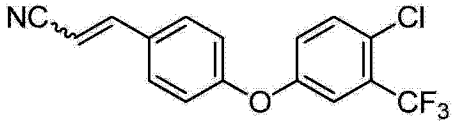
[0289]



[0290] 在 0℃，向 1- 氯 -2-（三氟甲基）-4-(4- 乙烯基苯氧基）苯（15.75 克，52.7 毫摩尔）在 THF(160 毫升）中的溶液中加入 9-BBN(158 毫升，79 毫摩尔）。在室温搅拌生成的反应混合物过夜。然后向该混合物中加入水（16 毫升）、3M NaOH 溶液（80 毫升）和 30％过氧化氢（80 毫升），将其在 50℃搅拌 2 小时。真空浓缩，并用乙酸乙酯（200 毫升）稀释。收集有机相。用水（100 毫升 x2）和盐水（100 毫升）洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩。然后用柱色谱纯化，然后得到无色油状的标题化合物（12.13 克，产率 71.7％）。LCMS :rt ＝ 2.08 分钟，[M+H$^+$] ＝ 299。

[0291] D23 (2E)-3-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）-2- 丙烯腈

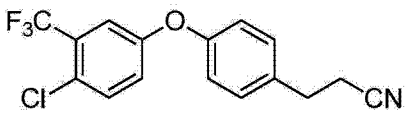
[0292]



[0293] 在 0℃下，向（三苯基正膦亚基）乙腈（19.8 克，51.9 毫摩尔）和 NaOH(2.59 克，64.9 毫摩尔）在 DCM(30 毫升）和水（60 毫升）中的混合物中加入 4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲醛（13.0 克，43.2 毫摩尔）。在室温搅拌 4 小时。通过快速色谱法纯化，以得到白色固体的标题化合物（12 克）。

[0294] D24 3-(4-(4- 氯 -3-（三氟甲基）苯氧基）苯基）丙腈

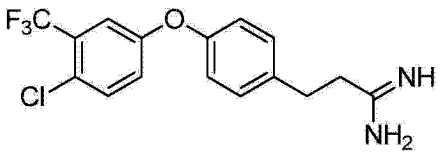
[0295]



[0296] 在 25℃下、在 H_2 下搅拌 (2E)-3-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）-2- 丙烯腈（18.0 克，55.6 毫摩尔）和 Pd/C(2.00 克，1.88 毫摩尔）在四氢呋喃（150 毫升）中的混合物过夜，经塞力特硅藻土填料过滤，并浓缩。通过柱色谱纯化，以得到白色固体的标题化合物（15 克）。

[0297] D25 3-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）丙脒盐酸盐

[0298]

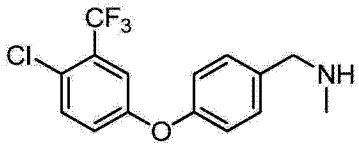


[0299] 在 0℃下、在 N_2 下经 5 分钟向 3-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）丙腈（20.0 克，61.4 毫摩尔）于甲苯（30 毫升）和甲醇（30 毫升）中的溶液中滴加乙酰氯（18.8 克，239 毫摩尔）。在 25℃下搅拌反应混合物 8 小时，然后浓缩。将其用甲苯（5 毫升）溶解，在冰浴中冷却至 0℃，缓慢地与氨水（30.0 毫升，210 毫摩尔）混合，在 25℃下搅拌过夜，过滤，用甲苯 / 甲醇 (1/1) 洗涤，并浓缩。通过用乙醚（50 毫升）重结晶纯化，得到

白色固体的标题化合物 (5.4 克,25.7%)。

[0300] D26 [(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 甲胺

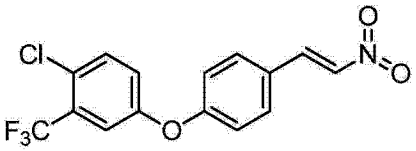
[0301]



[0302] 将 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛 (3 克,9.98 毫摩尔) 与甲胺 (1.549 克,49.9 毫摩尔) 的醇溶液混合。在 23℃搅拌反应混合物过夜。加入 $NaBH_4$(1.132 克,29.9 毫摩尔),并再搅拌 2 小时。然后通过 ISCO 系统纯化,得到黄色固体的标题化合物。LCMS :rt = 2.53 分钟,$[M+H^+]$ = 316.1。

[0303] D27 (E)-1- 氯 -4-(4-(2- 硝基乙烯基) 苯氧基)-2-(三氟甲基) 苯

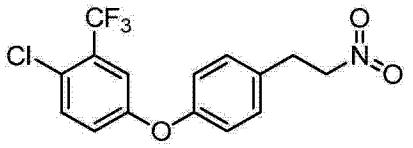
[0304]



[0305] 向 4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯甲醛 (600 毫克,1.996 毫摩尔)、乙酸铵 (77 毫克,0.998 毫摩尔) 于 AcOH(5 毫升) 中的混合物中添加硝基甲烷 (0.323 毫升,5.99 毫摩尔)。将其在 120℃加热 3 小时,然后在真空下浓缩。残留物溶解于 DCM(30 毫升) 中,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (20 毫升 x2) 和盐水洗涤。收集有机相,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,以得到棕色固体的标题化合物 (680 毫克,产率 66.4%),其无需进一步纯化而使用。LCMS :rt = 4.17 分钟,$[M+H^+]$ = 344.1。

[0306] D28 氯 -4-(4-(2- 硝基乙基) 苯氧基)-2-(三氟甲基) 苯

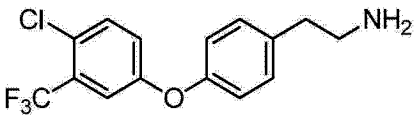
[0307]



[0308] 向 (E)-1- 氯 -4-(4-(2- 硝基乙烯基) 苯氧基)-2-(三氟甲基) 苯 (640 毫克,1.862 毫摩尔) 的 2- 戊醇 (5 毫升) 和氯仿 (15.00 毫升) 溶液中加入硅胶 (2 克),然后加入 $NaBH_4$(282 毫克,7.45 毫摩尔)。在室温搅拌反应混合物 3 小时。通过快速柱纯化该混合物,以得到标题化合物 (330 毫克,产率 49.2%)。LCMS :rt = 4.62 分钟,$[M+H^+]$ = NA。

[0309] D29 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 乙胺

[0310]

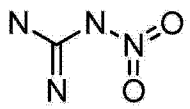


[0311] 在 0℃,向 1- 氯 -4-(4-(2- 硝基乙基) 苯氧基)-2-(三氟甲基) 苯 (17 克,49.2 毫摩尔) 和氯化镍 (II) 六水合物 (46.6 克,197 毫摩尔) 于甲醇 (300 毫升) 中的混合物中分批添加 $NaBH_4$(3.72 克,98 毫摩尔)。在室温搅拌反应混合物过夜。通过柱色谱纯化,

以得到黄色油状的标题化合物 (8.86 克,产率 51.4%)。LCMS :rt = 2.51 分钟, [M+H+] = 316.1。

[0312] D30 N- 硝基胍

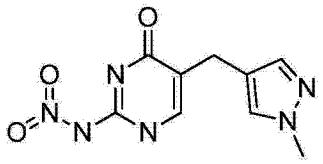
[0313]



[0314] 向预冷却的硫酸 (20 毫升,375 毫摩尔) 中分批添加硝酸胍 (20 克,164 毫摩尔)。在添加过程中,使得内部温度不上升到超过 20℃。当所有硝酸胍添加之后,使得乳状的混合物在室温静置,偶尔搅拌,直到它变得均匀并且没有晶体 (过夜)。然后在搅拌下将其倒入 500 毫升的碎冰和水中。过滤沉淀的硝基胍。然后用 400 毫升沸水重结晶,得到针状晶体的标题化合物 (17 克,产率 100%)。

[0315] D31 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮

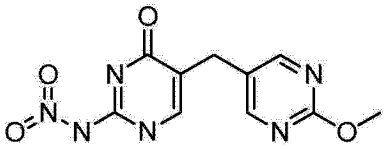
[0316]



[0317] 向 N- 硝基胍 (912 毫克,8.76 毫摩尔) 的乙醇 (50.0 毫升) 溶液中添加 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (858 毫克,4.38 毫摩尔)。在 70℃搅拌过夜。去除溶剂后,加入 10 毫升水。然后添加盐酸 (浓) 以调节 pH ～ 3,并在 0℃下搅拌溶液 1 小时。过滤后,收集固体。在 50℃干燥过夜,以获得灰白色固体的标题化合物 (674 毫克,产率 61.5%)。LCMS :rt = 1.17 分钟, [M+H+] = 251.1。

[0318] D32 5-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮

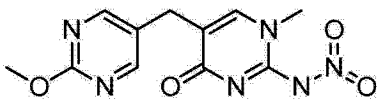
[0319]



[0320] 向 2- 甲酰基 -3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (2 克,8.92 毫摩尔) 和叔丁醇钾 (3.00 克,26.8 毫摩尔) 在乙醇 (15 毫升) 中的溶液中加入纯的 N- 硝基胍 (1.857 克,17.84 毫摩尔)。在 120℃下搅拌反应混合物 1 小时。去除溶剂后,加入 5 毫升水以溶解固体,用盐酸 (浓) 来调节 pH ～ 3。收集沉淀,以得到标题化合物 (1.8 克,产率 72.5%)。LCMS :rt = 0.96 分钟, [M+H+] = 279.1。

[0321] D33 1- 甲基 -5-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮

[0322]

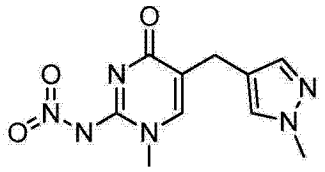


[0323] 将 5-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮 (200 毫

克，0.719 毫摩尔）于氯仿（5 毫升）中的溶液与碘甲烷（0.054 毫升，0.863 毫摩尔）混合。在 23℃搅拌反应混合物过夜。然后通过反相 Biotage 纯化，得到标题化合物（35 毫克，产率 16.66％）。LCMS：rt ＝ 1.62 分钟，[M+H$^+$] ＝ 293.1。

[0324] D34 1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2-（硝基氨基）-4(1H)- 嘧啶酮

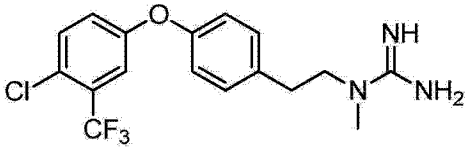
[0325]



[0326] 将 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2-（硝基氨基）-4(1H)- 嘧啶酮（500 毫克，1.998 毫摩尔）和 DIPEA(1.745 毫升，9.99 毫摩尔）于氯仿（5 毫升）中的溶液与碘甲烷（0.150 毫升，2.398 毫摩尔）混合。在 23℃搅拌反应混合物过夜。然后通过 HPLC 的纯化，得到标题化合物（103 毫克，产率 19.51％）。LCMS：rt ＝ 1.46 分钟，[M+H$^+$] ＝ 265.1。

[0327] D35 N-[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基]-N- 甲基胍

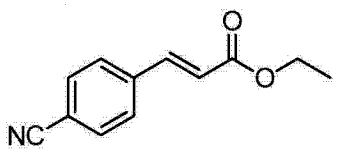
[0328]



[0329] 向 2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）-N- 甲基乙胺（300 毫克，0.910 毫摩尔）和 DIPEA(0.477 毫升，2.73 毫摩尔）于 DMF(5 毫升）中的溶液中加入 1H- 吡唑 -1- 甲脒（150 毫克，1.365 毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物过夜。然后通过反相 Biotage 纯化，得到白色粉末的标题化合物（315 毫克，产率 93％）。LCMS：rt ＝ 2.88 分钟，[M+H$^+$] ＝ 371.9。

[0330] D36 (2E)-3-(4- 氰基苯基)-2- 丙烯酸乙酯

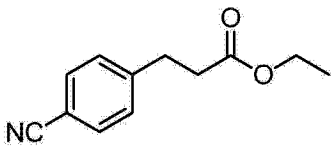
[0331]



[0332] 向 4- 溴苯甲腈（2.6 克，14.28 毫摩尔）、$Pd(OAc)_2$(0.064 克，0.286 毫摩尔）和三邻甲苯基膦（0.261 克，0.857 毫摩尔）于干燥 DMF(20 毫升）中的混合物中加入 2- 丙烯酸乙酯（2.282 毫升，21.43 毫摩尔）和 TEA(3.98 毫升，28.6 毫摩尔）。将其在 110℃加热 1 小时。然后通过快速柱色谱纯化，得到白色固体的标题化合物（2.7 克，产率 92％）。LCMS：rt ＝ 3.03 分钟，[M+H$^+$] ＝ 202.0。

[0333] D37 3-(4- 氰基苯基) 丙酸乙酯

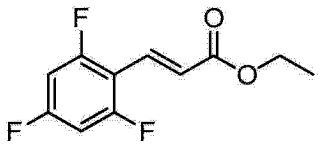
[0334]



[0335] 在氩气气氛下，向 (2E)-3-(4- 氰基苯基)-2- 丙烯酸乙酯 (2.7 克，13.42 毫摩尔) 于乙酸乙酯 (40 毫升) 中的溶液中添加 Pd/C(0.6 克，10％，50％水润湿)。将其与 TEA(3.74 毫升，26.8 毫摩尔) 和甲酸 (2.57 毫升，67.1 毫摩尔) 混合。在 90℃下在氩气下将反应混合物回流 1 小时。将其通过塞力特硅藻土填料过滤。然后将滤液用水、5％ $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并浓缩，以得到淡黄色油状的标题化合物 (2.65 克，产率 97％)。LCMS :rt ＝ 2.94 分钟，[M+H$^+$] ＝ 204.0。

[0336] D38 (2E)-3-(2,4,6- 三氟苯基)-2- 丙烯酸乙酯

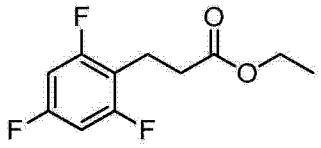
[0337]



[0338] 向在 0℃的 [双 (甲氧基) 磷酰基] 乙酸乙酯 (1.980 毫升，11.99 毫摩尔) 于 THF-DMF(60 毫升，v/v ＝ 5:1) 中的溶液中分批添加 t-BuOK(1.458 克，12.99 毫摩尔)。在室温搅拌由此得到的混合物 30 分钟，然后在 0℃与 2,4,6- 三氟苯甲醛 (1.6 克，9.99 毫摩尔) 于 THF(10 毫升) 中的溶液混合。使其升温至室温，并搅拌混合物 45 分钟。将其与氯化铵水溶液混合，然后用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层，经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残留物，以得到淡黄色油状的标题化合物 (2.0 克，产率 87％)。LCMS : rt ＝ 3.52 分钟，[M+H$^+$] ＝ 231.1。

[0339] D39 3-(246- 三氟苯基) 丙酸乙酯

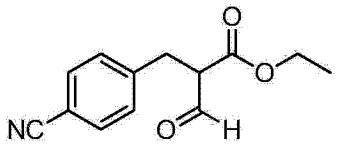
[0340]



[0341] 在氩气气氛下，向 (2E)-3-(2,4,6- 三氟苯基)-2- 丙烯酸乙酯 (2.0 克，8.69 毫摩尔) 于乙酸乙酯 (40 毫升) 中的溶液中添加 Pd/C(0.5 克，10％，50％水润湿)，接着添加 TEA(2.409 毫升，17.38 毫摩尔) 和甲酸 (1.666 毫升，43.4 毫摩尔)。在氩气下，将反应混合物在 90℃下回流 1 小时。将反应混合物通过塞力特硅藻土填料过滤，然后用水、5％ $NaHCO_3$ 溶液和盐水洗涤滤液，之后经 Na_2SO_4 干燥。减压蒸发溶剂，得到淡黄色油状的标题化合物 (1.8 克，产率 89％)。LCMS :3.41 分钟，[M+H$^+$] ＝ 232.9。

[0342] D40 3-(4- 氰基苯基)-2- 甲酰基丙酸乙酯

[0343]

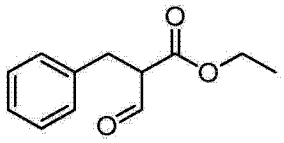


[0344] 向 NaH(1.102 克，27.6 毫摩尔) 于 DME(15 毫升) 中的悬浮液中滴加 3-(4- 氰基苯

基）丙酸乙酯（1.4 克，6.89 毫摩尔）和甲酸乙酯（2.77 毫升，34.4 毫摩尔）于 DME（15 毫升）中的溶液。然后在室温搅拌反应混合物过夜。用乙酸（1.7 毫升）中和，然后用乙酸乙酯萃取。收集有机相，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩。通过快速柱色谱法纯化残留物，用 PE:EA = 2:1 洗脱，以得到淡黄色油状的标题化合物（1.3 克，产率 82％）。LCMS：rt = 2.47 和 3.13 分钟（酮和烯醇异构体的混合物），[M+H$^+$] = 232.2。

[0345] D41 2- 甲酰基 -3- 苯基丙酸乙酯

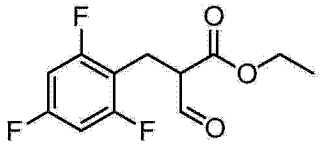
[0346]



[0347] 在室温，向 NaH（2.338 克，58.5 毫摩尔）于 DME（20 毫升）中的悬浮液中滴加 3- 苯基丙酸乙酯（3.2 克，19.49 毫摩尔）和甲酸乙酯（6.28 毫升，78 毫摩尔）于 DME（20 毫升）中的溶液。然后搅拌反应混合物过夜。用乙酸（4 毫升）中和，然后用乙酸乙酯萃取。收集有机相，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩，得到粗制的标题化合物（4.02 克，产率 100％）。LCMS：rt = 2.82 和 3.51 分钟（酮和烯醇异构体的混合物），[M+H$^+$] = 207.1。

[0348] D42 2- 甲酰基 -3-(2,4,6- 三氟苯基）丙酸乙酯

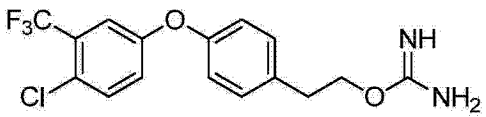
[0349]



[0350] 在室温，向 NaH（1.240 克，31.0 毫摩尔）于 DME（15 毫升）中的悬浮液中滴加 3-(2,4,6- 三氟苯基）丙酸乙酯（1.8 克，7.75 毫摩尔）和甲酸乙酯（3.12 毫升，38.8 毫摩尔）于 DME（15 毫升）中的溶液。然后搅拌反应混合物过夜。用乙酸（1.8 毫升）中和，然后用 EA 萃取。收集有机层，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩，以得到标题化合物（2.017 克，产率 100％）。LCMS：rt = 2.98 和 3.67 分钟，[M+H$^+$] = 261.0，酮（RT = 2.98 分钟）和烯醇（RT = 3.67 分钟）异构体的混合物。

[0351] D43 O-2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙基异脲三氟甲磺酸盐

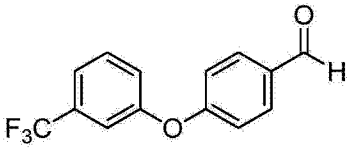
[0352]



[0353] 在氩气下，向 2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙醇（2.63 克，8.30 毫摩尔）和氰胺（0.419 克，9.97 毫摩尔）于无水（THF）（25 毫升）中的溶液中添加三氟甲磺酸（0.885 毫升，9.97 毫摩尔）。在 55℃下加热反应混合物 3 小时。利用 TFA 通过反相 biotage 纯化而获得标题化合物（2.65 克，产率 62.8％）。LCMS：rt = 2.906 分钟，[M+H$^+$] = 359。

[0354] D44 4-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲醛

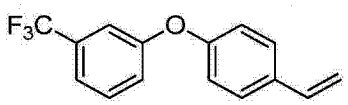
[0355]



[0356] 将 K_2CO_3(23.45 克,170 毫摩尔)添加到 3-(三氟甲基)苯酚(25 克,154 毫摩尔)和 4-氟苯甲醛(19.14 克,154 毫摩尔)于 DMF(300 毫升)中的溶液中,并在 140℃下搅拌反应混合物 4 小时。冷却至室温后,将反应混合物倒入冰水(2500 毫升)中,用乙酸乙酯(500 毫升 x2)萃取,并用盐水(200 毫升 ×2)洗涤。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩,以得到棕色固体的标题化合物(35 克,产率 66.9%)。LCMS :rt = 1.62 分钟,[M+H$^+$] = 267。

[0357] D45 1-(三氟甲基)-3-(4-乙烯基苯氧基)苯

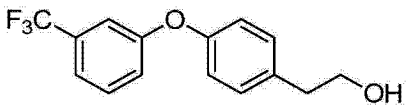
[0358]



[0359] 在 0℃下,向 4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醛(25 克,94 毫摩尔)和甲基三苯基碘化鏻(36.2 克,101 毫摩尔)的 THF(180 毫升)溶液中添加 NaH(23.66 克,592 毫摩尔)。在室温搅拌反应混合物过夜。然后通过快速柱色谱纯化,得到无色油状的标题化合物(24.4 克,产率 98%)。

[0360] D46 2-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙醇

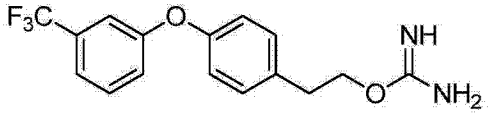
[0361]



[0362] 在 0℃,向 1-(三氟甲基)-3-(4-乙烯基苯氧基)苯(24.4 克,92 毫摩尔)于 THF(200 毫升)中的溶液中添加 9-BBN(277 毫升,139 毫摩尔),并在室温搅拌得到的反应混合物过夜。在 0℃下,向该混合物中缓慢加入 3M NaOH 溶液(140 毫升)和 30%的过氧化氢(123 毫升),并在 50℃下搅拌反应混合物 2 小时。然后通过柱色谱法纯化,得到无色油状的标题化合物(17 克,产率 63.8%)。LCMS :rt = 1.79 分钟,[M-OH]$^+$ = 265。

[0363] D47 O-2-(4-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基异脲三氟甲磺酸盐

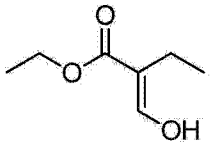
[0364]



[0365] 在氩气下,向 2-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)乙醇(1.395 克,4.94 毫摩尔)和氰胺(0.249 克,5.93 毫摩尔)在 THF(15 毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸(0.527 毫升,5.93 毫摩尔)。在 55℃下加热混合物 3 小时。通过用 TFA 的反相 biotage 纯化混合物,得到标题化合物(1.4 克,产率 59.8%)。LCMS :rt = 1.23 分钟,[M+H$^+$] = 325。

[0366] D48 (E)-2-(羟基亚甲基)丁酸乙酯

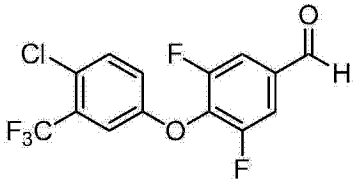
[0367]



[0368] 在室温、在氮气下，向叔丁醇钾 (3.86 克，34.4 毫摩尔）于 THF(20 毫升）中的悬浮液中添加丁酸乙酯 (2.275 毫升，17.22 毫摩尔）的乙醚 (20.0 毫升）溶液。在室温搅拌反应混合物 3 小时。将混合物淬灭和浓缩，以得到标题化合物。LCMS :rt = 2.34 分钟，[M+H$^+$] = 143。

[0369] D49 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯甲醛

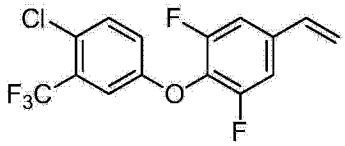
[0370]



[0371] 在 60℃下用微波反应器加热 4- 氯 -3-(三氟甲基）苯酚 (3.4 克，17.30 毫摩尔）、3,4,5- 三氟苯甲醛 (2.7 克，16.87 毫摩尔）和碳酸钾 (2.80 克，20.24 毫摩尔）在 DMF 中的混合物 1 小时。然后通过快速柱色谱纯化，得到标题化合物 (4.5 克，产率 79％）。LCMS :rt = 3.88 分钟，[M+H$^+$] = 337。

[0372] D50 4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基 4- 乙烯基 -2,6- 二氟苯基醚

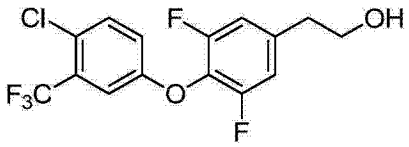
[0373]



[0374] 在 -78℃下，经 30 分钟向甲基三苯基溴化鏻 (5.73 克，16.04 毫摩尔）于无水 THF(20 毫升）中的悬浮液中滴加正丁基锂 (10.03 毫升，16.04 毫摩尔）。将其搅拌 1 小时，然后加入 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯甲醛 (4.5 克，13.37 毫摩尔）。将其缓慢升温至室温，并在室温搅拌过夜。然后通过快速柱色谱纯化，得到标题化合物 (3.2 克，产率 71.5％）。LCMS :rt = 5.73 分钟，[M+H$^+$] = 334。

[0375] D51 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯基）乙醇

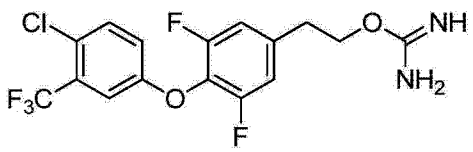
[0376]



[0377] 在 0℃，向 4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基 4- 乙烯基 -2,6- 二氟苯基醚 (3.2 克，9.56 毫摩尔）于 THF(10 毫升）中的溶液中滴加 9-BBN(38.2 毫升，19.12 毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物过夜。将其与 NaOH(19.12 毫升，57.4 毫摩尔）和 H_2O_2(5.86 毫升，57.4 毫摩尔）混合，在 55℃搅拌混合物 4 小时。用 Na_2SO_3 淬灭，并用 EA(100 毫升 ×3) 萃取。收集有机相，合并，用无水硫酸钠干燥，并浓缩，以得到标题化合物 (3.10 克，产率 92％）。LCMS :rt = 4.72 分钟，[M+H$^+$] = 352。

[0378] D52 O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基异脲三氟甲磺酸盐

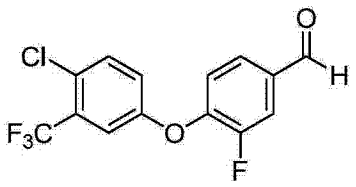
[0379]



[0380] 在0℃,向2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙醇(3.1克,8.79毫摩尔)和氰胺(0.443克,10.55毫摩尔)于无水THF(20毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸(1.873毫升,21.10毫摩尔)。在60℃下搅拌反应混合物4小时。然后通过反相Biotage纯化,得到白色固体的标题化合物(1.5克,产率31.3%)。LCMS:rt = 3.64分钟,[M+H$^+$] = 395。

[0381] D53 4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯甲醛

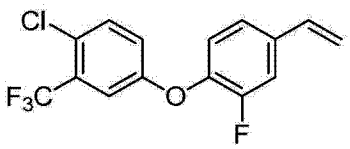
[0382]



[0383] 用微波反应器在80℃加热4-氯-3-(三氟甲基)苯酚(7.61克,38.7毫摩尔)、3,4-二氟苯甲醛(5.0克,35.2毫摩尔)和CS_2CO_3(11.46克,35.2毫摩尔)的混合物1小时。然后通过快速柱色谱纯化,得到标题化合物(9.0克,产率80%)。LCMS:rt = 3.80分钟,[M+H$^+$] = 319。

[0384] D54 4-氯-3-(三氟甲基)苯基4-乙烯基-2-氟苯基醚

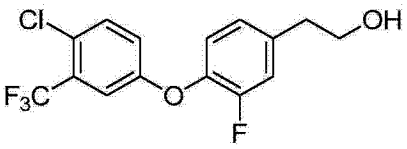
[0385]



[0386] 在-78℃,经30分钟向甲基三苯基溴化鏻(6.73克,18.83毫摩尔)在无水THF(20毫升)中的悬浮液中滴加正丁基锂(11.77毫升,18.83毫摩尔)。将其搅拌1小时,然后加入4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯甲醛(5.0克,15.69毫摩尔)。将其缓慢升温至室温,在室温搅拌过夜。然后通过快速柱色谱纯化,得到标题化合物(4.0克,产率80%)。LCMS:rt = 5.7分钟,[M+H$^+$] = 316。

[0387] D55 2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙醇

[0388]

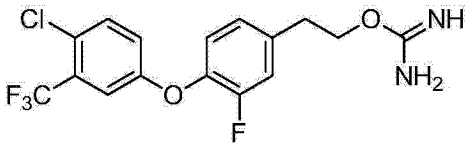


[0389] 在0℃,向4-氯-3-(三氟甲基)苯基4-乙烯基-2-氟苯基醚(4.0克,12.63毫摩尔)于THF(13毫升)中的溶液中滴加9-BBN(50.5毫升,25.3毫摩尔)。在室温搅拌反应

混合物过夜，然后与 NaOH(25.3 毫升，76 毫摩尔）和 H_2O_2(7.74 毫升，76 毫摩尔）混合。在 55℃搅拌混合物 4 小时，用 Na_2SO_3淬灭，并用 EA(100 毫升 ×3) 萃取。收集有机相，合并，用无水硫酸钠干燥，并浓缩，以得到标题化合物 (4.02 克，产率 95%）。LCMS :rt = 4.6 分钟，$[M+H^+]$ = 334。

[0390] D56 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 }-3- 氟苯基）乙基异脲三氟甲磺酸盐

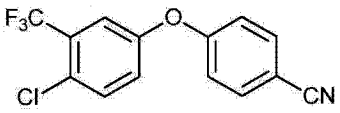
[0391]



[0392] 在 0℃，向 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 }-3- 氟苯基）乙醇 (4.0 克，11.95 毫摩尔）和氰胺 (0.603 克，14.34 毫摩尔）于无水 THF(25 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸 (2.55 毫升，28.7 毫摩尔）。在 60℃搅拌反应混合物 4 小时。然后通过反相 Biotage 纯化，得到白色固体的标题化合物 (1.5 克，产率 23.82%）。LCMS :rt = 3.68 分钟，$[M+H^+]$ = 377。

[0393] D57 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯甲腈

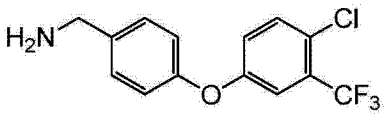
[0394]



[0395] 在 120℃下，加热 4- 氯 -3-(三氟甲基）苯酚 (2 克，10.18 毫摩尔）、碳酸钾 (2.109 克，15.26 毫摩尔）和 4- 氟苯甲腈 (1.232 克，10.18 毫摩尔）于 DMF(20 毫升）中的混合物过夜。将其用水稀释，用乙酸乙酯萃取。收集有机相，用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4干燥，并浓缩，以得到棕色油状的标题化合物。LCMS :rt = 3.81 分钟，$[M+H^+]$ = 298。

[0396] D58 [(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 胺三氟乙酸盐

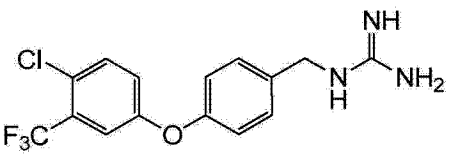
[0397]



[0398] 在 0℃、氮气下，向 $LiAlH_4$(280 毫克，7.38 毫摩尔）于干燥 THF(15 毫升）中的悬浮液中滴加于 THF(10 毫升）中的 4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯甲腈 (1.5 克，5.04 毫摩尔）。室温搅拌溶液 2.5 小时。然后通过反相 Biotage 纯化，得到棕色油状的标题化合物。LCMS :rt = 2.55 分钟，$[M+H^+]$ = 285。

[0399] D59 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 胍三氟乙酸盐

[0400]

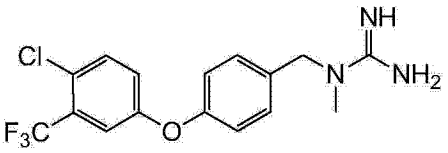


[0401] 向 [(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 胺 (800 毫克，1.929

毫摩尔）和DIPEA(0.337毫升,1.929毫摩尔）于干燥DMF(8毫升）中的溶液中添加1H-吡唑-1-甲脒(285毫克,1.929毫摩尔）。密封反应混合物,并在室温搅拌过夜。然后通过反相Biotage纯化得到黄色固体的标题化合物。LCMS:rt = 2.78分钟,[M+H+] = 344。

[0402] D60 1-(4-(4-氯-3-(三氟甲基）苯氧基）苄基)-1-甲基胍三氟乙酸盐

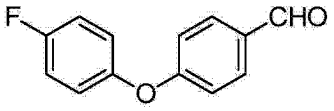
[0403]



[0404] 向[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基）苯基]氧基}苯基）甲基]甲胺(374毫克,1.185毫摩尔）和DIPEA(0.207毫升,1.185毫摩尔）于DMF(3.5毫升）中的溶液中添加1H-吡唑-1-甲脒(175毫克,1.185毫摩尔）。密封反应烧瓶,并在室温搅拌过夜。然后通过反相Biotage纯化,得到白色固体的标题化合物。LCMS:rt = 2.88分钟,[M+H+] = 358。

[0405] D61 4-(4-氟苯氧基）苯甲醛

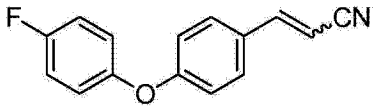
[0406]



[0407] 向4-氟苯酚(10克,89毫摩尔）和4-氟苯甲醛(11.07克,89毫摩尔）于DMF(200毫升）中的溶液中添加碳酸钾(13.33克,96毫摩尔）。在140℃下,加热混合物4小时。冷却至室温后,将混合物倒入冰水(300毫升）中,静置过夜。通过过滤收集固体,用水洗涤,重新溶解在EA(200毫升）中,并用盐水(100毫升）洗涤。用硫酸钠干燥有机相,过滤和浓缩,以得到黄色固体的标题化合物(17克,75毫摩尔,产率84%）。LCMS:rt = 1.52分钟,[M+H+] = 217。

[0408] D62 3-(4-(4-氟苯氧基）苯基）丙烯腈

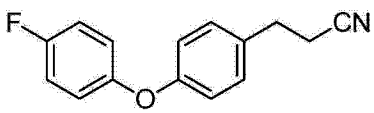
[0409]



[0410] 在0℃,向(氰基甲基）三苯基溴化鏻(10.61克,27.8毫摩尔）和氢氧化钠(1.387克,34.7毫摩尔）于水(30毫升）和DCM(15毫升）中的溶液中添加4-(4-氟苯氧基）苯甲醛(5克,23.13毫摩尔）。在室温搅拌混合物4小时。向混合物中加入DCM(50毫升）和水(50毫升),用水(50毫升）、盐水(50毫升）洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。通过快速色谱法纯化得到白色固体的标题化合物(5.1克,21.09毫摩尔,产率91%）。LCMS:rt = 1.60分钟,[M+H+] = 240。

[0411] D63 3-(4-(4-氟苯氧基）苯基）丙腈

[0412]

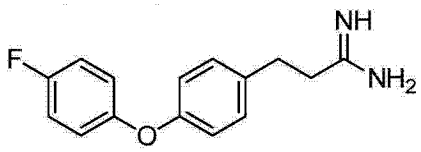


[0413] 向3-(4-(4-氟苯氧基）苯基）丙烯腈(5克,20.90毫摩尔）于乙醇(80毫升）中

的溶液中添加 $NaBH_4$(5.44 克,144 毫摩尔)。在 70℃加热混合物过夜。冷却至室温后,用水(50 毫升)淬灭反应混合物,并在减压下除去乙醇。残留物在 EA(100 毫升)和水(50 毫升)之间分配。用饱和 $NaHCO_3$溶液(80 毫升)、盐水(50 毫升)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到白色固体的标题化合物(4.7 克,16.48 毫摩尔,产率 79%)。LCMS :rt = 1.55 分钟,$[M+H^+]$ = 242。

[0414] D64 3-(4-(4- 氟苯氧基)苯基)丙脒

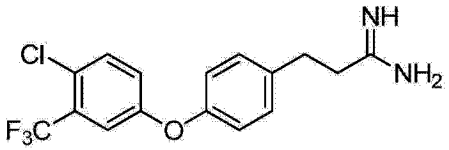
[0415]



[0416] 在 0℃下,经 5 分钟向 3-(4-(4- 氟苯氧基)苯基)丙腈(4.4 克,18.24 毫摩尔)于甲苯(25 毫升)和甲醇(5.94 毫升)中的溶液中滴加 AcCl(6.48 毫升,91 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。在冰浴中冷却混合物至 0℃,并在 5 分钟内滴加氨(26.1 毫升,182 毫摩尔)的甲醇溶液。在室温搅拌混合物过夜。过滤混合物以去除固体,用甲苯(40 毫升)和甲醇(40 毫升)洗涤固体。在真空下浓缩合并的滤液,用乙醚研磨残留物,通过过滤收集得到的白色固体,用乙醚洗涤,并在真空下干燥,以得到白色固体的标题化合物(5.4 克,16.12 毫摩尔,产率 88%)。LCMS :rt = 1.03 分钟,$[M+H^+]$ = 259。

[0417] D65 3-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙脒

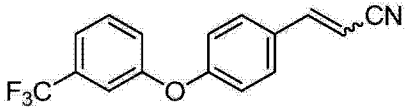
[0418]



[0419] 在 0℃下,经 5 分钟向 3-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙腈(1 克,3.07 毫摩尔)于甲苯(4 毫升)和甲醇(1 毫升)中的溶液中滴加 AcCl(1.091 毫升,15.35 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。在冰浴中冷却混合物至 0℃,并在 5 分钟内滴加氨(4.39 毫升,30.7 毫摩尔)的甲醇溶液。在室温搅拌混合物过夜。过滤混合物以去除固体,用甲苯(20 毫升)和甲醇(20 毫升)洗涤固体。在真空下浓缩合并的滤液,用乙醚研磨残留物,通过过滤收集得到的白色固体,用乙醚洗涤,并在真空下干燥,得到白色固体的标题化合物(0.85 克,2.242 毫摩尔,产率 73.0%)。LCMS :rt = 1.17 分钟,$[M+H^+]$ = 343。

[0420] D66 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙烯腈

[0421]

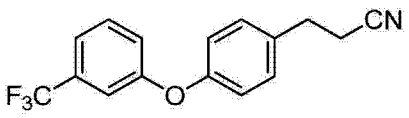


[0422] 在 0℃,向(氰基甲基)三苯基溴化鏻(8.61 克,22.54 毫摩尔)和氢氧化钠(1.127 克,28.2 毫摩尔)于水(24 毫升)和 DCM(12 毫升)中的溶液中添加 4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲醛(5 克,18.78 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 4 小时。向混合物中添加 DCM(50 毫升)和水(50 毫升),用水(50 毫升)、盐水(50 毫升)洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥,并浓缩。通过快速色谱法纯化,得到淡黄色油状的标题化合物(5.07 克,17.26 毫摩尔,产率

92%)(缓慢固化成白色固体)。LCMS :rt = 1.67 分钟,[M+H+] = 290。

[0423] D67 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙腈

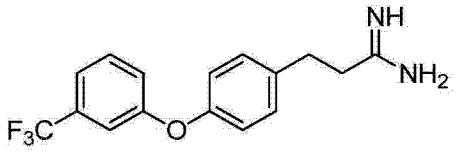
[0424]



[0425] 向 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙烯腈 (5 克,17.29 毫摩尔)于乙醇 (80 毫升)中的溶液中添加 $NaBH_4$(4.5 克,119 毫摩尔)。在 70℃搅拌反应混合物过夜。冷却至室温后,用水 (50 毫升)淬灭反应混合物,并在减压下除去乙醇。残留物在 EA(100 毫升)和水 (50 毫升)之间分配。用饱和 $NaHCO_3$溶液 (80 毫升)、盐水 (50 毫升)洗涤有机相,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到无色油状的标题化合物 (4.3 克,13.89 毫摩尔,产率 80%)。LCMS :rt = 1.64 分钟,没有 MS 信号。

[0426] D68 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙脒

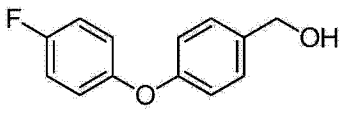
[0427]



[0428] 在 0℃下,经 5 分钟向 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙腈 (4 克,13.73 毫摩尔)于甲苯 (18 毫升)和甲醇 (4.47 毫升)中的溶液中滴加 AcCl(4.88 毫升,68.7 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。在冰浴中冷却混合物至 0℃,并在 5 分钟内滴加氨 (19.62 毫升,137 毫摩尔)的甲醇溶液。在室温搅拌混合物过夜。过滤混合物以去除固体,用甲苯 (40 毫升)和甲醇 (40 毫升)洗涤固体。在真空下浓缩滤液。用乙醚研磨残留物,以得到仅痕量的白色固体 (0.3 克)。在真空下浓缩滤液,以得到标题化合物 (3.13 克,8.03 毫摩尔,产率 58.5%)。LCMS :rt = 1.07 分钟,[M+H+] = 309。

[0429] D69 (4-(4-氟苯氧基)苯基)甲醇

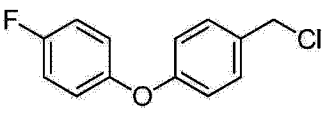
[0430]



[0431] 向 4-(4-氟苯氧基)苯甲醛 (10 克,46.3 毫摩尔)于甲醇 (50 毫升)中的溶液中分批添加 $NaBH_4$(1.750 克,46.3 毫摩尔),添加后,在室温搅拌混合物过夜。去除溶剂后,用 DCM(50 毫升)稀释残留物,通过塞力特硅藻土填料过滤悬浮液,浓缩滤液,以得到灰色固体的标题化合物 (7 克,30.5 毫摩尔,产率 65.9%)。LCMS :rt = 1.49 分钟,[M+H+] = 219。

[0432] D70 1-(氯甲基)-4-(4-氟苯氧基)苯

[0433]

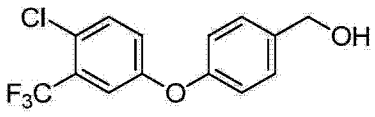


[0434] 在 0℃,向 (4-(4-氟苯氧基)苯基)甲醇 (7 克,32.1 毫摩尔)和吡啶 (5.19 毫升,64.2 毫摩尔)于二氯甲烷 (DCM)(100 毫升)中的溶液中滴加二氯亚砜 (7.63 克,64.2 毫

摩尔）。添加后，在室温搅拌混合物过夜。用饱和 $NaHCO_3$ 溶液（40 毫升 x2）和盐水（40 毫升）洗涤混合物，有机相经硫酸钠干燥，过滤和浓缩，得到粗制产物，其通过柱色谱（硅胶，用 PE:EtOAc = 6:1 洗脱）纯化，以得到淡黄色油状的纯 1-（氯甲基）-4-(4- 氟苯氧基）苯（2.2 克，8.83 毫摩尔，产率 27.5%）。LCMS :rt = 1.56 分钟，$[M+H^+]$ = 237。

[0435] D71 (4-(4- 氯 -3-（三氟甲基）苯氧基）苯基）甲醇

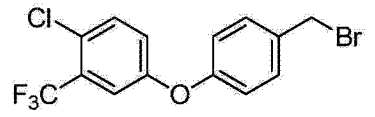
[0436]



[0437] 向 4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲醛（21 克，69.8 毫摩尔）于甲醇（200 毫升）中的溶液中分批缓慢加入 $NaBH_4$（2.64 克，69.8 毫摩尔）。在室温搅拌混合物过夜。去除溶剂后，用 DCM 稀释残留物。过滤获得的悬浮物，在真空下浓缩滤液，以得到黄色固体的标题化合物（17.6 克，55.2 毫摩尔，产率 79%）。LCMS :rt = 1.71 分钟，$[M+H^+]$ = 303, 305。

[0438] D72 4-(4-（溴甲基）苯氧基）-1- 氯 -2-（三氟甲基）苯

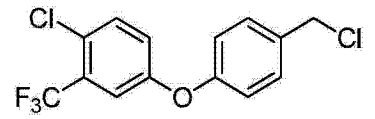
[0439]



[0440] 在 0℃，向 (4-(4- 氯 -3-（三氟甲基）苯氧基）苯基）甲醇（4.5 克，14.87 毫摩尔）于乙醚（100 毫升）中的溶液中滴加 PBr_3（1.402 毫升，14.87 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 5 小时，将混合物倒入冰水中，并用饱和 $NaHCO_3$ 溶液中和至 pH ～ 7，然后用乙醚萃取。有机相经硫酸钠干燥，过滤和真空浓缩，以得到浅黄色固体的标题化合物（3.2 克，7.88 毫摩尔，产率 53.0%）。LCMS :rt = 2.01 分钟，$[M+H^+]$ = 365, 367。

[0441] D73 1- 氯 -4-{[4-（氯甲基）苯基］氧基｝-2-（三氟甲基）苯

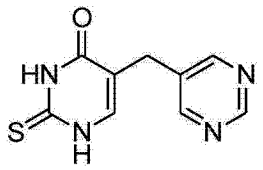
[0442]



[0443] 向 (4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）甲醇（3 克，9.91 毫摩尔）于 DCM(90 毫升）中的溶液中滴加二氯亚砜（7.5 毫升，103 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 1.5 小时。去除溶剂后，将残留物溶解于 DCM，然后用水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥。真空中浓缩得到浅棕色油状的标题化合物（2.8 克，产率 88%）。LCMS :rt = 4.14 分钟。

[0444] D74 5-(5- 嘧啶基甲基）-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

[0445]

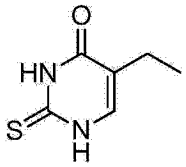


[0446] 向 (2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基）-2- 丙烯酸乙酯（3 克，7.20 毫摩尔）于异

丙醇（30 毫升）中的溶液中添加硫脲（1.1 克，14.45 毫摩尔）和叔丁醇钾（1 克，8.91 毫摩尔）。在 80℃下加热混合物 4 小时。蒸发溶剂，将残留物溶解于水中，用乙醚萃取两次以去除杂质。用乙酸酸化水相至 pH 4，而形成白色沉淀。过滤混合物，以得到白色固体的标题化合物。

[0447] D75 5- 乙基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

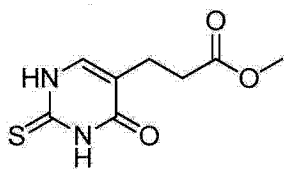
[0448]



[0449] 在氮气下，向叔丁醇钾（12.08 克，108 毫摩尔）于 THF(40 毫升）中的悬浮液中滴加丁酸乙酯（5.69 毫升，43.0 毫摩尔）和甲酸乙酯（6.93 毫升，86 毫摩尔）于乙醚（40.0 毫升）中的溶液。在室温搅拌混合物 3 小时。去除溶剂后，残留的油溶于异丙醇（350 毫升）中，并加入硫脲（6.55 克，86 毫摩尔）。混合物在回流下搅拌过夜，然后在真空下浓缩，以获得固体。将固体溶于水，用乙酸调节至 pH 4，用 DCM 萃取。有机层经硫酸钠干燥，过滤和浓缩，以得到粉红色固体的标题化合物（5.5 克，产率 82％）。

[0450] D76 3-(4- 氧代 -2- 硫代 -1,2,3,4- 四氢 -5- 嘧啶基）丙酸甲酯

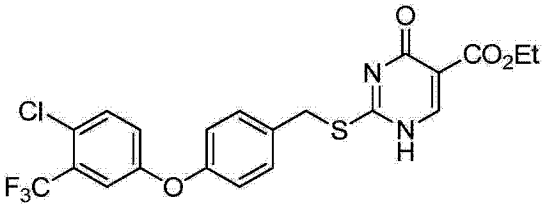
[0451]



[0452] 向叔丁醇钾（7.29 克，64.9 毫摩尔）于叔丁基甲基醚（100 毫升）中的悬浮液中加入戊二酸二甲酯（5.2 克，32.5 毫摩尔）和甲酸甲酯（1.950 克，32.5 毫摩尔）于叔丁基甲基醚（50 毫升）中的溶液。搅拌混合物过夜，浓缩至干燥以得到黄色油。该油溶于甲醇（80 毫升）中，向其中加入硫脲（2.72 克，35.7 毫摩尔）。将混合物加热至回流过夜。浓缩得到的混合物，并将其溶于水中，用乙酸调节 pH 值至 3。用 DCM 萃取溶液三次。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤和浓缩，以得到标题化合物（2.1 克，9.80 毫摩尔，产率 30.2％）。

[0453] D77 2-{[(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）甲基］硫基｝-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶甲酸乙酯

[0454]

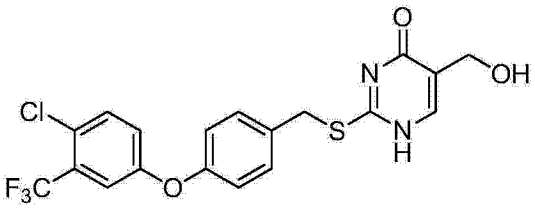


[0455] 在 80℃，用微波反应器加热 4- 氧代 -2- 硫代 -1,2,3,4- 四氢 -5- 嘧啶甲酸乙酯（1.016 克，5.07 毫摩尔）、1- 氯 -4-{[4-（氯甲基）苯基］氧基｝-2-（三氟甲基）苯（1.793 克，5.58 毫摩尔）和碳酸钾（0.771 克，5.58 毫摩尔）于 DMF(15 毫升）中的混合物 0.5 小时。将混合物倒入 100 毫升的水中，并用 EA 萃取。有机相经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩，以

得到标题化合物 (2.461 克,5.07 毫摩尔,产率 100%)。LCMS :rt = 3.64 分钟,[M+H+] = 485。

[0456] D78 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-(羟基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

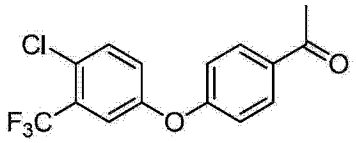
[0457]



[0458] 在 0℃、氩气下,向 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶甲酸乙酯 (2.36 克,4.87 毫摩尔) 于干燥 THF(20 毫升) 中的溶液中滴加硼烷 - 二甲硫络合物 (2.0M 甲苯溶液)(7.30 毫升,14.60 毫摩尔)。在 0℃搅拌混合物 0.5 小时,并升温到室温 1 小时,然后用丙酮淬灭。然后通过反相快速色谱法纯化,得到标题化合物 (921 毫克,2.080 毫摩尔,产率 42.7%)。LCMS :rt = 3.28 分钟,[M+H+] = 443。

[0459] D79 1-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙酮

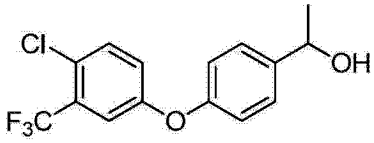
[0460]



[0461] 在 145℃,在微波条件下加热 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酚 (2 克,10.18 毫摩尔)、1-(4- 氟苯基) 乙酮 (1.406 克) 和碳酸钾 (2.3 克,16.64 毫摩尔) 于 DMF(18 毫升) 中的混合物 4 小时。用 EA 稀释该溶液,并用水洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,以得到棕色油状的标题化合物 (3.12 克,产率 97%)。LCMS :rt = 3.83 分钟,[M+H+] = 315。

[0462] D80 1-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇

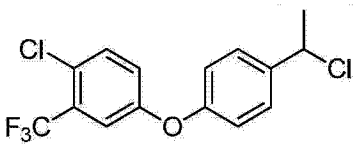
[0463]



[0464] 向 1-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙酮 (3.12 克,9.91 毫摩尔) 于乙醇 (60 毫升) 中的溶液中添加 $NaBH_4$(0.450 克,11.90 毫摩尔)。在室温、氮气下搅拌溶液 1 小时。去除溶剂后,残留物溶于 DCM,然后用水洗涤两次。溶剂经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,以得到浅黄色油状的标题化合物 (2.3 克,产率 73.2%)。LCMS :rt = 3.63 分钟,[M+H+] = 299。

[0465] D81 1- 氯 -4-{[4-(1- 氯乙基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯

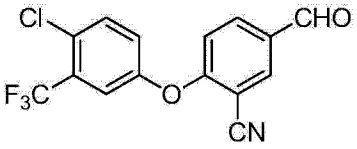
[0466]



[0467] 向 1-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇 (50 毫克,0.158 毫摩尔) 于 DCM(1.5 毫升) 中的溶液中滴加二氯亚砜 (0.1 毫升,1.378 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 1 小时。去除溶剂后,将残留物溶于 DCM 中,然后用水洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,以得到标题化合物 (50 毫克,产率 95%)。LCMS :rt = 3.63 分钟,[M+H$^+$] = 299。

[0468] D82 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 甲酰基苯甲腈

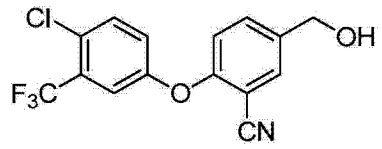
[0469]



[0470] 在 130℃,在微波条件下加热 4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯酚 (1 克,5.09 毫摩尔)、2- 氟 -5- 甲酰基苯甲腈 (0.759 克,5.09 毫摩尔) 和碳酸钾 (0.844 克,6.11 毫摩尔) 于 DMF(10 毫升) 中的混合物 4 小时。用 EA 稀释溶液,并用水洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩,以得到黄色固体的标题化合物 (1.59 克,产率 96%)。LCMS :rt = 3.54 分钟,[M+H$^+$] = 326。

[0471] D83 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-(羟基甲基) 苯甲腈

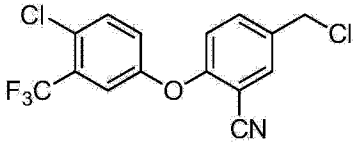
[0472]



[0473] 向 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 甲酰基苯甲腈 (1.59 克,4.88 毫摩尔) 于乙醇 (45 毫升) 中的溶液中添加 $NaBH_4$ (0.203 克,5.37 毫摩尔)。在室温、氮气下搅拌溶液 1.5 小时。去除溶剂后,将残留物溶于 DCM 中,然后用水洗涤两次。溶剂经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,以得到白色固体的标题化合物 (1.43 克,产率 89%)。LCMS :rt = 3.31 分钟,[M+H$^+$] = 328。

[0474] D84 2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈

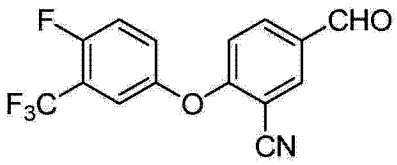
[0475]



[0476] 向 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-(羟基甲基) 苯甲腈 (500 毫克,1.526 毫摩尔) 于 DCM(30 毫升) 中的溶液中滴加二氯亚砜 (1.671 毫升,22.89 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。去除溶剂后,将残留物溶于 DCM 中,然后用水洗涤两次,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并通过快速柱色谱法纯化,以得到白色固体的标题化合物 (479 毫克,产率 89%)。LCMS :rt = 3.45 分钟。

[0477] D85 2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 甲酰基苯甲腈

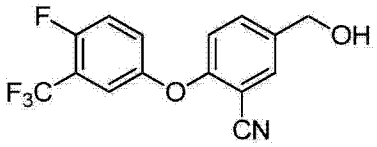
[0478]



[0479] 在 130℃下，在微波条件下加热 4- 氟 -3-（三氟甲基）苯酚（1 克，5.55 毫摩尔）、2- 氟 -5- 甲酰基苯甲腈（0.828 克，5.55 毫摩尔）和碳酸钾（0.921 克，6.66 毫摩尔）于 DMF（10 毫升）中的混合物 2 小时。用 EA 稀释溶液，并用水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩，以得到棕色油状的标题化合物（1.74 克，产率 101％）。LCMS :rt ＝ 3.38 分钟，[M+H$^+$] ＝ 310。

[0480] D86 2-{[4- 氟 -3-（三氟甲基）苯基］氧基 }-5-（羟基甲基）苯甲腈

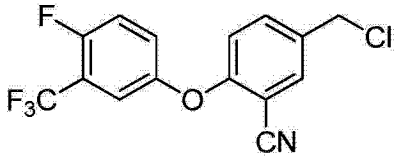
[0481]



[0482] 向 2-{[4- 氟 -3-（三氟甲基）苯基］氧基 }-5- 甲酰基苯甲腈（1.74 克，5.63 毫摩尔）于乙醇（40 毫升）中的溶液中加入 $NaBH_4$（0.255 克，6.75 毫摩尔）。在室温、氮气下搅拌溶液 1.5 小时。去除溶剂后，将残留物溶于 DCM 中，然后用水洗涤两次。溶剂经硫酸钠干燥，浓缩，以得到绿色固体的标题化合物（1.23 克，产率 70％）。LCMS :rt ＝ 3.06 分钟。

[0483] D87 5-（氯甲基）-2-{[4- 氟 -3-（三氟甲基）苯基］氧基 } 苯甲腈

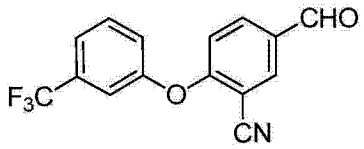
[0484]



[0485] 向 2-{[4- 氟 -3-（三氟甲基）苯基］氧基 }-5-（羟基甲基）苯甲腈（700 毫克，2.249 毫摩尔）于 DCM（40 毫升）中的溶液中滴加二氯亚砜（2.462 毫升，33.7 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 1.5 小时。去除溶剂后，将残留物溶于 DCM 中，然后用水洗涤两次，经 Na_2SO_4 干燥，并在真空下浓缩，以得到浅黄色固体的标题化合物（665 毫克，产率 90％）。LCMS :rt ＝ 3.71 分钟。

[0486] D88 5- 甲酰基 -2-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲腈

[0487]

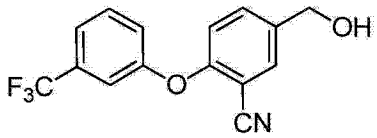


[0488] 在 100℃下，加热 2- 氟 -5- 甲酰基苯甲腈（1.0 克，6.71 毫摩尔）、3-（三氟甲基）苯酚（1.087 克，6.71 毫摩尔）、碳酸钾（2.78 克，20.12 毫摩尔）于 DMSO（20 毫升）中的混合物过夜。冷却至室温后，混合物在 EA（100 毫升）和水（100 毫升）之间分配，用 EA（50 毫升）萃取水层两次。用水、盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥，过滤，浓缩，并通过快速

柱色谱法纯化，以得到标题化合物（820 毫克，2.79 毫摩尔，产率 41.6％）。LCMS：rt ＝ 3.33 分钟，[M+H$^+$] ＝ 292。

[0489] D89 5-（羟基甲基）-2-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲腈

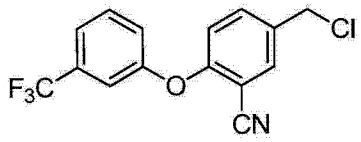
[0490]



[0491] 在室温，搅拌 5- 甲酰基 -2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈（1 克，3.43 毫摩尔）和 $NaBH_4$（0.156 克，4.12 毫摩尔）于乙醇（20 毫升）中的混合物 3 小时。用 NH_4Cl 饱和溶液淬灭反应，并用 EA 萃取。分离有机层，并浓缩，以得到白色固体的标题化合物（0.9 克，产率 89％）。LCMS：rt ＝ 3.71 分钟。

[0492] D90 5-（氯甲基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈

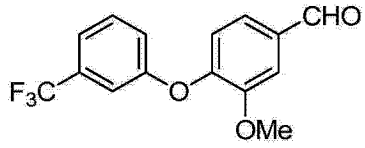
[0493]



[0494] 在氮气下，向 5-（羟基甲基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈（250 毫克，0.853 毫摩尔）于 DCM（4 毫升）中的悬浮液中滴加二氯亚砜（0.124 毫升，1.705 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 2 小时。用水终止反应，调 pH 值至大约为 7，并用 DCM 萃取。分离有机层，浓缩以得到标题化合物（250 毫克，0.802 毫摩尔，产率 94％）。

[0495] D91 3- 甲氧基 -4-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲醛

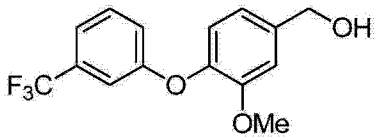
[0496]



[0497] 在氩气下，向 4- 氟 -3-（甲氧基）苯甲醛（1.07 克，6.94 毫摩尔）和 3-（三氟甲基）苯酚（1.238 克，7.64 毫摩尔）于 DMF（25 毫升）中的溶液中添加碳酸钾（2.88 克，20.83 毫摩尔）。在 90℃下加热混合物 0.5 小时。去除溶剂后，用水稀释残留物，用 DCM 萃取。有机相经硫酸钠干燥，过滤，并浓缩，以得到标题化合物（1.735 克，5.86 毫摩尔，产率 84％）。LCMS：rt ＝ 3.53 分钟，[M+H$^+$] ＝ 297。

[0498] D92 （3- 甲氧基 -4-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯基）甲醇

[0499]

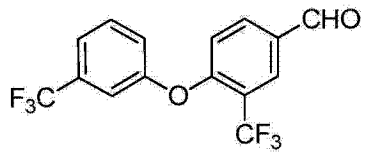


[0500] 在 0℃，向 3-（甲氧基）-4-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲醛（720 毫克，2.430 毫摩尔）于乙醇（20 毫升）中的溶液中缓慢加入 $NaBH_4$（110 毫克，2.92 毫摩尔）。然后使混合物升温至室温，搅拌持续 2 小时。用 NH_4Cl 饱和溶液终止反应，并用 EA 萃取。分离有机

层，并浓缩，以得到标题化合物（715 毫克，2.397 毫摩尔，产率 99％）。LCMS：rt ＝ 3.12 分钟，[M+H$^+$-H$_2$O] ＝ 281。

[0501] D93 3-（三氟甲基）-4-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲醛

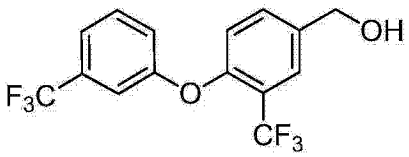
[0502]



[0503] 在 100℃下，加热 4- 氟 -3-（三氟甲基）苯甲醛（0.355 毫升，2.60 毫摩尔）、3-（三氟甲基）苯酚（0.289 毫升，2.60 毫摩尔）和碳酸钾（1079 毫克，7.81 毫摩尔）于 DMSO(10 毫升）中的混合物过夜。通过反相快速色谱法纯化得到标题化合物（989 毫克，2.368 毫摩尔，产率 91.0％）。LCMS：rt ＝ 3.84 分钟，[M+H$^+$] ＝ 335。

[0504] D94 (3-（三氟甲基）-4-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯基）甲醇

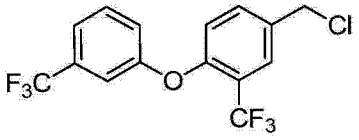
[0505]



[0506] 在 0℃向 3-（三氟甲基）-4-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲醛（400 毫克，1.197 毫摩尔）在甲醇（10 毫升）中的溶液中加入硼氢化钠（47.5 毫克，1.257 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 15 分钟。用丙酮淬灭得到的混合物，浓缩，通过快速色谱法纯化，得到标题化合物（350 毫克，0.989 毫摩尔，产率为 83％）。

[0507] D95 4-（氯甲基）-2-（三氟甲基）-1-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯

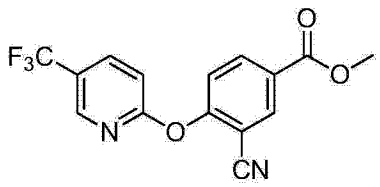
[0508]



[0509] 在氮气下向 (3-（三氟甲基）-4-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）甲醇（300 毫克，0.892 毫摩尔）在 DCM(4 毫升）中的悬浮液中逐滴加入二氯亚砜（0.130 毫升，1.784 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 2 小时。用水终止反应，调节 pH 至约 7，并用 DCM 进行萃取。分离有机层，浓缩，得到粗制标题化合物（430 毫克，0.970 毫摩尔，产率 109％），其可直接用在下一步中。

[0510] D96 3- 氰基 -4-((5-（三氟甲基）吡啶 -2- 基）氧基）苯甲酸甲酯

[0511]

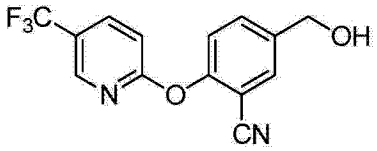


[0512] 向 5- 碘 -2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基）- 苯甲腈（110 克，0.29 摩尔）在甲醇（1500 毫升）和 DMF(400 毫升）中的溶液中加入 Pd(dppf)Cl$_2$(20 克）。混合物在 100℃、

CO(1MPa) 下的高压釜 (10L) 中搅拌 72 小时。真空除去 MeOH 和 DMF，通过硅胶柱色谱法 (PE:EA = 20:1 — 10:1) 纯化粗产物，得到黄色油状 3- 氰基 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲酸甲酯 (45 克，48.2 %)。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :8.39(s, 1H), 8.29(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.4Hz, 1H), 3.94(s, 3H)。

[0513] D97 (4-{[5-(三氟甲基)-2- 吡啶基] 氧基 } 苯基) 甲醇

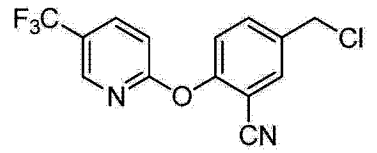
[0514]



[0515] 在 -78℃向 3- 氰基 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲酸甲酯 (23 克，0.070 摩尔) 在无水 THF(200 毫升) 中的溶液中分批添加 $LiAlH_4$(4.07 克，0.11 毫摩尔)。将反应混合物缓慢升温至 -55℃，搅拌 20 分钟，用水 (3 毫升，0.16 毫摩尔，缓慢添加) 稀释，过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 10/1 至 5/1) 进行纯化，得到无色油状的标题化合物 (12.5 克)。LCMS:rt = 2.81 分钟，[M+H$^+$] = 295。

[0516] D98 2-{[4-(氯甲基) 苯基] 氧基 }-5-(三氟甲基) 吡啶

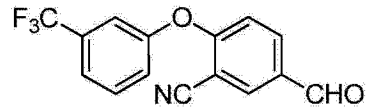
[0517]



[0518] 向 (4-{[5-(三氟甲基)-2- 吡啶基] 氧基 } 苯基) 甲醇 (269 毫克，0.999 毫摩尔) 在 DCM(20 毫升) 中的溶液中逐滴加入二氯亚砜 (0.7 毫升，9.59 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。除去溶剂后，将残留物溶于 DCM 中，然后用水洗涤两次，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩，得到浅绿色固体的标题化合物 (275 毫克，产率 96%)。LCMS:rt = 3.54 分钟，[M+H$^+$] = 313。

[0519] D99 5- 甲酰基 -2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈

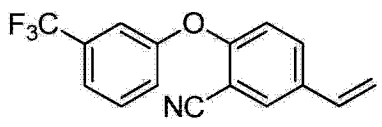
[0520]



[0521] 在氩气下向 3-(三氟甲基) 苯酚 (1.435 克，8.85 毫摩尔) 和 2- 氟 -5- 甲酰基苯甲腈 (1.2 克，8.05 毫摩尔) 在 DMF(25 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(3.34 克，24.14 毫摩尔)。在 90℃加热混合物 0.5 小时。除去溶剂后，用水稀释残留物，并用 DCM 萃取。用硫酸钠干燥有机相，过滤，并浓缩。用 EA 重结晶，然后得到标题化合物 (2.5 克，8.58 毫摩尔，产率 107%)。LCMS:rt = 3.34 分钟，[M+H$^+$] = 292。

[0522] D100 5- 乙烯基 -2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈

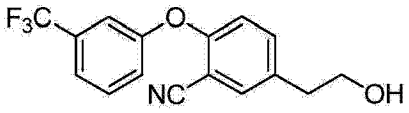
[0523]



[0524] 在氮气下，在 0.5 小时内向甲基三苯基溴化鏻 (11.78 克，33.0 毫摩尔）在干燥 THF(100 毫升）中的溶液中逐滴加入 NaH(4.79 克，110 毫摩尔）在 THF(100 毫升）中的溶液。然后向反应混合物中缓慢加入 5- 甲酰基 -2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈 (8 克，27.5 毫摩尔）在 THF(1 毫升）中的溶液。然后使混合物升温至室温，继续搅拌 2 小时。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (4 克，13.83 毫摩尔，产率 50.3％）。

[0525] D101 5-(2- 羟乙基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈

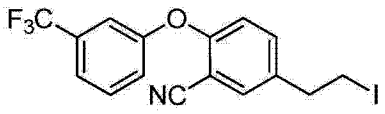
[0526]



[0527] 在氮气下，在 0℃，在 0.5 小时内向搅拌的 9-BBN(10.37 毫升，5.19 毫摩尔）在干燥 THF(30 毫升）中的溶液中逐滴加入 5- 乙烯基 -2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈 (1 克，3.46 毫摩尔）在 THF(30 毫升）中的溶液。然后使混合物升温至室温，继续搅拌 2 小时。加入 Na_2SO_3 终止反应。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (546 毫克，1.777 毫摩尔，产率 51.4％）。

[0528] D102 5-(2- 碘乙基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈

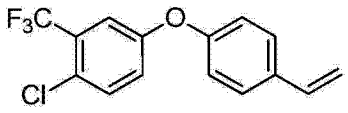
[0529]



[0530] 向在 0℃搅拌的 5-(2- 羟乙基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲腈 (1.3 克，4.23 毫摩尔）在 DCM(2 毫升）中的溶液中加入三苯基膦 (2.219 克，8.46 毫摩尔）、碘 (2.148 克，8.46 毫摩尔）和咪唑 (0.576 克，8.46 毫摩尔）。在 0℃搅拌混合物 1.5 小时，然后用 Na_2SO_3 淬灭。用乙醚萃取混合物，用硫酸镁进行干燥，过滤并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (1.3 克，3.12 毫摩尔，产率 73.7％）。

[0531] D103 1- 氯 -2-（三氟甲基）-4-(4- 乙烯基苯氧基）苯

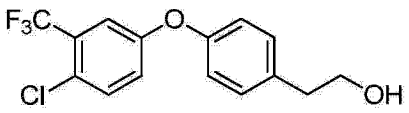
[0532]



[0533] 在氮气下，在 0℃，向甲基三苯基溴化鏻 (5.99 克，16.76 毫摩尔）和 NaH(1.397 克，34.9 毫摩尔）在 THF(50 毫升）中的溶液中加入 4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯甲醛 (4.2 克，13.97 毫摩尔）在 THF(50 毫升）中的溶液。在 0℃搅拌混合物 0.5 小时，然后在室温搅拌混合物过夜。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (3.6 克，12.05 毫摩尔，产率 86％）。

[0534] D104 2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙醇

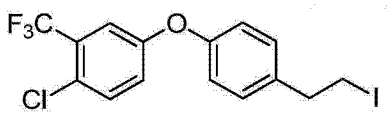
[0535]



[0536] 在氮气下，向 1- 氯 -2-(三氟甲基)-4-(4- 乙烯基苯氧基) 苯 (3 克，10.04 毫摩尔) 在 THF(50 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(24.11 毫升，12.05 毫摩尔)。在 0℃搅拌混合物 0.5 小时，然后使温度升温至室温。加入 NaOH(13.39 毫升，40.2 毫摩尔) 和 H_2O_2(14.36 毫升，141 毫摩尔)。然后在 60℃加热混合物 2 小时。冷却后加入 Na_2SO_3 终止反应。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (2.2 克，6.95 毫摩尔，产率 69.2%)。LCMS:rt = 3.55 分钟，$[M+H^+-H_2O]$ = 299。

[0537] D105 1- 氯 -4-{[4-(2- 碘乙基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯

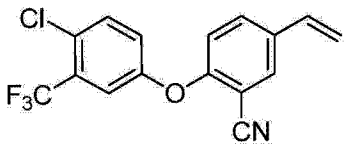
[0538]



[0539] 在 0℃，向 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇 (80 毫克，0.253 毫摩尔) 在 DCM(2.5 毫升) 中的溶液中加入 Ph_3P(133 毫克，0.505 毫摩尔)、咪唑 (34.4 毫克，0.505 毫摩尔) 和碘 (128 毫克，0.505 毫摩尔)。在 0℃搅拌混合物 10 分钟，然后在室温搅拌 1 小时。用饱和 Na_2SO_3 溶液终止反应。用 DCM 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到无色油状的标题化合物 (50 毫克，产率 46.4%)。LCMS:rt = 4.47 分钟。

[0540] D106 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 乙烯基苯甲腈

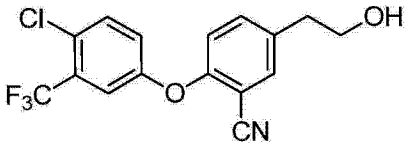
[0541]



[0542] 向 NaH(0.798 克，19.96 毫摩尔) 在干燥 THF(15 毫升) 中的溶液中加入甲基三苯基溴化鏻 (7.13 克，19.96 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 0.5 小时。然后加入 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 甲酰基苯甲腈 (5.0 克，15.35 毫摩尔)。继续搅拌 1.5 小时，用冰水淬灭混合物。通过蒸发除去 THF ；用 DCM 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层，用 Na_2SO_4 进行干燥，过滤，浓缩，得到标题化合物 (1.8 克，5.56 毫摩尔，产率 36.2%)。

[0543] D107 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-(2- 羟乙基) 苯甲腈

[0544]

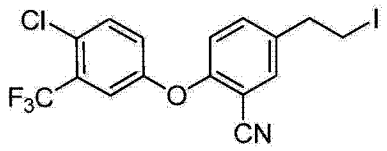


[0545] 在 0℃，向 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5- 乙烯基苯甲腈 (2.0 克，6.18 毫摩尔) 在干燥 THF(14 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(18 毫升，9.00 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜。然后加入水 (1.113 毫升，61.8 毫摩尔)、NaOH 水溶液 (12.36 毫升，37.1 毫摩尔) 和 30% H_2O_2(3.16 毫升，30.9 毫摩尔)。在 55℃加热反应混合物 4 小时。然后减压

下除去 THF，残留物用 EA 稀释。用水和盐水洗涤有机层，用无水 Na_2SO_4 进行干燥并浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物（1.0 克，2.93 毫摩尔，产率 47.4%）。

[0546] D108 2-{[4-氯-3-（三氟甲基）苯基]氧基}-5-(2-碘乙基）苯甲腈

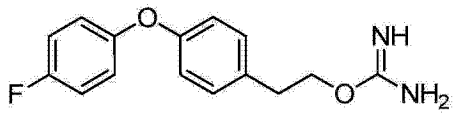
[0547]



[0548] 向在室温搅拌 10 分钟的 Ph_3P(1036 毫克，3.95 毫摩尔）和碘（1003 毫克，3.95 毫摩尔）在 DCM(5 毫升）中的溶液中加入咪唑（448 毫克，6.58 毫摩尔）。搅拌另外的 10 分钟后，加入 2-{[4-氯-3-（三氟甲基）苯基]氧基}-5-(2-羟乙基）苯甲腈（900 毫克，2.63 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 1 小时，用水淬灭，并用 DCM 萃取。然后通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物（1.0 克，2.214 毫摩尔，产率 84%）。

[0549] D109 4-(4-氟苯氧基）苯乙基氧基甲脒 (carbamimidate)

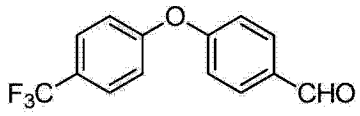
[0550]



[0551] 在 0℃，向 2-{4-[(4-氟苯基）氧基]苯基}乙醇（750 毫克，3.23 毫摩尔）和氰胺（149 毫克，3.55 毫摩尔）在 THF(15 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸（0.344 毫升，3.88 毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物过夜。除去溶剂后，用水稀释残留物，并用 DCM 萃取。用硫酸钠干燥有机相，过滤，并浓缩。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物（290 毫克，1.057 毫摩尔，产率 32.7%）。

[0552] D110 4-{[4-（三氟甲基）苯基]氧基}苯甲醛

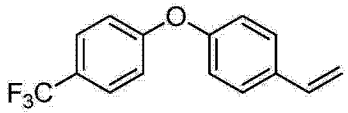
[0553]



[0554] 向 4-（三氟甲基）苯酚（3 克，18.51 毫摩尔）和 4-氟苯甲醛（2.3 克，18.53 毫摩尔）在 DMF(20 毫升）中的溶液中加入 Cs_2CO_3(7.24 克，22.21 毫摩尔）。在 120℃，在微波条件下加热混合物 4 小时。冷却后，用水稀释反应混合物，并用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相，用 Na_2SO_4 进行干燥，真空蒸发，得到棕色油状的标题化合物（4.68 克，产率 95%）。LCMS:rt = 3.58 分钟，[M+H$^+$] = 267。

[0555] D111 1-乙烯基-4-{[4-（三氟甲基）苯基]氧基}苯

[0556]

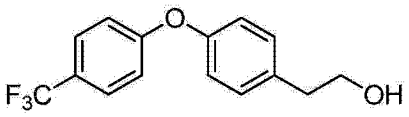


[0557] 在氮气下，在 0℃，向 4-{[4-（三氟甲基）苯基]氧基}苯甲醛（4.68 克，17.58 毫摩尔）和甲基（三苯基）溴化鏻（6.28 克，17.58 毫摩尔）在干燥 THF(50 毫升）中的搅拌悬浮液中加入 NaH(3 克，75 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 3 小时。用盐水洗涤有机层三次，

用 Na_2SO_4 进行干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到浅绿色油状的标题化合物 (890 毫克，产率 19％)。LCMS:rt ＝ 4.19 分钟，[M+H$^+$] ＝ 265。

[0558] D112 2-(4-{[4-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇

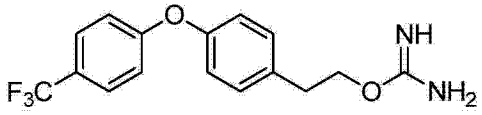
[0559]



[0560] 在 0℃，向 1- 乙烯基 -4-{[4-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯 (890 毫克，3.37 毫摩尔) 在干燥 THF(10 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(10 毫升，5.00 毫摩尔)，在室温搅拌过夜。然后通过加入水 (3 毫升)，随后加入 NaOH 水溶液 (3M，4.5 毫升) 和 30％ H_2O_2(5 毫升) 来淬灭反应混合物。在 50℃加热反应混合物 3 小时。然后减压下除去 THF 和一些水，并用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用 Na_2SO_4 进行干燥，并浓缩。通过快速柱色谱法进行纯化，得到标题化合物 (914 毫克，产率 96％)。LCMS:rt ＝ 3.38 分钟，[M+H$^+$] ＝ 265。

[0561] D113 O-2-(4-{[4-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲

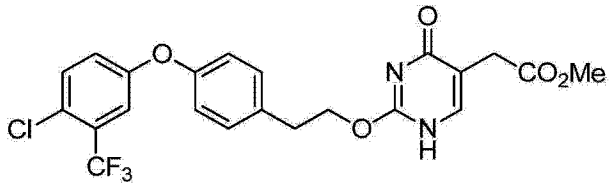
[0562]



[0563] 在氮气下，向 2-(4-{[4-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇 (500 毫克，1.771 毫摩尔) 和氰胺 (89 毫克，2.126 毫摩尔) 在干燥 THF(5 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.189 毫升，2.126 毫摩尔)。在 55℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法纯化得到标题化合物 (240 毫克，产率 31.0％)。LCMS:rt ＝ 2.63 分钟，[M+H$^+$] ＝ 265。

[0564] D114 (2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸甲酯

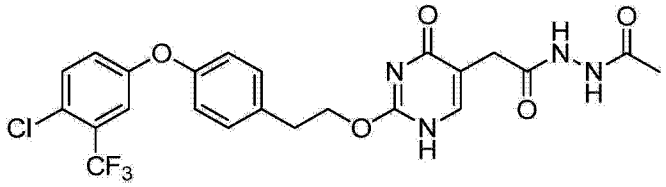
[0565]



[0566] 向 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲 (437 毫克，0.861 毫摩尔) 和 2- 甲酰基丁二酸二甲酯 (450 毫克，2.58 毫摩尔) 在 NMP(5 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(357 毫克，2.58 毫摩尔)。在 130℃加热混合物 1.5 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物以及乙基酯 (102 毫克，0.211 毫摩尔，产率 24.55％)。

[0567] D115 N'- 乙酰基 -2-(2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酰肼

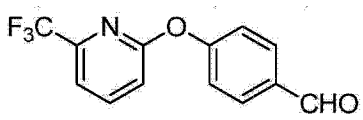
[0568]



[0569] 向 (2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸 (91 毫克,0.194 毫摩尔) 在 THF(2 毫升) 中的溶液中加入 EDC(149 毫克,0.776 毫摩尔) 和 HOBT(89 毫克,0.582 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 15 分钟,加入乙酰肼 (21.57 毫克,0.291 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (28 毫克,0.053 毫摩尔,产率 27.5%)。LCMS:rt = 3.04 分钟,[M+H$^+$] = 525。

[0570] D116 4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯甲醛

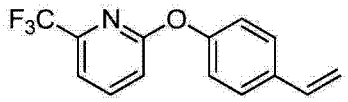
[0571]



[0572] 向 2- 氯 -6-(三氟甲基) 吡啶 (1.5 克,8.26 毫摩尔) 和 4- 羟基苯甲醛 (1.009 克,8.26 毫摩尔) 在 DMF(18 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(1.713 克,12.39 毫摩尔)。在 130℃加热混合物 5 小时,然后将其转移至封闭管中,在微波条件下在 135℃加热 3 小时。冷却后,用水稀释反应混合物,并用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4进行干燥,浓缩,得到棕色油状的标题化合物 (2.10 克)。LCMS:rt = 3.25 分钟,[M+H$^+$] = 268。

[0573] D117 2-(三氟甲基)-6-(4- 乙烯基苯氧基) 吡啶

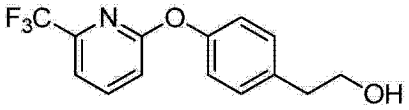
[0574]



[0575] 在氮气下,在 0℃,向搅拌的 4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯甲醛 (4 克,14.97 毫摩尔) 和甲基 (三苯基) 溴化鏻 (5.35 克,14.97 毫摩尔) 在干燥 THF(40 毫升) 中的悬浮液中加入 NaH(2.096 克,52.4 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。用盐水洗涤有机层三次,用 Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到浅绿色油状的标题化合物 (2.4 克,9.05 毫摩尔,产率 60.4%)。LCMS:rt = 3.80 分钟,[M+H$^+$] = 266。

[0576] D118 2-(4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯基) 乙醇

[0577]

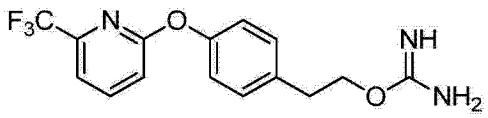


[0578] 在 0℃,向 2-(三氟甲基)-6-(4- 乙烯基苯氧基) 吡啶 (2.4 克,9.05 毫摩尔) 在干燥 THF(25 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(30 毫升,15.00 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜,用水 (2 毫升)、然后用 NaOH 水溶液 (12 毫升,36.0 毫摩尔) 和 30% H_2O_2(12 毫升) 淬灭。在 50℃加热反应混合物 1 小时。然后在减压下除去 THF,并用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过快速色谱法进行纯化,得到白色油状的

标题化合物 (3.68 克,8.44 毫摩尔,产率 93%)。LCMS:rt = 3.00 分钟,[M+H+] = 284。

[0579] D119 4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒 , 三氟乙酸盐

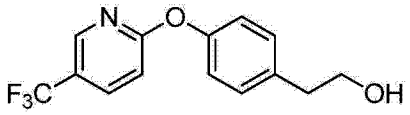
[0580]



[0581] 在氮气下,向 2-(4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯基) 乙醇 (1.6 克,3.67 毫摩尔) 和氰胺 (0.35 克,8.33 毫摩尔) 在干燥 THF(15 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.710 毫升,8.00 毫摩尔)。在 55℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到白色固体的标题化合物 (830 毫克,1.894 毫摩尔,产率 51.6%)。LCMS:rt = 2.55 分钟,[M+H+] = 326。

[0582] D120 2-(4-(5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯基) 乙醇

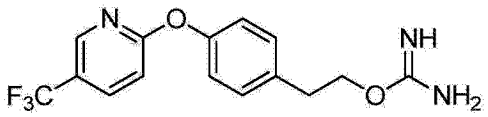
[0583]



[0584] 向 2- 溴 -5-(三氟甲基) 吡啶 (500 毫克,2.212 毫摩尔) 和 4-(2- 羟乙基) 苯酚 (306 毫克,2.212 毫摩尔) 在 DMF(10 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(459 毫克,3.32 毫摩尔)。在 110℃加热混合物 1 小时。用水稀释反应混合物,并用 EA 萃取两次。用盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4进行干燥,真空蒸发,获得标题化合物 (720 毫克,2.54 毫摩尔,产率 115%)。LCMS:rt = 2.93 分钟,[M+H+] = 284。

[0585] D121 4-((5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒 , 三氟乙酸盐

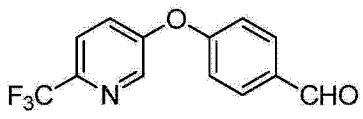
[0586]



[0587] 在氮气下,向 2-(4-((5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯基) 乙醇 (720 毫克,2.54 毫摩尔) 和氰胺 (427 毫克,10.17 毫摩尔) 在干燥 THF(10 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.903 毫升,10.17 毫摩尔)。在 55℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (800 毫克,1.825 毫摩尔,产率 71.8%)。LCMS:rt = 2.51 分钟,[M+H+] = 326。

[0588] D122 4-{[6-(三氟甲基)-3- 吡啶基] 氧基 } 苯甲醛

[0589]

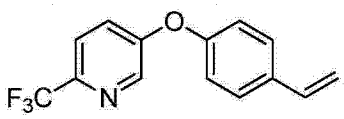


[0590] 向 6-(三氟甲基)-3- 吡啶酚 (2 克,12.26 毫摩尔) 和 4- 氟苯甲醛 (1.315 毫升,12.26 毫摩尔) 在 DMF(50 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(2.54 克,18.39 毫摩尔)。在 130℃加热混合物过夜。冷却后,用水稀释反应混合物,并用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4干燥,浓缩,得到棕色油状的标题化合物 (3.28 克,12.26 毫摩尔,产率 100%)。

LCMS:rt = 3.16 分钟，[M+H+] = 268。

[0591] D123 5-[(4- 乙烯基苯基）氧基]-2-（三氟甲基）吡啶

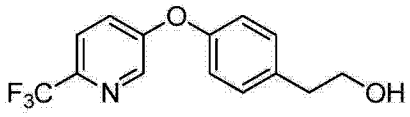
[0592]



[0593] 在氮气下，在 0℃，向搅拌的 4-{[6-（三氟甲基）-3- 吡啶基]氧基} 苯甲醛 (3.28 克，12.28 毫摩尔）和甲基（三苯基）溴化鏻 (4.39 克，12.28 毫摩尔）在干燥 THF(60 毫升）中的悬浮液中加入 NaH(1.718 克，43.0 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 2 小时。用盐水洗涤有机层三次，用 Na_2SO_4 进行干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到浅绿色油状的标题化合物 (1.83 克，6.90 毫摩尔，产率 56.2%）。LCMS:rt = 3.77 分钟，[M+H+] = 266。

[0594] D124 2-(4-{[6-（三氟甲基）-3- 吡啶基]氧基} 苯基）乙醇

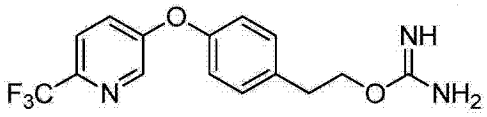
[0595]



[0596] 在 0℃，向 5-[(4- 乙烯基苯基）氧基]-2-（三氟甲基）吡啶 (1.83 克，6.90 毫摩尔）在干燥 THF(20 毫升）中的溶液中加入 9-BBN(20.70 毫升，10.35 毫摩尔）。在室温搅拌混合物过夜，用水 (2 毫升）、随后用 NaOH 水溶液 (3M，9 毫升）和 30% H_2O_2(8 毫升）淬灭。在 50℃加热反应混合物 3 小时。减压下除去 THF，并用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到无色油状的标题化合物 (2.67 克，9.43 毫摩尔，产率 137%）。LCMS:rt = 2.97 分钟，[M+H+] = 284。

[0597] D125 O-2-(4-{[6-（三氟甲基）-3- 吡啶基]氧基} 苯基）乙基异脲

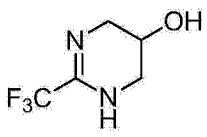
[0598]



[0599] 在氮气下，向 2-(4-{[6-（三氟甲基）-3- 吡啶基]氧基} 苯基）乙醇 (1.95 克，6.88 毫摩尔）和氰胺 (0.5 克，11.89 毫摩尔）在干燥 THF(20 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸 (1 毫升，11.26 毫摩尔）。在 55℃加热混合物 4 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到白色固体的标题化合物 (1.72 克，3.92 毫摩尔，产率 57.0%）。LCMS:rt = 2.42 分钟，[M+H+] = 326。

[0600] D126 2-（三氟甲基）-1,4,5,6- 四氢 -5- 嘧啶醇

[0601]

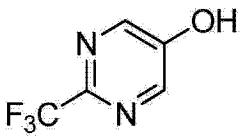


[0602] 向三氟乙酸乙酯 (5.80 克，40.8 毫摩尔）在对二甲苯 (30 毫升）中的溶液中加入 1,3- 二氨基 -2- 丙醇 (3.60 克，40 毫摩尔）。在 160℃搅拌混合物 4 小时。真空浓缩，得到

标题化合物 (6.55 克,39.0 毫摩尔,产率 97%)。

[0603] D127 2-(三氟甲基)-5-嘧啶醇

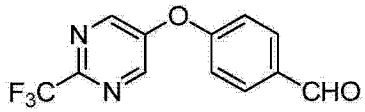
[0604]



[0605] 将 2-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢 -5-嘧啶醇 (6.50 克,38.7 毫摩尔) 和硝基苯 (30 毫升) 的混合物加热至 90℃,以形成均匀溶液。在该温度下,分批添加甲醇钠 (8.5 克,157 毫摩尔) 在甲醇 (30 毫升) 中的溶液,在下一次添加之前蒸馏掉甲醇 (全部过程需要约 3 小时)。然后在 120℃加热反应混合物 1 小时。将反应混合物冷却至室温,然后在乙酸乙酯和水之间进行分配。分离有机相。用 6M HCl 水溶液调节水相 pH 至 4.0,然后用 EA 萃取。用硫酸钠干燥有机相,并过滤。真空浓缩,得到标题化合物 (533 毫克,3.25 毫摩尔,产率 8.4%)。LCMS:rt = 1.78 分钟,$[M+H^+]$ = 165。

[0606] D128 4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯甲醛

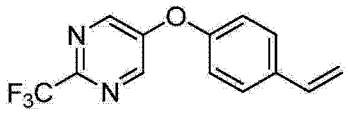
[0607]



[0608] 用微波反应器在 130℃加热 4-氟苯甲醛 (0.196 毫升,1.828 毫摩尔),2-(三氟甲基)-5-嘧啶醇 (300 毫克,1.828 毫摩尔) 和 K_2CO_3(505 毫克,3.66 毫摩尔) 在 DMF(2 毫升) 中的混合物 1 小时。除去溶剂后,用水稀释残留物,并用 DCM 萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (351 毫克,1.309 毫摩尔,产率 71.6%)。LCMS:rt = 2.97 分钟,$[M+H^+]$ = 269。

[0609] D129 5-[(4-乙烯基苯基)氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶

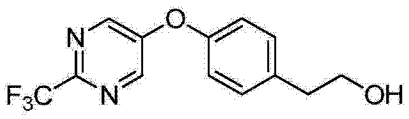
[0610]



[0611] 向 NaH(373 毫克,9.32 毫摩尔) 和甲基三苯基溴化[illegible] (799 毫克,2.237 毫摩尔) 在 THF(5 毫升) 中的悬浮液 (其在 0℃搅拌 1 小时) 中加入 4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯甲醛 (500 毫克,1.864 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时,然后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。分离有机层,并用 DCM 萃取水相。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (300 毫克,1.127 毫摩尔,产率 60.4%)。

[0612] D130 2-(4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯基)乙醇

[0613]

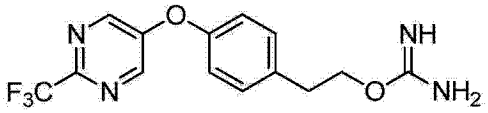


[0614] 在氮气下向 5-[(4-乙烯基苯基)氧基]-2-(三氟甲基)嘧啶 (100 毫克,0.376 毫摩尔) 和 9-BBN(1.503 毫升,0.751 毫摩尔) 在 THF(5 毫升) 中的溶液 (其经过搅拌过夜)

中加入 NaOH(0.501 毫升,1.503 毫摩尔）和 H_2O_2(0.460 毫升,4.51 毫摩尔）。在 60℃加热混合物 1 小时,冷却后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。分离有机相,用 Na_2SO_3溶液和盐水洗涤。用 Na_2SO_4干燥有机相。浓缩,得到标题化合物 (80 毫克,0.281 毫摩尔,产率 74.9%）。LCMS:rt = 2.82 分钟,[M+H$^+$] = 285。

[0615] D131 O-2-(4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯基）乙基异脲

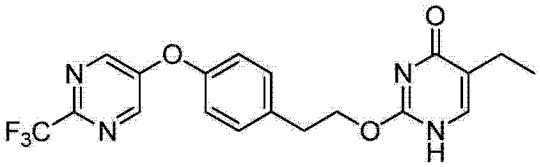
[0616]



[0617] 在 0℃,向 O-2-(4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯基）乙基异脲 (143 毫克,0.503 毫摩尔）和氰胺 (25.4 毫克,0.604 毫摩尔）在 THF(1 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.134 毫升,1.509 毫摩尔）。在室温搅拌反应混合物过夜。除去溶剂后,用水稀释残留物,并用 DCM 萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (60 毫克,0.184 毫摩尔,产率 36.6%）。LCMS:rt = 2.33 分钟,[M+H$^+$] = 327。

[0618] D132 5-乙基-2-(4-((2-(三氟甲基）嘧啶-5-基）氧基）苯乙氧基）嘧啶-4(1H)-酮,三氟乙酸盐

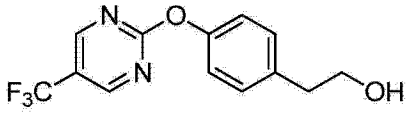
[0619]



[0620] 用微波反应器在 130℃加热 O-2-(4-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]氧基}苯基）乙基异脲 (100 毫克,0.306 毫摩尔）、2-甲酰基丁酸甲酯 (47.9 毫克,0.368 毫摩尔）和 K_2CO_3(169 毫克,1.226 毫摩尔）在 NMP(1 毫升）中的混合物 1 小时。通过 MDAP 纯化,得到标题化合物 (24 毫克,0.059 毫摩尔,产率 19.27%）。LCMS:rt = 3.16 分钟,[M+H$^+$] = 407。

[0621] D133 2-(4-((5-(三氟甲基）嘧啶-2-基）氧基）苯基）乙醇（粗产物）

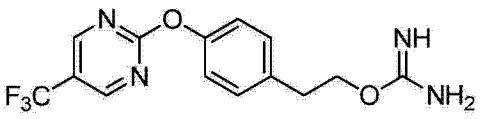
[0622]



[0623] 向 4-(2-羟乙基）苯酚 (0.795 克,5.75 毫摩尔）在 DMF(15 毫升）中的溶液中加入 2-氯-5-(三氟甲基）嘧啶 (1 克,5.48 毫摩尔）和 K_2CO_3(0.909 克,6.57 毫摩尔）。在 110℃加热混合物 3 小时。将混合物倒入 100 毫升水中,并用 EA 萃取三次。用 Na_2SO_4干燥有机层,浓缩,得到标题化合物 (1.557 克,5.48 毫摩尔,产率 100%）。LCMS:rt = 2.66 分钟,[M+H$^+$] = 285。

[0624] D134 4-((5-(三氟甲基）嘧啶-2-基）氧基）苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐

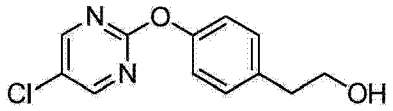
[0625]



[0626] 向 2-(4-((5-(三氟甲基)嘧啶 -2- 基)氧基)苯基)乙醇(粗产物)(1.56 克,5.49 毫摩尔)和氰胺(0.277 克,6.59 毫摩尔)在 THF(10 毫升)中的溶液中加入 TfOH(1.218 毫升,13.72 毫摩尔)。在 40℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(777 毫克,1.635 毫摩尔,产率 29.8%)。LCMS:rt = 2.17 分钟,[M+H$^+$] = 327。

[0627] D135 2-(4-((5- 氯嘧啶 -2- 基)氧基)苯基)乙醇

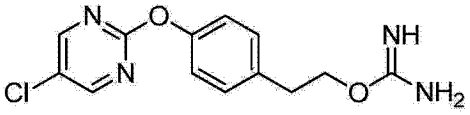
[0628]



[0629] 向 4-(2- 羟乙基)苯酚(555 毫克,4.02 毫摩尔)在 DMF(15 毫升)中的溶液中加入 2,5- 二氯嘧啶(570 毫克,3.83 毫摩尔)和 K_2CO_3(635 毫克,4.59 毫摩尔)。在 110℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(861 毫克,3.43 毫摩尔,产率 90%)。LCMS:rt = 2.38 分钟,[M+H$^+$] = 251。

[0630] D136 4-((5- 氯嘧啶 -2- 基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐

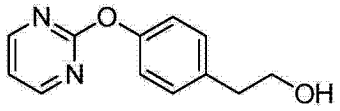
[0631]



[0632] 在 0℃,向 2-(4-((5- 氯嘧啶 -2- 基)氧基)苯基)乙醇(861 毫克,3.43 毫摩尔)和氰胺(173 毫克,4.12 毫摩尔)在 THF(10 毫升)中的溶液中加入 TfOH(0.458 毫升,5.15 毫摩尔)。在 40℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(700 毫克,1.584 毫摩尔,产率 46.1%)。LCMS:rt = 1.98 分钟,[M+H$^+$] = 293。

[0633] D137 2-(4-(嘧啶 -2- 基氧基)苯基)乙醇

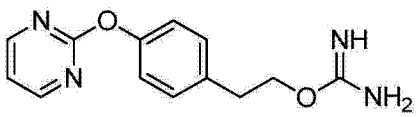
[0634]



[0635] 向 4-(2- 羟乙基)苯酚(950 毫克,6.88 毫摩尔)在 DMF(15 毫升)中的溶液中加入 2- 氯嘧啶(750 毫克,6.55 毫摩尔)和 K_2CO_3(1086 毫克,7.86 毫摩尔)。在 110℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(1.3 克,6.01 毫摩尔,产率 92%)。LCMS:rt = 1.85 分钟,[M+H$^+$] = 218。

[0636] D138 4-(嘧啶 -2- 基氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐

[0637]

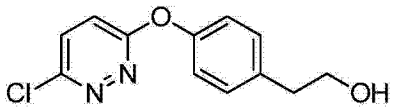


[0638] 向 2-(4-(嘧啶 -2- 基氧基)苯基)乙醇(1.2 克,5.55 毫摩尔)和氰胺(0.350 克,8.32 毫摩尔)在 THF(15 毫升)中的溶液中加入 TfOH(1.478 毫升,16.65 毫摩尔)。在

室温搅拌混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (1.5 克，3.68 毫摩尔，产率 66.4％)。LCMS:rt ＝ 1.55 分钟，[M+H+] ＝ 259。

[0639] D139 2-(4-((6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基) 苯基) 乙醇

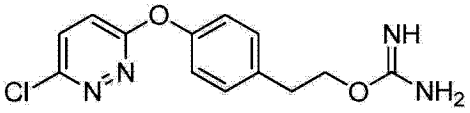
[0640]



[0641] 向 4-(2- 羟乙基) 苯酚 (1.533 克，11.09 毫摩尔) 在 DMF(15 毫升) 中的溶液中加入 3,6- 二氯哒嗪 (1.574 克，10.57 毫摩尔) 和 K_2CO_3(1.752 克，12.68 毫摩尔)。在 110℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (1.5 克，5.98 毫摩尔，产率 56.6％)。LCMS:rt ＝ 2.23 分钟，[M+H+] ＝ 251。

[0642] D140 4-((6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒，三氟甲磺酸盐

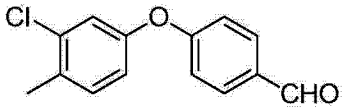
[0643]



[0644] 向 2-(4-((6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基) 苯基) 乙醇 (1.14 克，4.55 毫摩尔) 和氰胺 (0.229 克，5.46 毫摩尔) 在 THF(20 毫升) 中的溶液中加入 TfOH(1.212 毫升，13.64 毫摩尔)。在 40℃搅拌混合物 15 分钟，用 NH_4OH 淬灭。除去溶剂后，用水稀释残留物，并用 EA 萃取。用硫酸钠干燥有机相，过滤，浓缩，得到标题化合物 (1 克，2.264 毫摩尔，产率 49.8％)。LCMS:rt ＝ 1.90 分钟，[M+H+] ＝ 293。

[0645] D141 4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯甲醛

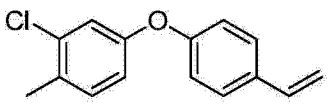
[0646]



[0647] 向 3- 氯 -4- 甲基苯酚 (2.5 克，17.53 毫摩尔) 和 4- 氟苯甲醛 (2.2 克，17.73 毫摩尔) 在 DMF(40 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(2.91 克，21.04 毫摩尔)。在 120℃加热溶液过夜。用水稀释反应混合物，用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发，得到标题化合物 (5.5 克，15.61 毫摩尔，产率 89％)。LCMS:rt ＝ 3.80 分钟，[M+H+] ＝ 247。

[0648] D142 2- 氯 -4-[(4- 乙烯基苯基) 氧基]-1- 甲基苯

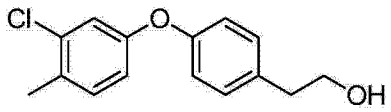
[0649]



[0650] 在氮气下，在 0℃，向搅拌的 4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯甲醛 (5.5 克，22.30 毫摩尔) 和甲基 (三苯基) 溴化鏻 (7.96 克，22.30 毫摩尔) 在 THF(50 毫升) 中的悬浮液中加入 NaH(3.12 克，78 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 3 小时后，用盐水洗涤有机层三次，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (2.8 克，产率 51.3％)。LCMS:rt ＝ 4.37 分钟，[M+H+] ＝ 323。

[0651] D143 2-{4-[(3-氯-4-甲基苯基)氧基]苯基}乙醇

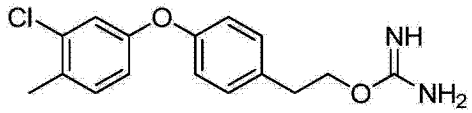
[0652]



[0653] 在0℃,向2-氯-4-[(4-乙烯基苯基)氧基]-1-甲基苯(2.8克,11.44毫摩尔)在干燥THF(20毫升)中的溶液中加入9-BBN(30毫升,15.00毫摩尔),并在室温搅拌过夜。通过加入水(3毫升)、随后加入NaOH水溶液(3M,15毫升)和30% H_2O_2(15毫升)来淬灭反应混合物。在50℃加热反应混合物4小时。然后减压下除去THF和一些水,用EA(30毫升)稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(2克,产率66.5%)。LCMS:rt = 3.51分钟,[M+H$^+$] = 245。

[0654] D144 O-2-{4-[(3-氯-4-甲基苯基)氧基]苯基}乙基异脲

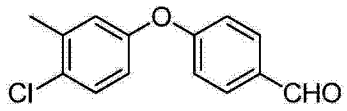
[0655]



[0656] 在氮气下,向2-{4-[(3-氯-4-甲基苯基)氧基]苯基}乙醇(1.7克,6.47毫摩尔)和氰胺(0.326克,7.76毫摩尔)在干燥THF(20毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸(0.690毫升,7.76毫摩尔)。在55℃,加热混合物2小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物(680毫克,1.628毫摩尔,产率25.2%)。LCMS:rt = 2.76分钟,[M+H$^+$] = 245。

[0657] D145 4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯甲醛

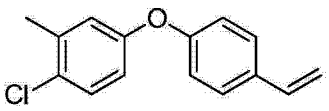
[0658]



[0659] 向4-氯-3-甲基苯酚(2.5克,17.53毫摩尔)和4-氟苯甲醛(2.2克,17.73毫摩尔)在DMF(20毫升)中的溶液中加入K_2CO_3(2.91克,21.04毫摩尔)。在130℃,在微波条件下加热混合物4小时。冷却后,用水稀释混合物,用EA萃取。用水和盐水洗涤合并的有机相,用Na_2SO_4干燥,真空蒸发,得到标题化合物(4.2克,产率97%)。LCMS:rt = 3.79分钟,[M+H$^+$] = 247。

[0660] D146 1-氯-4-[(4-乙烯基苯基)氧基]-2-甲基苯

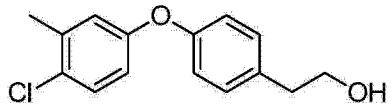
[0661]



[0662] 在氮气下,在0℃,向搅拌的4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯甲醛(4.2克,17.03毫摩尔)和甲基(三苯基)溴化鏻(6克,16.80毫摩尔)在干燥THF(50毫升)中的悬浮液中加入NaH(3.4克,85毫摩尔)。混合物在室温搅拌3小时。用盐水洗涤有机层三次,用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到浅绿色油状的标题化合物(2.46克,产率59%)。LCMS:rt = 4.34分钟,[M+H$^+$] = 280。

[0663] D147 2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙醇

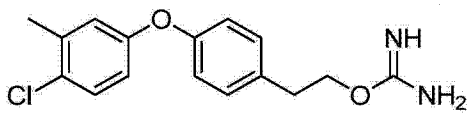
[0664]



[0665] 在0℃,向1-氯-4-[(4-乙烯基苯基)氧基]-2-甲基苯(2.46克,10.05毫摩尔)在干燥THF(30毫升)中的溶液中加入9-BBN(30.2毫升,15.08毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜,用水(3毫升)、然后用NaOH水溶液(13.00毫升,39.0毫摩尔)和30% H_2O_2(13.00毫升,126毫摩尔)淬灭。在50℃加热反应混合物3小时。然后减压除去THF,用EA稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水Na_2SO_4干燥,浓缩,通过快速色谱法进行纯化,得到无色油状的标题化合物(1.13克,产率42.8%)。LCMS:rt = 3.49分钟,[M+H$^+$] = 245。

[0666] D148 O-2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙基异脲

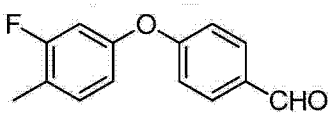
[0667]



[0668] 在氮气下向2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙醇(500毫克,1.903毫摩尔)和氰胺(96毫克,2.284毫摩尔)在干燥THF(6毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸(0.203毫升,2.285毫摩尔)。在55℃加热混合物2小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到白色固体的标题化合物(270毫克,0.646毫摩尔,产率34.0%)。LCMS:rt = 2.76分钟,[M+H$^+$] = 245。

[0669] D149 4-[(3-氟-4-甲基苯基)氧基]苯甲醛

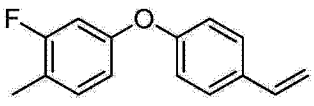
[0670]



[0671] 向3-氟-对甲酚(2.5克,19.82毫摩尔)和4-氟苯甲醛(2.460克,19.82毫摩尔)在DMF(15毫升)中的溶液中加入K_2CO_3(4.11克,29.7毫摩尔)。在130℃,在微波条件下加热混合物1小时。冷却后,用水稀释反应混合物,用EA萃取。用水和盐水洗涤有机相,用Na_2SO_4干燥,浓缩,通过快速色谱法纯化,得到黄色油状的标题化合物(2.741克,11.91毫摩尔,产率60.1%)。LCMS:rt = 3.57分钟,[M+H$^+$] = 231。

[0672] D150 4-[(4-乙烯基苯基)氧基]-2-氟-1-甲基苯(或4-乙烯基苯基3-氟-4-甲基苯基醚)

[0673]

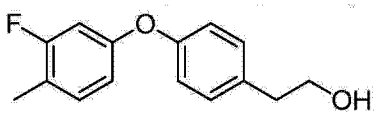


[0674] 在氮气下,在0℃,向甲基三苯基溴化鏻(3.72克,10.42毫摩尔)和NaH(1.737克,43.4毫摩尔)在干燥THF(50毫升)中的溶液中加入4-[(3-氟-4-甲基苯基)氧基]苯甲醛(2克,8.69毫摩尔)在THF中的溶液。在0℃搅拌混合物0.5小时,然后在室温搅拌2小时。用盐水洗涤有机层三次,用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯

化，得到浅绿色油状的标题化合物（982 毫克，4.30 毫摩尔，产率 49.5％）。LCMS:rt ＝ 4.17 分钟，[M+H$^+$] ＝ 229。

[0675] D151 2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基）氧基］苯基｝乙醇

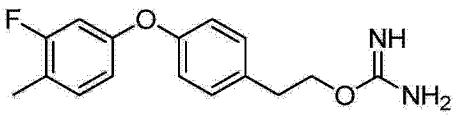
[0676]



[0677] 在 0℃，向 4- 乙烯基苯基 3- 氟 -4- 甲基苯基醚（900 毫克，3.94 毫摩尔）在干燥 THF（30 毫升）中的溶液中加入 9-BBN（9.46 毫升，4.73 毫摩尔）。在室温搅拌混合物过夜，用水（1.2 毫升），随后用 NaOH 水溶液（5.26 毫升，15.77 毫摩尔）和 30％ H_2O_2（4.03 毫升，39.4 毫摩尔）淬灭。在 50℃加热反应混合物 2 小时。然后减压除去 THF，用 DCM 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，并通过快速色谱法进行纯化，得到黄色油状的标题化合物（1.02 克，4.14 毫摩尔，产率 105％）。LCMS:rt ＝ 3.29 分钟，[M+H$^+$] ＝ 229。

[0678] D152 O-2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基）氧基］苯基｝乙基异脲

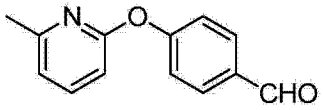
[0679]



[0680] 在氮气下，向 2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基）氧基］苯基｝乙醇（1 克，4.06 毫摩尔）和氰胺（0.205 克，4.87 毫摩尔）在干燥 THF（15 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸（0.433 毫升，4.87 毫摩尔）。在 55℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到白色固体的标题化合物（420 毫克，1.047 毫摩尔，产率 25.8％）。LCMS:rt ＝ 2.61 分钟，[M+H$^+$] ＝ 229。

[0681] D153 4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基）氧基］苯甲醛

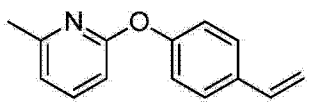
[0682]



[0683] 向 6- 甲基 -2(1H)- 吡啶酮（2 克，18.33 毫摩尔）和 4- 氟苯甲醛（2 毫升，18.64 毫摩尔）在 DMF（60 毫升）中的溶液中加入 K_2CO_3（3.80 克，27.5 毫摩尔）。在 130℃加热混合物过夜。冷却后，用水稀释反应混合物，用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩，得到棕色油状的标题化合物（3.24 克，15.19 毫摩尔，产率 83％）。LCMS:rt ＝ 2.77 分钟，[M+H$^+$] ＝ 214。

[0684] D154 2-[(4- 乙烯基苯基）氧基］-6- 甲基吡啶

[0685]

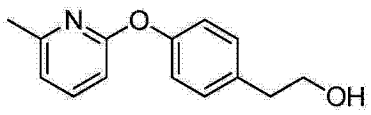


[0686] 在氮气下，在 0℃，向搅拌的 4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基）氧基］苯甲醛（2.43 克，11.40 毫摩尔）和甲基（三苯基）溴化鏻（4.07 克，11.40 毫摩尔）在干燥 THF（30 毫升）

中的悬浮液中加入 NaH(1.595 克,39.9 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。用盐水洗涤有机层三次,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到浅绿色油状的标题化合物 (1.23 克,5.82 毫摩尔,产率 51.1%)。LCMS:rt = 3.27 分钟,[M+H$^+$] = 212。

[0687] D155 2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基)氧基]苯基}乙醇

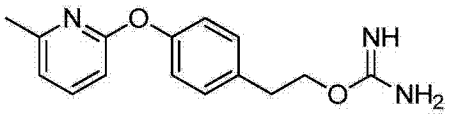
[0688]



[0689] 在 0℃,向 2-[(4- 乙烯基苯基)氧基]-6- 甲基吡啶 (1.23 克,5.82 毫摩尔)在干燥 THF(20 毫升)中的溶液中加入 9-BBN(17 毫升,8.50 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜,用水 (2 毫升)、随后用 NaOH 水溶液 (3M,7 毫升)和 30% H_2O_2(7.2 毫升)淬灭。在 50℃加热反应混合物 3 小时。然后,减压下除去 THF,用 DCM 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,通过快速色谱法纯化,得到无色油状的标题化合物 (1.71 克,7.46 毫摩尔,产率 128%)。LCMS:rt = 2.07 分钟,[M+H$^+$] = 230。

[0690] D156 O-2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基)氧基]苯基}乙基异脲

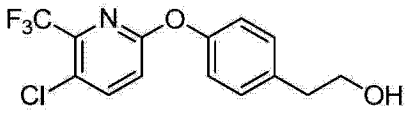
[0691]



[0692] 在氮气下,向 2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基)氧基]苯基}乙醇 (1.7 克,7.41 毫摩尔)和氰胺 (0.405 克,9.64 毫摩尔)在干燥 THF(20 毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.856 毫升,9.64 毫摩尔)。在 55℃加热混合物 4 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到无色油状的标题化合物 (1.4 克,3.64 毫摩尔,49.1%)。LCMS:rt = 1.87 分钟,[M+H$^+$] = 272。

[0693] D157 2-(4-((5- 氯 -6-(三氟甲基)吡啶 -2- 基)氧基)苯基)乙醇

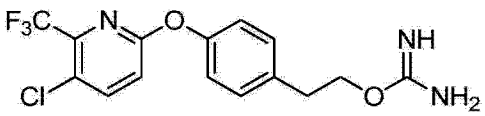
[0694]



[0695] 向 6- 溴 -3- 氯 -2-(三氟甲基)吡啶 (2 克,7.68 毫摩尔)和 4-(2- 羟乙基)苯酚 (1.061 克,7.68 毫摩尔)在 DMF(30 毫升)中的溶液中加入 K_2CO_3(1.592 克,11.52 毫摩尔)。在 110℃加热混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到棕色固体的标题化合物 (200 毫克,产率 8.2%)。LCMS:rt = 3.14 分钟,[M+H$^+$] = 318。

[0696] D158 4-((5- 氯 -6-(三氟甲基)吡啶 -2- 基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐

[0697]

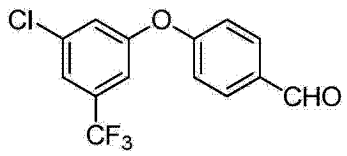


[0698] 在氮气下,向 2-(4-((5- 氯 -6-(三氟甲基)吡啶 -2- 基)氧基)苯基)乙醇 (0.2 克,0.630 毫摩尔)和氰胺 (0.053 克,1.259 毫摩尔)在干燥 THF(3 毫升)中的溶液中加入

三氟甲磺酸 (0.112 毫升,1.259 毫摩尔)。在 55℃加热混合物 1 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到白色固体的标题化合物 (250 毫克,0.529 毫摩尔,产率 84%)。LCMS:rt = 2.77 分钟,[M+H$^+$] = 360。

[0699] D159 4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛

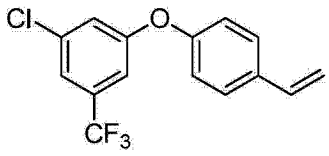
[0700]



[0701] 向 3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯酚 (2 克,10.18 毫摩尔) 和 4- 氟苯甲醛 (1.201 毫升,11.19 毫摩尔) 在 DMF(30 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(2.109 克,15.26 毫摩尔)。在 130℃加热混合物过夜。冷却后,用水稀释反应混合物,用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,得到棕色油状的标题化合物 (3.3 克,10.98 毫摩尔,产率 108%)。LCMS:rt = 3.89 分钟,[M+H$^+$] = 301。

[0702] D160 1- 氯 -3-[(4- 乙烯基苯基) 氧基]-5-(三氟甲基) 苯

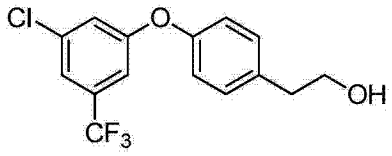
[0703]



[0704] 在氮气下,在 0℃,向搅拌的 4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲醛 (3.3 克,10.98 毫摩尔) 和甲基 (三苯基) 溴化鏻 (3.92 克,10.98 毫摩尔) 在干燥 THF(30 毫升) 中的悬浮液中加入 NaH(1.536 克,38.4 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。用盐水洗涤有机层三次,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到浅绿色油状的标题化合物 (2.63 克,8.81 毫摩尔,产率 80%)。LCMS:rt = 4.45 分钟,[M+H$^+$] = 324。

[0705] D161 2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇

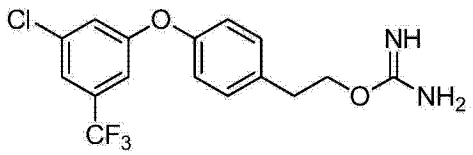
[0706]



[0707] 在 0℃,向 1- 氯 -3-[(4- 乙烯基苯基) 氧基]-5-(三氟甲基) 苯 (2.63 克,8.81 毫摩尔) 在干燥 THF(25 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(30 毫升,15.00 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜,用水 (2 毫升)、随后用 NaOH 水溶液 (11 毫升,33.0 毫摩尔) 和 30% H_2O_2(10 毫升) 淬灭。在 50℃加热反应混合物 3 小时。然后在减压下除去 THF,用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,通过快速色谱法纯化,得到无色油状的标题化合物 (2.8 克,8.84 毫摩尔,产率 100%)。LCMS:rt = 3.70 分钟,[M+H$^+$] = 299。

[0708] D162 O-2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲

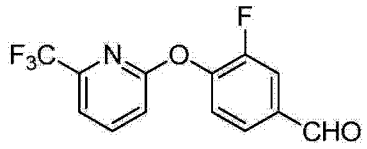
[0709]



[0710] 在氮气下，向 2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙醇 (2 克，6.32 毫摩尔) 和氰胺 (0.4 克，9.51 毫摩尔) 在干燥 THF(20 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.8 毫升，9.01 毫摩尔)。在 55℃加热混合物 4 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到棕色油状的标题化合物 (2.1 克，4.45 毫摩尔，产率 70.5％)。LCMS:rt ＝ 2.95 分钟，[M+H$^+$] ＝ 359。

[0711] D163 3- 氟 -4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯甲醛

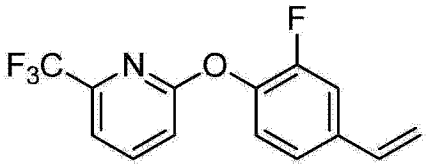
[0712]



[0713] 向 6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 醇 (1.205 克，7.39 毫摩尔) 在 DMF(7 毫升) 中的溶液中加入 3,4- 二氟苯甲醛 (0.776 毫升，7.04 毫摩尔) 和 K_2CO_3(1.167 克，8.44 毫摩尔)。在 150℃在微波条件下加热混合物 1 小时。冷却后，用 EA 稀释混合物，用水、盐水洗涤，浓缩。通过快速色谱法纯化残留物，得到白色固体的标题化合物 (890 毫克，产率 44.3％)。LCMS:rt ＝ 2.62 分钟，[M+H$^+$] ＝ 286。

[0714] D164 2-(2- 氟 -4- 乙烯基苯氧基)-6-(三氟甲基) 吡啶

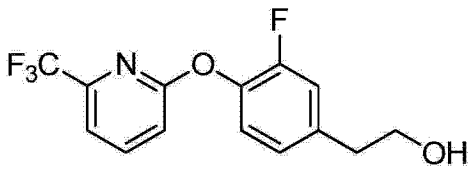
[0715]



[0716] 向甲基三苯基溴化鏻 (1226 毫克，3.43 毫摩尔) 在 THF(15 毫升) 中的溶液中加入 n-BuLi(2.145 毫升，3.43 毫摩尔)，搅拌 10 分钟，然后加入 3- 氟 -4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯甲醛 (0.691 毫升，3.12 毫摩尔)。在 0℃搅拌混合物 1 小时，然后在室温再搅拌 2 小时。用 EA 稀释反应混合物，用水、盐水 (50 毫升) 洗涤，并浓缩。通过快速色谱法纯化残留物，得到无色油状的标题化合物 (449 毫克，产率 49.8％)。LCMS:rt ＝ 3.13 分钟。

[0717] D165 2-(3- 氟 -4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯基) 乙醇

[0718]

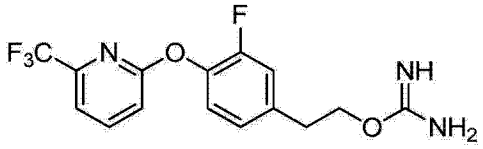


[0719] 在 0℃，向 2-(2- 氟 -4- 乙烯基苯氧基)-6-(三氟甲基) 吡啶 (0.342 毫升，1.554 毫摩尔) 在 THF(10 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(4.66 毫升，2.330 毫摩尔)。在室温搅拌

混合物过夜，用水（2 毫升）、随后用 NaOH 水溶液（3M，4 毫升）和 30％ H_2O_2（5 毫升）淬灭。在 50℃搅拌反应混合物 2 小时。然后在减压下除去 THF 和一些水，用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到无色油状的标题化合物（183 毫克，产率 39.1％）。LCMS：rt ＝ 2.45 分钟。

[0720] D166 O-2-（3- 氟 -4-{[6-（三氟甲基）-2- 吡啶基］氧基｝苯基）乙基异脲

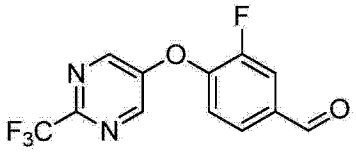
[0721]



[0722] 在氩气下，向 2-（3- 氟 -4-{[6-（三氟甲基）-2- 吡啶基］氧基｝苯基）乙醇（70 毫克，0.232 毫摩尔）和氰胺（11.72 毫克，0.279 毫摩尔）在 THF（5 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸（0.025 毫升，0.279 毫摩尔）。在 55℃加热混合物 3 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物（50 毫克，0.102 毫摩尔，产率 43.7％）。LCMS：rt ＝ 2.53 分钟，[M+H$^+$] ＝ 344。

[0723] D167 3- 氟 -4-（（2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 基）氧基）苯甲醛

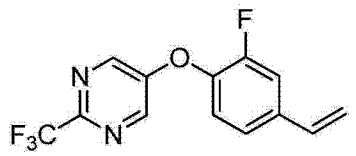
[0724]



[0725] 向 2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 醇（1.5 克，9.14 毫摩尔）和 3,4- 二氟苯甲醛（1.299 克，9.14 毫摩尔）在 DMF（18 毫升）中的溶液中加入 K_2CO_3（1.642 克，11.88 毫摩尔）。在 130℃，在微波条件下加热混合物 1 小时。冷却后，用水稀释反应混合物，用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩，得到棕色油状的标题化合物（2.18 克，7.62 毫摩尔，产率 83％）。LCMS：rt ＝ 3.08 分钟，[M+H$^+$] ＝ 287。

[0726] D168 5-（2- 氟 -4- 乙烯基苯氧基）-2-（三氟甲基）嘧啶

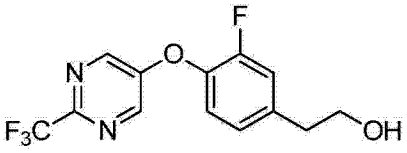
[0727]



[0728] 在氮气下，在 0℃，向搅拌的 3- 氟 -4-（（2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 基）氧基）苯甲醛（2 克，6.99 毫摩尔）和甲基三苯基溴化鏻（2.496 克，6.99 毫摩尔）在干燥 THF（40 毫升）中的悬浮液中加入 NaH（0.978 克，24.46 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 4 小时。用盐水洗涤有机层三次，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物（540 毫克，1.900 毫摩尔，产率 27.2％）。LCMS：rt ＝ 3.65 分钟，[M+H$^+$] ＝ 285。

[0729] D169 2-（3- 氟 -4-（（2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 基）氧基）苯基）乙醇

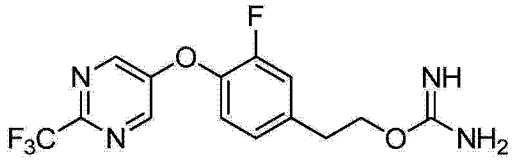
[0730]



[0731] 在0℃，向5-(2-氟-4-乙烯基苯氧基)-2-(三氟甲基)嘧啶(540毫克，1.900毫摩尔)在干燥THF(8毫升)中的溶液中加入9-BBN(5.70毫升，2.85毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜，用水(1毫升)、随后用NaOH水溶液(2.5毫升，7.50毫摩尔)和30% H_2O_2(2.585克，22.80毫摩尔)淬灭。在50℃加热反应混合物3小时。然后在减压下除去THF，用EA稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用无水Na_2SO_4干燥，浓缩，通过快速色谱法纯化，得到白色油状的标题化合物(756毫克，2.501毫摩尔，产率132%)。LCMS:rt = 3.63分钟，[M+H$^+$] = 285。

[0732] D170 3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙基氧基甲脒，三氟乙酸盐

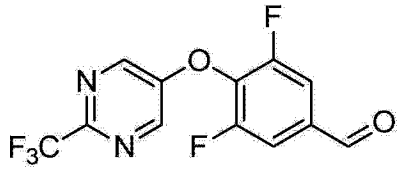
[0733]



[0734] 在氮气下，向2-(3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯基)乙醇(756毫克，1.251毫摩尔)和氰胺(105毫克，2.501毫摩尔)在干燥THF(6毫升)中的溶液中加入三氟甲磺酸(0.222毫升，2.501毫摩尔)。在55℃加热混合物3小时。通过反相快速色谱法纯化得到标题化合物(1克，2.104毫摩尔，产率24.95%)。LCMS:rt = 2.41分钟，[M+H$^+$] = 345。

[0735] D171 3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯甲醛

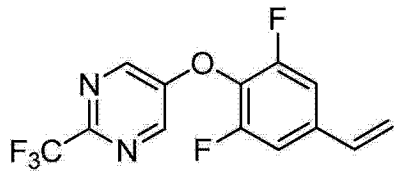
[0736]



[0737] 向2-(三氟甲基)嘧啶-5-醇(1.5克，9.14毫摩尔)和3,4,5-三氟苯甲醛(1.464克，9.14毫摩尔)在DMF(18毫升)中的溶液中加入K_2CO_3(1.642克，11.88毫摩尔)。在130℃在微波条件下加热混合物1小时。冷却后，用水稀释反应混合物，用EA萃取。用水和盐水洗涤有机相，用Na_2SO_4干燥，浓缩，得到棕色油状的标题化合物(2.73克，8.98毫摩尔，产率98%)。LCMS:rt = 3.16分钟，[M+H$^+$] = 305。

[0738] D172 5-(2,6-二氟-4-乙烯基苯氧基)-2-(三氟甲基)嘧啶

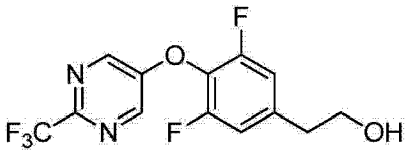
[0739]



[0740] 向搅拌的甲基三苯基溴化鏻 (3.85 克,10.77 毫摩尔) 和 KO^tBu(1.309 克,11.67 毫摩尔) 在干燥 THF(50 毫升) 中的悬浮液 (其在氮气下在室温搅拌 1 小时) 中加入 3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯甲醛 (2.73 克,8.98 毫摩尔)。混合物在室温搅拌 3 小时。用饱和 NH_4Cl 中和反应混合物。用 EA 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到黄色油状的标题化合物 (1.47 克,4.86 毫摩尔,产率 54.2%)。LCMS:rt = 3.72 分钟,[M+H$^+$] = 303。

[0741] D173 2-(3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯基) 乙醇

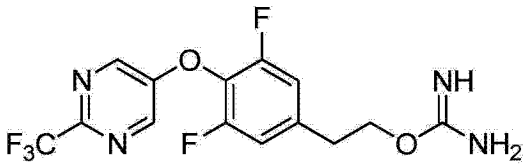
[0742]



[0743] 在 0℃,向 5-(2,6- 二氟 -4- 乙烯基苯氧基)-2-(三氟甲基) 嘧啶 (1.67 克,5.53 毫摩尔) 在干燥 THF(25 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(20 毫升,10.00 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜,用水 (2 毫升)、随后用 NaOH 水溶液 (7 毫升,21.0 毫摩尔) 和 30% H_2O_2(7 毫升,5.53 毫摩尔) 淬灭。在 50℃加热反应混合物 3 小时。在减压下除去 THF,用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,通过快速色谱法纯化,得到白色油状的标题化合物 (2.7 克,8.43 毫摩尔,产率 153%)。LCMS:rt = 2.97 分钟,[M+H$^+$] = 321。

[0744] D174 3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒, 三氟乙酸盐

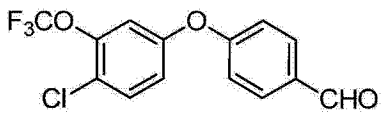
[0745]



[0746] 向 2-(3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯基) 乙醇 (2.7 克,8.43 毫摩尔) 和氰胺 (0.709 克,16.86 毫摩尔) 在干燥 THF(20 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (1.4 毫升,15.77 毫摩尔)。在 55℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (1 克,2.104 毫摩尔,产率 24.95%)。LCMS:rt = 2.47 分钟,[M+H$^+$] = 363。

[0747] D175 4-(4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯甲醛

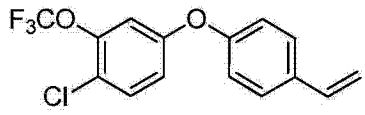
[0748]



[0749] 向 4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯酚 (1.5 克,7.06 毫摩尔) 和 4- 氟苯甲醛 (0.76 毫升,7.08 毫摩尔) 在 DMF(3 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(1.2 克,8.68 毫摩尔)。在 100℃在微波条件下加热混合物 1 小时。冷却后,用水稀释反应混合物,用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得到黄色油状的标题化合物 (2.10 克,产率 94%)。LCMS:rt = 3.90 分钟,[M+H$^+$] = 317。

[0750] D176 1- 氯 -2-(三氟甲氧基)-4-(4- 乙烯基苯氧基) 苯

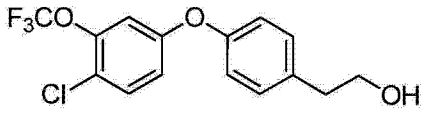
[0751]



[0752] 在 -78℃,在 0.5 小时内向甲基三苯基溴化鏻 (3.9 克,10.92 毫摩尔) 在干燥 THF(20 毫升) 中的悬浮液中逐滴加入正丁基锂 (6.8 毫升,10.88 毫摩尔),搅拌混合物 1 小时,然后加入 4-(4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯甲醛 (2.8 克,8.84 毫摩尔) 在 THF(5 毫升) 中的溶液。将反应混合物缓慢升温至室温,搅拌过夜,用水淬灭。用 DCM 萃取水层。用无水 Na_2SO_4 干燥有机相,浓缩,通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (1.2 克,3.81 毫摩尔,产率 43.1%)。LCMS:rt = 4.42 分钟,[M+H$^+$] = 315。

[0753] D177 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 乙醇

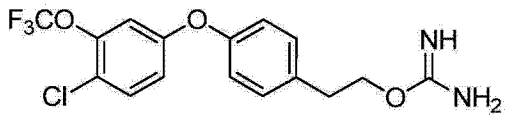
[0754]



[0755] 在 0℃,向 1- 氯 -2-(三氟甲氧基)-4-(4- 乙烯基苯氧基) 苯 (1.2 克,3.81 毫摩尔) 在干燥 THF(10 毫升) 中的溶液中加入 9-BBN(15.25 毫升,7.63 毫摩尔)。在室温搅拌混合物过夜。加入 NaOH 水溶液 (6.5 毫升,19.50 毫摩尔) 和 30% H_2O_2(2.0 毫升,19.58 毫摩尔)。在 55℃加热反应混合物 4 小时。然后减压下除去 THF,用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,通过快速色谱法进行纯化,得到白色油状的标题化合物 (450 毫克,1.353 毫摩尔,产率 35.5%)。

[0756] D178 4-(4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯乙基氧基甲脒 , 三氟乙酸盐

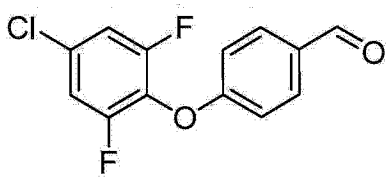
[0757]



[0758] 在 0℃,在氮气下向 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲氧基) 苯氧基) 苯基) 乙醇 (450 毫克,1.353 毫摩尔) 和氰胺 (140 毫克,3.33 毫摩尔) 在干燥 THF(10 毫升) 中的溶液中加入三氟甲磺酸 (0.3 毫升,3.38 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (380 毫克,0.777 毫摩尔,产率 57.5%)。LCMS:rt = 3.00 分钟,[M+H$^+$] = 381。

[0759] D179 4-(4- 氯 -2,6- 二氟苯氧基) 苯甲醛

[0760]

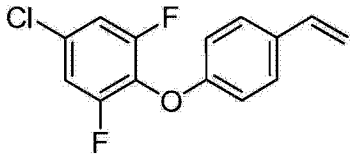


[0761] 向 4- 氯 -2,6- 二氟苯酚 (5.0 克,30.4 毫摩尔)、4- 氟苯甲醛 (3.1 毫升,28.9 毫摩尔) 在 DMF(30 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(5.0 克,36.2 毫摩尔)。在 100℃加热混合物

过夜。冷却后，用水稀释反应混合物，用 EA 萃取。用水和盐水洗涤有机相，用 Na_2SO_4 干燥，浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到无色油状的标题化合物 (5.4 克，20.10 毫摩尔，产率 66.1％)。LCMS:rt ＝ 3.52 分钟，[M+H$^+$] ＝ 269。

[0762] D180 5- 氯 -1,3- 二氟 -2-(4- 乙烯基苯氧基）苯

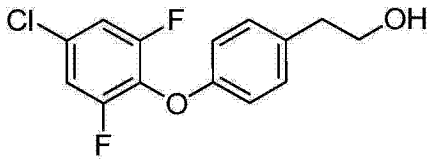
[0763]



[0764] 向搅拌的甲基三苯基溴化鏻 (8.7 克，24.35 毫摩尔）和 KO^{t}Bu(3.4 克，30.3 毫摩尔）在干燥 THF(20 毫升）中的悬浮液（在氮气下、在室温搅拌 1 小时）中加入 4-(4- 氯 -2,6- 二氟苯氧基）苯甲醛 (5.4 克，20.10 毫摩尔）在 THF(8 毫升）中的溶液。在室温搅拌混合物过夜，用水淬灭。用 DCM 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (2.6 克，9.75 毫摩尔，产率 48.5％)。LCMS:rt ＝ 4.06 分钟，[M+H$^+$] ＝ 267。

[0765] D181 2-(4-(4- 氯 -2,6- 二氟苯氧基）苯基）乙醇

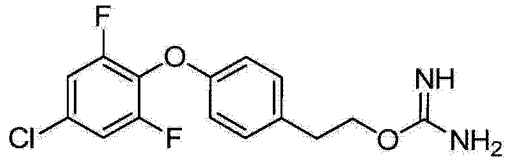
[0766]



[0767] 在 0℃，向 5- 氯 -1,3- 二氟 -2-(4- 乙烯基苯氧基）苯 (2.6 克，9.75 毫摩尔）在干燥 THF(10 毫升）中的溶液中加入 9-BBN(39.0 毫升，19.50 毫摩尔）。在室温搅拌混合物过夜。然后加入 NaOH 水溶液 (7.0 毫升，21.00 毫摩尔）和 30％ H_2O_2(2.0 毫升，19.58 毫摩尔）。在 50℃加热反应混合物 4 小时。然后在减压下除去 THF，用 EA 稀释残留物。用水和盐水洗涤有机层，用无水 Na_2SO_4 干燥，浓缩，通过快速色谱法进行纯化，得到白色油状的标题化合物 (1.6 克，5.62 毫摩尔，产率 57.6％)。

[0768] D182 4-(4- 氯 -2,6- 二氟苯氧基）苯乙基氧基甲脒

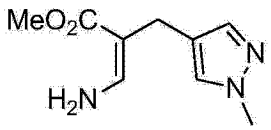
[0769]



[0770] 在 0℃，在氮气下向 2-(4-(4- 氯 -2,6- 二氟苯氧基）苯基）乙醇 (1.6 克，5.62 毫摩尔）和氰胺 (0.600 克，14.27 毫摩尔）在干燥 THF(10 毫升）中的溶液中加入三氟甲磺酸 (1.3 毫升，14.64 毫摩尔）。在室温搅拌混合物 2 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (1.74 克，3.65 毫摩尔，产率 64.9％)。LCMS:rt ＝ 2.66 分钟，[M+H$^+$] ＝ 327。

[0771] D183:(Z)-3- 氨基 -2-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基）丙烯酸甲酯

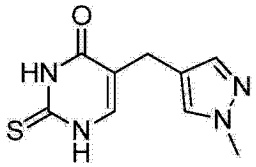
[0772]



[0773] 在氩气下，在两小时内，向搅拌的 KO^{t}Bu(31.2 克，278 毫摩尔）在干燥 THF(160 毫升）中的冰冷悬浮液中逐滴加入 3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）丙酸甲酯 (18.7 克，111 毫摩尔）和甲酸甲酯 (14.02 克，233 毫摩尔）在干燥 THF(20 毫升）中的溶液。然后使混合物升温至室温，继续搅拌 16 小时。真空蒸发溶剂，将残留物溶解在水 (50 毫升）中，用 EA 洗涤两次后，用 1M HCl 将水相中和至 pH 为 5，收集沉淀物。再用 EA 萃取滤液两次，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空浓缩，得到另一批固体产物，合并固体，得到白色固体的标题化合物 (9.1 克，44.3 毫摩尔，产率 39.8％）。LCMS:rt ＝ 1.05 分钟，[M+H$^+$] ＝ 197。

[0774] D184:5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

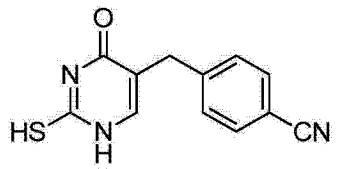
[0775]



[0776] 在氩气下，向搅拌的叔丁醇钾 (8.41 克，74.9 毫摩尔）在干燥 THF(150 毫升）中的冰冷溶液中逐滴加入 3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）丙酸甲酯 (4.2 克，24.97 毫摩尔）和甲酸甲酯 (4.50 克，74.9 毫摩尔）在 THF(150 毫升）中的溶液。然后使混合物升温至室温，并继续搅拌过夜。除去溶剂后，加入硫脲 (1.901 克，24.97 毫摩尔）和甲醇 (100 毫升）。在 50℃加热混合物过夜。除去溶剂后，加入水 (10 毫升），用 HCl 酸化至 pH 3。在冰浴中搅拌混合物 1 小时。过滤，然后在 50℃真空干燥过夜，得到标题化合物 (2.8 克，12.60 毫摩尔，产率 50.4％）。LCMS:rt ＝ 0.99 分钟，[M+H$^+$] ＝ 223。

[0777] D185:4-[(4- 氧代 -2- 硫代 -1,2,3,4- 四氢 -5- 嘧啶基）甲基] 苯甲腈

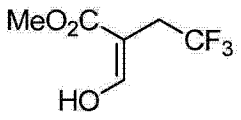
[0778]



[0779] 在氩气下，向 3-(4- 氰基苯基)-2- 甲酰基丙酸乙酯 (1.3 克，5.62 毫摩尔）在乙醇 (60 毫升）中的溶液中加入硫脲 (1.712 克，22.49 毫摩尔）。在 90℃加热混合物 3 小时。除去溶剂后，将残留物溶解在水 (80 毫升）中，用乙醚洗涤两次。用乙酸将水溶液酸化至 pH 4 ～ 5，通过过滤收集得到的沉淀物，用水洗涤，直到洗涤水成中性，得到标题化合物 (0.95 克，3.90 毫摩尔，产率 69.5％）。LCMS:rt ＝ 1.86 分钟，[M+H$^+$] ＝ 224。

[0780] D186:(Z)-4,4,4- 三氟 -2-(羟基亚甲基) 丁酸甲酯

[0781]

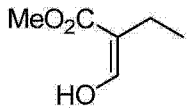


[0782] 在 0℃，向 NaH(0.512 克，12.81 毫摩尔）在 DME(15 毫升）中的悬浮液中逐滴加

入 4,4,4- 三氟丁酸甲酯 (1 克,6.41 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (0.594 毫升,9.61 毫摩尔) 在 DME(10 毫升) 中的溶液。在室温搅拌混合物过夜。除去溶剂后,用水 (50 毫升) 稀释残留物,用乙醚萃取一次,用 AcOH 中和至 pH<7。分离水相,用 EA 萃取两次。用硫酸钠干燥合并的有机相,过滤,浓缩,得到标题化合物 (0.875 克,4.75 毫摩尔,产率 74.2%)。LCMS:rt = 2.23 分钟,[M+H+] = 185。

[0783] D187:(Z)-2-(羟基亚甲基) 丁酸甲酯

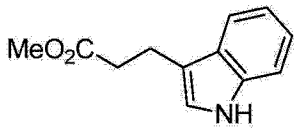
[0784]



[0785] 在氮气下,在 0℃,向 NaH(7.99 克,200 毫摩尔) 在 DME(100 毫升) 中的悬浮液中加入丁酸甲酯 (5.1 克,49.9 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (17.99 克,300 毫摩尔) 在 DME(100 毫升) 中的混合物。在室温搅拌混合物过夜,然后用塞力特硅藻土填料过滤。向滤液中加入乙醚 (200 毫升),静置悬浮液 4 小时。通过过滤收集固体,用乙醚洗涤,真空干燥,得到标题化合物 (3 克,23.05 毫摩尔)。LCMS:rt = 1.108 分钟,[M+H+] = 130。

[0786] D188:1- 吲哚 -3- 丙酸甲酯

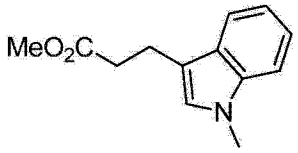
[0787]



[0788] 在 130℃加热吲哚 -3- 丙酸 (6.0 克,31.7 毫摩尔)、碳酸钾 (1.5 克,10.85 毫摩尔) 和碳酸二甲酯 (8.0 毫升,95 毫摩尔) 在 DMF(60 毫升) 中的混合物 5 小时。冷却至室温后,用水稀释混合物,用叔丁基甲基醚萃取。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (5.77 克,25.6 毫摩尔,产率 81%)。LCMS:rt = 2.80 分钟,[M+H+] = 204。

[0789] D189:1- 甲基吲哚 -3- 丙酸甲酯

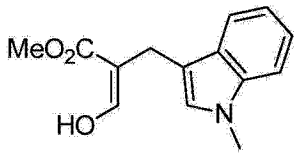
[0790]



[0791] 在 0℃,向 1- 吲哚 -3- 丙酸甲酯 (500 毫克,2.460 毫摩尔) 在干燥 DMF(10 毫升) 中的溶液中加入 NaH(200 毫克,5.00 毫摩尔)。15 分钟后,逐滴加入碘甲烷 (0.30 毫升,4.80 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 1 小时。用水 (50 毫升) 淬灭后,用 EA(50 毫升 ×3) 萃取混合物。用硫酸钠干燥有机相,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (480 毫克,1.988 毫摩尔,产率 81%)。LCMS:rt = 3.29 分钟,[M+H+] = 218。

[0792] D190:(2Z)-3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯

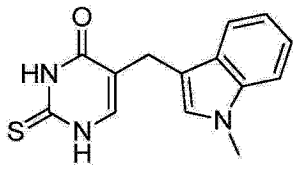
[0793]



[0794] 向 1- 甲基吲哚 -3- 丙酸甲酯 (700 毫克,3.22 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (0.397 毫升,6.44 毫摩尔) 在 THF(20 毫升) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (723 毫克,6.44 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 1 小时。真空浓缩,得到标题化合物。LCMS:rt = 2.81 分钟,[M+H+] = 246。

[0795] D191:5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

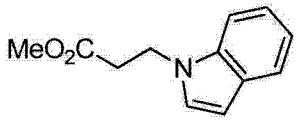
[0796]



[0797] 向 (2Z)-3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯 (0.790 克,3.22 毫摩尔) 在甲醇 (10 毫升) 中的溶液中加入硫脲 (0.25 克,3.28 毫摩尔)。在 50℃加热混合物 6 小时。冷却至室温后,通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (200 毫克,0.590 毫摩尔,产率 18.31%)。LCMS:rt = 2.36 分钟,[M+H+] = 272。

[0798] D192:3-(1H- 吲哚 -1- 基) 丙酸甲酯

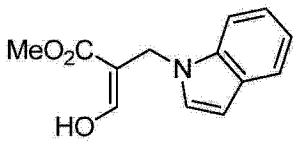
[0799]



[0800] 向吲哚 (1.20 克,10.24 毫摩尔) 和丙烯酸甲酯 (1.384 毫升,15.37 毫摩尔) 在 MeCN(20 毫升) 中的溶液中加入 DBU(0.772 毫升,5.12 毫摩尔)。在 50℃加热混合物过夜。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (1.0 克,4.43 毫摩尔,纯度 90% , 产率 43.2%)。LCMS:rt = 3.04 分钟,[M+H+] = 204。

[0801] D193:(2Z)-3- 羟基 -2-(1H- 吲哚 -1- 基甲基)-2- 丙烯酸甲酯

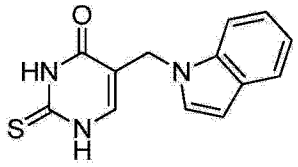
[0802]



[0803] 在 30 分钟内,向叔丁醇钾 (1.0 克,8.91 毫摩尔) 在干燥 THF(10 毫升) 中的悬浮液中逐滴加入甲酸甲酯 (1.0 毫升,16.22 毫摩尔) 和 3-(1H- 吲哚 -1- 基) 丙酸甲酯 (1.0 克,4.92 毫摩尔) 在干燥 THF 中的溶液。在室温搅拌混合物 1 小时。真空浓缩,得到粗制标题化合物 (1.3g)。LCMS:rt = 2.59 分钟,[M+H+] = 232。

[0804] D194:5-(1H- 吲哚 -1- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

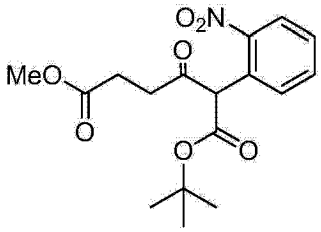
[0805]



[0806] 一次性向 (2Z)-3- 羟基 -2-(1H- 吲哚 -1- 基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (1.138 克,4.92 毫摩尔) 在 MeOH(20 毫升) 中的溶液中加入硫脲 (1.0 克,13.14 毫摩尔)。在 50℃加热混合物过夜。通过反相快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (0.93 克,3.47 毫摩尔,产率 70.5%)。LCMS:rt = 2.28 分钟,[M+H$^+$] = 258。

[0807] D195:1-(1,1- 二甲基乙基)6- 甲基 2-(2- 硝基苯基)-3- 氧代己二酸二酯

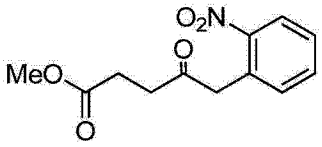
[0808]



[0809] 向 NaH(2.3 克,57.5 毫摩尔) 在 DMF(50 毫升) 中的悬浮液中加入 2- 氟 -1- 硝基苯 (4.04 克,28.7 毫摩尔) 和 1-(1,1- 二甲基乙基)6- 甲基 3- 氧代己二酸二酯 (6.6 克,28.7 毫摩尔)。在 60℃加热混合物 12 小时。冷却至室温后,用 NH_4Cl 水溶液淬灭混合物,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥合并的有机相,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (6.0 克,产率 45.3%)。LCMS:rt = 4.15 分钟,[M+H$^+$] = 350。

[0810] D196:5-(2- 硝基苯基)-4- 氧代戊酸甲酯

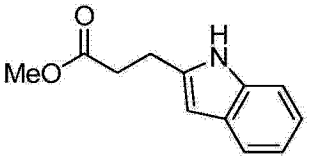
[0811]



[0812] 向 1-(1,1- 二甲基乙基)6- 甲基 2-(2- 硝基苯基)-3- 氧代己二酸二酯 (6.0 克,17.08 毫摩尔) 在 DCM(60 毫升) 中的溶液中加入三氟乙酸 (22 毫升,286 毫摩尔) 和三乙基硅烷 (8 毫升,50.1 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 2 小时。真空浓缩,得到标题化合物 (8.7 克,17.08 毫摩尔,产率 99%)。LCMS:rt = 2.55 分钟,[M+H$^+$] = 252。

[0813] D197:3-(1H- 吲哚 -2- 基) 丙酸甲酯

[0814]

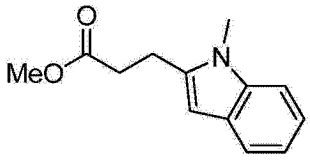


[0815] 将 5-(2- 硝基苯基)-4- 氧代戊酸甲酯 (4.29 克,17.08 毫摩尔) 和铁粉 (6.0 克,107 毫摩尔) 在 AcOH(75 毫升) 中的混合物加热回流 3 小时。减压下浓缩粗制混合物,用乙酸乙酯稀释。用 NaOH 溶液、盐水洗涤有机溶液,用硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。通过快速色谱法进行纯化,得到标题化合物 (3.1 克,14.49 毫摩尔,产率 85%)。LCMS:rt = 2.86 分

钟，[M+H$^+$] ＝ 204。

[0816] D198:3-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 丙酸甲酯

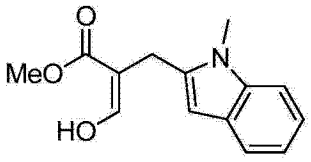
[0817]



[0818] 在 0℃，向 3-(1H- 吲哚 -2- 基) 丙酸甲酯 (800 毫克，3.94 毫摩尔) 在干燥 DMF(10 毫升) 中的溶液中加入 NaH(300 毫克，7.50 毫摩尔)。15 分钟后，逐滴加入 MeI(0.40 毫升，6.40 毫摩尔)。在室温搅拌混合物 1 小时。用水 (50 毫升) 终止反应，用 EA(50 毫升 ×3) 萃取。用硫酸钠干燥合并的有机相，过滤，并浓缩。通过快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (332 毫克，1.299 毫摩尔，纯度 85％，产率 33％)。LCMS:rt ＝ 3.17 分钟，[M+H$^+$] ＝ 218。

[0819] D199:3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯

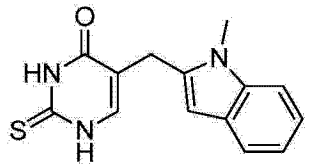
[0820]



[0821] 在 15 分钟内，向叔丁醇钾 (300 毫克，2.67 毫摩尔) 在干燥 THF(5 毫升) 中的悬浮液中逐滴加入 3-(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 丙酸甲酯 (322 毫克，1.482 毫摩尔) 和甲酸甲酯 (0.30 毫升，4.87 毫摩尔) 在干燥 THF(5 毫升) 中的溶液。在室温搅拌混合物 1 小时。真空浓缩，得到标题化合物 (400 毫克，0.522 毫摩尔，产率 35.2％)。LCMS:rt ＝ 2.82 分钟，[M+H$^+$] ＝ 246。

[0822] D200:5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮

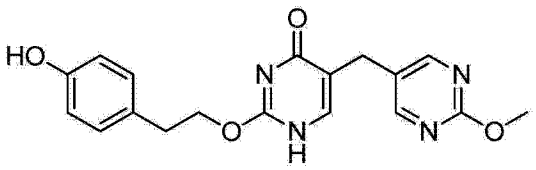
[0823]



[0824] 向 3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯 (0.363 克，1.482 毫摩尔) 在 MeOH(5 毫升) 中的溶液中加入硫脲 (0.30 克，3.94 毫摩尔)。在 50℃加热混合物 6 小时。通过 MDAP 纯化，得到标题化合物 (240 毫克，0.840 毫摩尔，产率 56.7％)。LCMS:rt ＝ 2.40 分钟，[M+H$^+$] ＝ 272。

[0825] D201:2-(4- 羟基苯乙氧基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

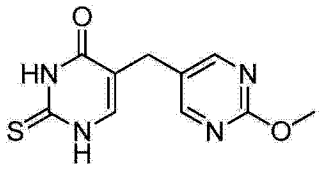
[0826]



[0827] 向 4- 羟基苯乙基氧基甲脒，三氟乙酸盐 (255 毫克，0.867 毫摩尔)、(Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (214 毫克，0.953 毫摩尔) 在 1,4- 二噁烷 (5 毫升) 中的溶液中加入 K_2CO_3(264 毫克，1.907 毫摩尔)。在 100℃在微波条件下加热混合物 1.5 小时。通过反相快速色谱法进行纯化，得到标题化合物 (233 毫克，0.658 毫摩尔，产率 76％)。

[0828] D202:5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢嘧啶 -4(1H)- 酮

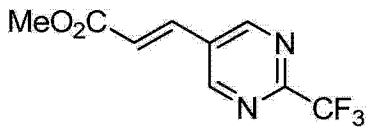
[0829]



[0830] 在 83℃加热 (Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (10 克，42.0 毫摩尔) 和硫脲 (6.39 克，84 毫摩尔) 在异丙醇 (200 毫升) 中的混合物过夜。除去溶剂后，将残留物溶于水中，用乙醚洗涤两次，用 AcOH 酸化至 pH ＝ 4.5。过滤得到的固体，真空浓缩，得到黄色固体的标题化合物 (4.4 克，16.70 毫摩尔，产率 39.8％)。LCMS:rt ＝ 1.31 分钟，[M+H$^+$] ＝ 251。

[0831] D203:(2E)-3-[2-(三氟甲基)-5- 嘧啶基]-2- 丙烯酸甲酯

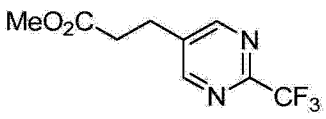
[0832]



[0833] 在 130℃在氩气下加热 5- 溴 -2-(三氟甲基) 嘧啶 (900 毫克，3.97 毫摩尔)、2- 丙烯酸甲酯 (0.533 毫升，5.95 毫摩尔)、$Pd(OAc)_2$(44.5 毫克，0.198 毫摩尔)、三邻甲苯基膦 (241 毫克，0.793 毫摩尔) 和 TEA(1.105 毫升，7.93 毫摩尔) 在 DMF(6 毫升) 中的混合物 1 小时。冷却至室温后，向反应混合物中加入水 (40 毫升)，用 EA(3x50 毫升) 萃取。用盐水洗涤有机相，用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸发，得到黄色固体的标题化合物 (900 毫克，3.88 毫摩尔，产率 98％)。LCMS:rt ＝ 2.67 分钟，[M+H$^+$] ＝ 233。

[0834] D204:3-[2-(三氟甲基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯

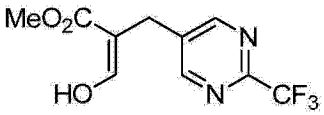
[0835]



[0836] 在氢气下，在室温搅拌 (2E)-3-[2-(三氟甲基)-5- 嘧啶基]-2- 丙烯酸甲酯 (870 毫克，3.75 毫摩尔) 和 Pd/C(39.9 毫克，0.375 毫摩尔) 在甲醇 (4 毫升) 中的混合物 1 小时。冷却后，通过硅胶过滤混合物。浓缩滤液，得到标题化合物 (577 毫克，2.47 毫摩尔，产率 65.8％)。LCMS:rt ＝ 2.47 分钟，[M+H$^+$] ＝ 235。

[0837] D205:(2Z)-3- 羟基 -2-{[2-(三氟甲基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 丙烯酸甲酯

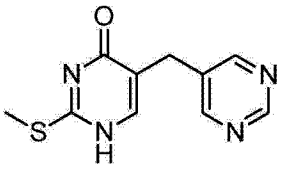
[0838]



[0839] 在0℃，向NaH(360毫克，9.00毫摩尔）在DME(20毫升）中的溶液中加入甲酸甲酯(0.254毫升，4.10毫摩尔）和3-[2-（三氟甲基）-5-嘧啶基]丙酸甲酯(800毫克，3.42毫摩尔）在DME(20毫升）中的溶液。在室温搅拌混合物过夜，用MeOH淬灭。通过反相快速色谱法进行纯化，得到黄色固体的标题化合物(730毫克，2.78毫摩尔，产率82%）。LCMS:rt＝2.03分钟，[M+H$^+$]＝263。

[0840] D206:2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮

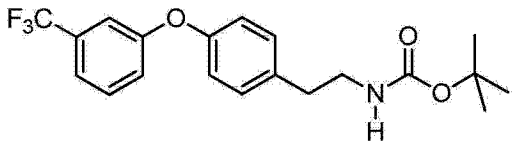
[0841]



[0842] 在室温，向搅拌的乙醇钠(157.7毫克，2.32毫摩尔，2当量）在EtOH(5.2毫升）中的溶液中加入5-嘧啶-5-基甲基-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮(270毫克，1.22毫摩尔，1当量）。30分钟后，用碘甲烷(190.7微升，3.05毫摩尔，2.5当量）处理反应混合物，并在室温搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂，加入水(1毫升）。用1N HCl调节pH至～4，形成沉淀，得到2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮(196毫克，产率＝62.4%，纯度＝91%）。[M+H]$^+$＝235.28。^{1}H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.45(s,3H),3.62(s,2H),3.50(s,2H),7.89(s,1H),8.69(s,2H),9.00(s,1H)。

[0843] D207:{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

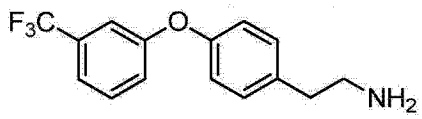
[0844]



[0845] 在环境温度下，在充有干燥空气的深色烧瓶中，向搅拌的3-（三氟甲基）苯基硼酸(2.4克，12.643毫摩尔，2当量）和[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(1.5克，6.321毫摩尔，1当量）在干燥DCM(68.7毫升）中的溶液中加入4 Å分子筛。用连接的干燥管搅拌反应混合物10分钟。加入乙酸酮(II)(1.16克，6.385毫摩尔，1.01当量）、TEA(4.4毫升，31.609毫摩尔，5当量）和吡啶(2.55毫升，31.609毫摩尔，5当量），在环境温度下搅拌反应混合物过夜。用50毫升的Et_2O稀释反应混合物，用塞力特硅藻土过滤，用0.5M HCl洗涤。用无水Na_2SO_4干燥有机层，过滤，蒸发，得到粗制产物。通过Biotage SP-1Snap Si 50克纯化粗制产物;40mil/min;EtOAc的Cy梯度溶液:3%，1.5CV;3-25%，12CV;25-40%，8CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(710毫克，产率＝22.4%，纯度＝76%）。[M+H]$^+$＝382.40。^{1}H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 1.43(s,9H),2.77(t,J＝7.0Hz,2H),3.37(q,J＝6.5Hz,2H),4.58(br.s.,1H),6.92-6.97(m,1H),7.06-7.22(m,5H),7.28-7.33(m,1H),7.34-7.45(m,1H)。

[0846] D208:2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺

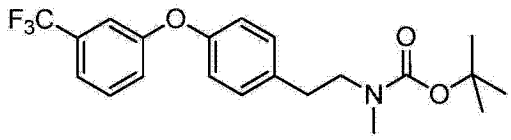
[0847]



[0848] 在氩气氛下将{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(354毫克,0.928毫摩尔,1当量)溶于干燥DCM(3毫升)中,并加入TFA(355微升,5当量)。搅拌反应混合物5小时。向反应混合物中加入另外的DCM(15毫升),用饱和$NaHCO_3$(3x15毫升)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤,蒸发,得到产物2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(206毫克,产率=64.7%,纯度=65%)。$[M+H]^+$=282.28。^{1}HNMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 2.76-2.80(m,2H),2.93-3.04(m,2H),6.92-6.98(m,2H),7.02-7.35(m,5H),7.37-7.45(m,1H)。

[0849] D209:甲基-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

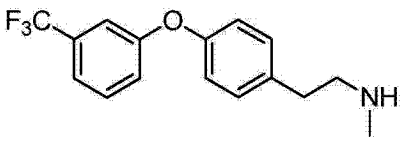
[0850]



[0851] 将{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(333毫克,0.873毫摩尔,1当量)溶于干燥THF(4.5毫升)中,并加入NaH,60%(101毫克,2.53毫摩尔,2.9当量)。30分钟后,用碘甲烷(545微升,8.73毫摩尔,10当量)处理反应混合物,并搅拌过夜。过夜后,通过缓慢添加水来淬灭过量的NaH,用盐水(30毫升)稀释,用Et_2O(3x20毫升)萃取。用无水Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤,蒸发,得到产物甲基-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(306毫克,产率=78%,纯度=88%)。$[M+H]^+$=396.43。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 1.43(s,9H),2.74-2.93(m,5H),3.44(t,J=8.53Hz,2H),6.92-6.99(m,2H),7.09-7.24(m,4H),7.29-7.35(m,1H),7.37-7.45(m,1H)。

[0852] D210:甲基-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-胺

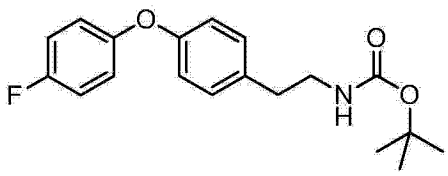
[0853]



[0854] 在氩气氛下,将甲基-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(300毫克,0.759毫摩尔,1当量)溶于干燥DCM(3毫升)中,并加入TFA(290.6微升,5当量)。搅拌反应混合物过夜。向反应混合物中加入另外的DCM(15毫升),用饱和$NaHCO_3$(3x15毫升)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层,过滤,蒸发,得到产物甲基-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-胺(211.5毫克,产率=82.1%,纯度=87%)。$[M+H]^+$=296.31。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 2.44(s,3H),2.74-2.89(m,4H),6.90-6.98(m,2H),7.09-7.22(m,4H),7.27-7.33(m,1H),7.35-7.45(m,1H)。

[0855] D211:{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

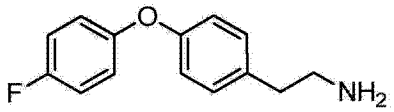
[0856]



[0857] 使用注射器隔膜(syringe septa)技术在干燥空气下进行整个反应。在环境温度下,在充有干燥空气的火焰干燥瓶中,向搅拌的对-4-氟苯硼酸(0.025毫摩尔,1当量)和[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(0.051摩尔,2当量)在干燥DCM(275毫升)中的溶液中加入4 Å分子筛。搅拌反应物15分钟。之后,连续加入乙酸酮(II)(0.033摩尔,1.3当量)、三乙胺(0.126摩尔,5当量)和吡啶(0.126摩尔,5当量),搅拌反应混合物50小时。用0.5M HCl(4x250毫升)、水(3x150毫升)和盐水(1x150毫升)顺序洗涤反应混合物。合并有机层,用$Na_2SO_4/MgSO_4$干燥,过滤并蒸发。在Biotage SP1Snap Si 100上纯化粗制产物;40毫升/min,EtOAc的环己烷梯度溶液:0-30%,25CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(0.014摩尔,产率=54%,纯度=89%)。$[M+H]^+$=276.26。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ/ppm 1.42(s,9H),2.69-2.80(m,2H),3.27-3.40(m,2H),4.37-4.64(m,1H),6.84-7.04(m,5H),7.09-7.15(m,2H),7.22-7.26(m,1H)。

[0858] D212:2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙胺

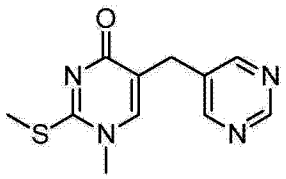
[0859]



[0860] 使用注射器隔膜技术,在氩气氛下进行整个反应。将({2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(3.018毫摩尔,1当量)溶于二氯甲烷(10毫升)中,在0℃搅拌5分钟。加入TFA(15.088毫摩尔,5当量),继续搅拌过夜。用50毫升$NaHCO_3$(饱和)稀释反应混合物,随后用DCM(3x20毫升)萃取。合并有机层,真空蒸发,得到2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙胺(3.027毫摩尔,产率=94%,纯度=94%)。$[M+H]^+$=265.25。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ/ppm 2.86(s,2H),3.09(s,2H),7.01(d,J=8.7Hz,5H),7.24(s,2H),7.37(s,1H)。

[0861] D213:1-甲基-2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮

[0862]

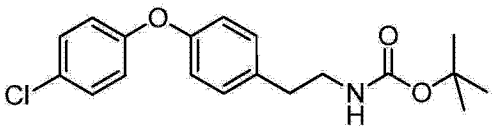


[0863] 将2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮(50毫克,0.213毫摩尔,1当量)溶于干燥THF(0.7毫升)中,加入60% NaH(24.7毫克,0.618毫摩尔,2.9当量)。30分钟后,用碘甲烷(133微升,2.13毫摩尔,10当量)处理反应混合物,并搅拌过夜。过夜后,通过缓慢加入水淬灭过量的NaH,用盐水(30毫升)稀释,用Et_2O(3x20毫升)萃取。用

无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，过滤，蒸发，得到粗制残留物。通过 Biotage SP-1Snap Si 10 克纯化粗制残留物；15 毫升 /min，MeOH 的 DCM 梯度溶液：1%，1CV；然后 1-5%，20CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物 1- 甲基 -2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (25.5 毫克，产率＝ 47.4%，纯度＝ 98%)。$[M+H]^+$＝ 249.31。^1H NMR(300MHz；DMSO-d6) δ /ppm 2.49(s,3H),3.53(s,3H),3.58(s,2H),7.80(s,1H),8.72(s,2H),9.03(s,1H)。

[0864] D214:{2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯

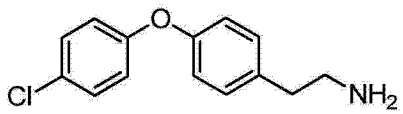
[0865]



[0866] 将 4- 氯苯硼酸 (2.05 当量，2.05 克)、N-boc 酪胺 (1 当量，6.55 毫摩尔，1.60 克)、乙酸酮 (II)(1.01 当量，1.20 克) 和吡啶 (5 当量，2.64 毫升) 溶于 70 毫升的干燥 DCM 中。向该溶液中加入 4Å 分子筛 (3 克)，在室温搅拌得到的混合物 24 小时。然后用塞力特硅藻土填料过滤反应混合物，用 150 毫升的乙醚稀释，随后用 150 毫升的 0.5N HCl 水溶液、150 毫升水和 150 毫升盐水洗涤。干燥有机相，蒸发溶剂，通过色谱法在 BIOTAGE SP1 纯化装置上纯化得到的粗产物，该装置使用 50 克正相二氧化硅 SNAP 柱和环己烷 /EtOAc 溶剂体系 (5-30% EtOAc 梯度溶液，20 倍柱体积)。从适当组成的收集级分中蒸发溶剂，得到 {2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (1.7 克，产率＝ 68.14%，纯度＝ 94%)。MS:$[M-H]^-$＝ 346.13。^1H NMR(300MHz；$CDCl_3$) δ /ppm 1.42(s,9H),2.75(t,J＝ 7.0Hz,2H),3.35(m,2H),6.87-6.95(m,4H),7.14(d,J ＝ 8.45Hz,2H),7.22-7.28(m,2H)。

[0867] D215:2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺

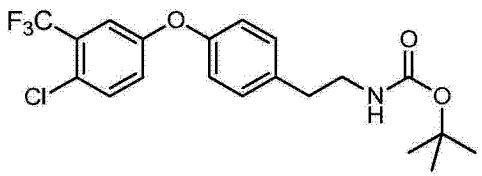
[0868]



[0869] 在氩气氛下，将 {2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (600 毫克，1.72 毫摩尔，1 当量) 和 TFA(658 微升) 溶于 50 毫升的干燥 DCM 中。将混合物在室温搅拌 60 小时。蒸发溶剂，将得到的粗产物溶于 10 毫升的 MeOH 中，使用 20 克 SCX 柱进行纯化。使用 1N NH_3/ 乙醇溶液，从柱上冲洗游离碱。蒸发溶剂，获得黄色油状的 2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (404 毫克，产率＝ 90.8%，纯度＝ 96%)。MS:$[M+H]^+$＝ 248.21。^1H NMR(300MHz；$CDCl_3$) δ /ppm 1.22(s,2H),2.71(t,J＝ 6.62Hz,2H),2.95(t,J＝ 6.62Hz,2H),6.85-6.96(m,4H),7.16(d,J ＝ 7.60Hz,2H),7.25(d,J ＝ 7.60Hz,2H)。

[0870] D216:{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯

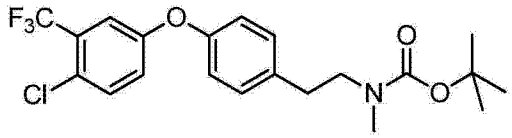
[0871]



[0872] 使用注射器隔膜技术，在干燥空气下进行整个反应。在环境温度下，向充有干燥空气的火焰干燥烧瓶中，将4 Å分子筛加入到搅拌的4-氯-3-(三氟甲基)苯基硼酸(5.00克，0.022毫摩尔)和[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(2.64克，0.051摩尔，2当量)在干燥DCM(120毫升)中的溶液中。搅拌反应混合物15分钟。之后，顺序加入乙酸铜(II)(5.33克，0.010摩尔，1.3当量)、三乙胺(7.34毫升，0.052摩尔，5当量)和吡啶(4.25毫升，0.052摩尔，5当量)，搅拌反应混合物50小时。用0.5M HCl(4x250毫升)、水(3x150毫升)和盐水(1x150毫升)顺序洗涤反应混合物。合并有机层，用Na_2SO_4/$MgSO_4$干燥，过滤，并蒸发。在Biotage SP1Snap Si 100上纯化粗制产物；40毫升/min，EtOAc的环己烷梯度溶液：0-30%，25CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(2.21克，产率=24%，纯度=82%)。$[M+H]^+$=416.84$[M+H-56]^+$=360.27。^1H NMR(300MHz；$CDCl_3$) δ/ppm 1.50(s,9H),2.85(t,J = 6.97Hz,2H),3.38-3.48(m,2H),4.63(br.S.,1H),7.01(d,J=8.57Hz,2H),7.11(dd,J=8.77,J=2.79Hz,1H),7.25(d,J=8.57Hz,2H),7.36(d,J=2.79Hz,1H),7.47(d,J=8.77Hz,1H)。

[0873] D217:{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁基酯

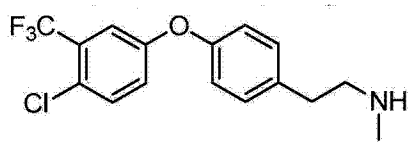
[0874]



[0875] 将{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(1.1克，2.64毫摩尔，1当量)溶于干燥THF(18毫升)中，加入60% NaH(316毫克，7.92毫摩尔，3当量)。30分钟后，用碘甲烷(1.65毫升，2.64毫摩尔，10当量)处理反应混合物，搅拌3.5小时。通过缓慢加入水淬灭过量的NaH，用盐水(40毫升)稀释，用Et_2O(3x40毫升)萃取。用无水Na_2SO_4干燥合并的有机层，过滤，并蒸发，不经进一步纯化得到产物{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁基酯(1.08克，产率=56.1%，纯度=59%)。$[M+H]^+$=430.87。^1H NMR(300MHz；$CDCl_3$) δ/ppm 1.38-1.48(s,9H),2.74-2.90(m,4H),3.38-3.50(m,2H),6.93-7.08(m,3H),7.15-7.31(m,3H),7.41(t,J=8.43Hz,1H)。

[0876] D218:{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-甲基-胺

[0877]

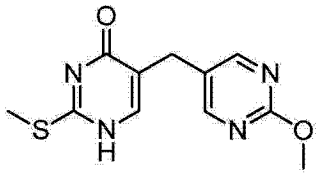


[0878] 在氩气氛下，将{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(1.08克，2.51毫摩尔，1当量)溶于干燥DCM(10毫升)中，加入TFA(961微升，5当量)。搅拌反应混合物过夜。向反应混合物中加入另外的DCM(15毫升)，用饱和$NaHCO_3$(3x15毫升)和盐水萃取。用无水Na_2SO_4干燥有机层，过滤，蒸发，得到粗制产物。通过Biotage

SP-1 Snap Si 25 克纯化粗制产物；25 毫升 /min；UV 波长（收集：254nm；监测：290nm），MeOH 的 DCM 梯度溶液：2%，1.5CV；2 - 10%，20CV。合并合适的级分，产物为 2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (501 毫克，产率＝ 58.1%，纯度 96%）。$[M+H]^+$＝ 330.75。^1H NMR(300MHz；$CDCl_3$) δ /ppm 2.47(s,3H),2.78-2.92(m,4H),6.91-7.10(m,3H),7.19-7.33(m,3H),7.41(d,J ＝ 8.99Hz,1H)。

[0879] D219:5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

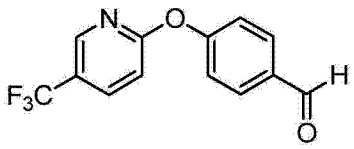
[0880]



[0881] 在室温，向搅拌的乙醇钠 (1.358 毫摩尔，2 当量）在 EtOH(3 毫升）中的溶液中加入 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.679 毫摩尔，1 当量）。30 分钟后，用碘甲烷 (1.358 毫摩尔，2 当量）处理反应混合物，在室温搅拌过夜。蒸发溶剂，在 Biotage SP1Snap Si 10 上纯化粗制产物；15 毫升 /min，EtOAc 的环已烷梯度溶液：0-10%，30CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.568 毫摩尔，产率＝ 83%，纯度＝ 46%）。$[M+H]^+$＝ 265.25。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ /ppm 2.39(s,1H),3.82-3.87(m,3H),7.75(s,1H),8.47(s,2H)。

[0882] D220:4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲醛

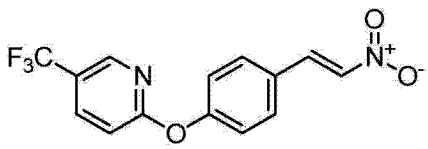
[0883]



[0884] 将 4- 羟基苯甲醛 (4.094 毫摩尔，1 当量）、2- 溴 -5-（三氟甲基）吡啶 (4.094 毫摩尔，1 当量）和碳酸钾 (6.142 毫摩尔，1.5 当量）悬浮在 N,N- 二甲基甲酰胺 (15 毫升）中。在 130℃，用微波 Biotage Initiator 照射反应混合物 30 分钟。用 EtOAc(15 毫升）稀释反应混合物，随后用水 (3x15 毫升）萃取。合并有机层，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，得到 4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲醛 (3.443 毫摩尔，产率＝ 84%，纯度＝ 94%）。$[M+H]^+$＝ 268.25。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ /ppm 7.33-7.38(m,1H),7.43(d,J ＝ 8.5Hz,2H),7.99(d,J ＝ 8.7Hz,2H),8.26-8.33(m,1H),8.57-8.62(m,1H)。

[0885] D221:2-[4-(2- 硝基 - 乙烯基)- 苯氧基]-5- 三氟甲基 - 吡啶

[0886]

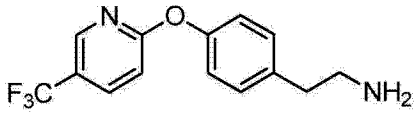


[0887] 在氩气下用注射器隔膜技术进行整个反应。将 4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲醛 (2.170 毫摩尔，1 当量）和乙酸铵 (1.736 毫摩尔，0.8 当量）溶解在硝基甲烷 (3 毫升）中，在 95℃搅拌反应混合物过夜。真空除去挥发物，残留物在 DCM 和水之间分配。

合并有机层，用盐水洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸发，得到 2-[4-(2- 硝基 - 乙烯基)- 苯氧基]-5- 三氟甲基 - 吡啶 (1.225 毫摩尔，产率＝ 56％，纯度＝ 95％)。$[M+H]^+$＝ 311.23。^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ /ppm 7.27-7.36(m, 3H), 7.91-7.98(m, 2H), 8.24-8.30(m, 1H), 8.55-8.62(m, 1H)。

[0888] D222:2-[4-[5- 三氟甲基 - 吡啶 -2 基氧基) 苯基]- 乙胺

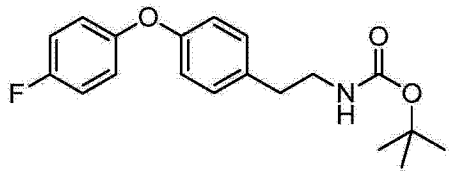
[0889]



[0890] 使用注射器隔膜技术在氩气氛下进行整个反应。向搅拌的 $LiAlH_4$(3.062 毫摩尔，2.5 当量) 在干燥四氢呋喃 (20 毫升) 中的悬浮液中逐滴加入溶于干燥四氢呋喃 (10 毫升) 中的 2-[4-(2- 硝基 - 乙烯基)- 苯氧基]-5- 三氟甲基 - 吡啶 (1.225 毫摩尔，1 当量)。在室温搅拌反应混合物 2 小时。用 0.5 毫升水淬灭反应混合物。加入塞力特硅藻土和 NaOH(3 毫升，5N)，通过塞力特硅藻土过滤混合物，用乙醚和 DCM 充分冲洗滤饼。蒸发溶剂直到干燥。在 Biotage SP1Snap Si 25 上纯化粗制产物 ;25 毫升 /min ;MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0-5％，3CV，然后 5-40％，30CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到黄色油状的所需产物 2-[4-[5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯基]- 乙胺 (0.443 毫摩尔，产率＝ 36％，纯度＝ 91％)。$[M+H]^+$＝ 283.30。^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ /ppm 2.68(d, 2H), 2.79(d, J＝ 7.5Hz, 2H), 7.06-7.13(m, 2H), 7.19(d, J ＝ 8.7Hz, 1H), 7.23-7.29(m, 2H), 8.17-8.20(m, 1H), 8.20-8.23(m, 1H), 8.51-8.57(m, 2H)。

[0891] D223:{2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯

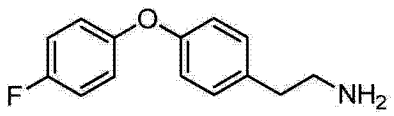
[0892]



[0893] 使用注射器隔膜技术，在氩气氛下进行整个反应。在环境温度下，在充有干燥空气的火焰干燥烧瓶中，向搅拌的对 -4- 氟苯硼酸 (0.025 毫摩尔，1 当量) 和 [2-(4- 羟基 - 苯基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁基酯 (0.051 摩尔，2 当量) 在干燥 DCM(275 毫升) 中的溶液中加入 4 Å 分子筛。搅拌反应物 15 分钟。之后，顺序加入乙酸铜 (II)(0.033 摩尔，1.3 当量)、三乙胺 (0.126 摩尔，5 当量) 和吡啶 (0.126 摩尔，5 当量)，搅拌反应物 50 小时。用 0.5M HCl(4x250 毫升)、水 (3x150 毫升) 和盐水 (1x150 毫升) 顺序洗涤反应混合物。合并有机层，用 $Na_2SO_4/MgSO_4$ 干燥，过滤，并蒸发。在 Biotage SP1 Snap Si 100 上纯化粗制产物，40 毫升 /min，EtOAc 的环己烷梯度溶液 :0-30％，25CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物 {2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (0.014 摩尔，产率＝ 54％，纯度＝ 89％)。$[M+H]^+$＝ 276.26。^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ /ppm 1.42(s, 9H), 2.69-2.80(m, 2H), 3.27-3.40(m, 2H), 4.37-4.64(m, 1H), 6.84-7.04(m, 5H), 7.09-7.15(m, 2H), 7.22-7.26(m, 1H)。

[0894] D224:2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基] 乙胺

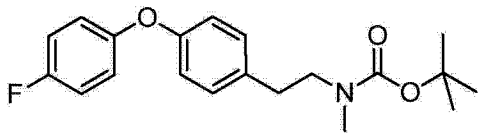
[0895]



[0896] 使用注射器隔膜技术，在氩气氛下进行整个反应。将（{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯（3.018毫摩尔，1当量）溶于二氯甲烷（10毫升）中，在0℃搅拌5分钟。加入TFA（15.088毫摩尔，5当量），继续搅拌过夜。用50毫升$NaHCO_3$（饱和）稀释反应混合物，随后用DCM（3x 20毫升）萃取。合并有机层，真空蒸发，得到2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙胺（3.027毫摩尔，产率＝94％，纯度＝94％）。$[M+H]^+$＝265.25。^1H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ/ppm 2.86（s，2H），3.09（s，2H），7.01（d，J＝8.7Hz，5H），7.24（s，2H），7.37（s，1H）。

[0897] D225：{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

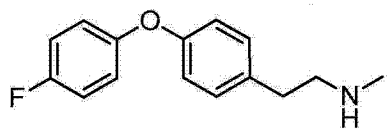
[0898]



[0899] 将{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯（3.018毫摩尔，1当量）溶于干燥THF（30毫升）中，加入NaH（3.621毫摩尔，1.2当量）。30分钟后，用碘甲烷（30.176毫摩尔，10当量）处理反应混合物，搅拌过夜。过夜后，通过缓慢加入水淬灭过量的NaH，用盐水（30毫升）稀释，用Et_2O（3x20毫升）萃取。用无水Na_2SO_4干燥合并的有机层，过滤，蒸发，不经进一步纯化得到产物{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯（1.592毫摩尔，产率＝53％，纯度＝97％）。$[M+H]^+$＝272.28。^1H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ/ppm 1.55（s，9H），7.24（m，5H），3.39（br. s.，2H），6.83-7.03（m，5H），7.06-7.17（m，2H），7.24（s，2H）。

[0900] D226：{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙基}-甲基-胺

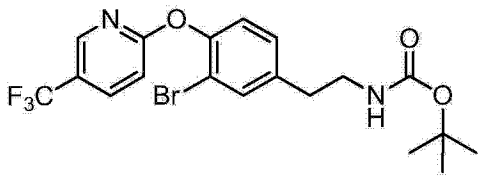
[0901]



[0902] 使用注射器隔膜技术，在氩气氛下进行整个反应。将{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁基酯（1.578毫摩尔，1当量）溶于二氯甲烷（6毫升）中，在0℃搅拌5分钟。加入TFA（15.778毫摩尔，10当量），继续搅拌50小时。用50毫升$NaHCO_3$（饱和）稀释反应混合物，随后用DCM（3x20毫升）萃取。合并有机层，并蒸发。将粗制产物置于预调整的SCX柱（5g）上。用MeOH（2x10毫升）洗涤柱子，然后用2M NH_3/MeOH洗涤以回收产物，{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙基}-甲基-胺（1.468毫摩尔，产率＝93％，纯度＝94％）。$[M+H]^+$＝246.22。^1H NMR（300MHz，$CDCl_3$）δ/ppm 2.43（s，3H），2.72-2.86（m，4H），6.84-7.03（m，5H），7.10-7.17（m，2H），7.24（s，1H）。

[0903] D227：2-[3-溴-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

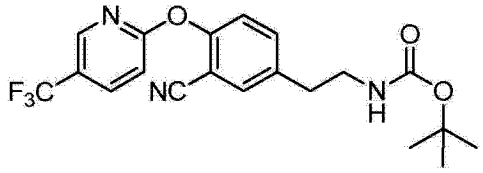
[0904]



[0905] 将 [2-(3- 溴 -4- 羟基 - 苯基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁基酯 (2.212 毫摩尔,1 当量)、2- 溴 -5-(三氟甲基)- 吡啶 (2.212 毫摩尔,1 当量) 和碳酸钾 (5.531 毫摩尔,1.5 当量) 悬浮在二甲亚砜 (25 毫升) 中。在 60℃搅拌反应混合物过夜。用水 (150 毫升) 稀释反应混合物,随后用 EtOAc(7x15 毫升) 萃取。合并有机层,用盐水洗涤、用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,蒸发,得到 {2-[3- 溴 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (1.734 毫摩尔,产率 = 78%, 纯度 = 93%)。$[M+H]^+$ = 461.29。^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ /ppm 1.43(s,9H), 2.74-2.84(m,2H), 3.29-3.45(m,2H), 4.51-4.65(m,1H), 7.02-7.15(m,2H), 7.16-7.23(m,1H), 7.45-7.50(m,1H), 7.86-7.95(m,1H), 8.35-8.41(m,1H)。

[0906] D228:{2-[3- 氰基 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯

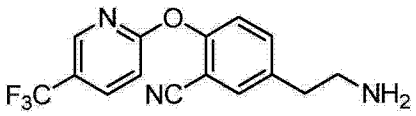
[0907]



[0908] 将 {2-[3- 溴 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (1.734 毫摩尔,1 当量)、氰化锌 (1.734 毫摩尔,1 当量)、双 (三 - 叔丁基膦) 合钯 (0)(1.561 毫摩尔,0.9 当量) 和锌 (0.173 毫摩尔,0.1 当量) 溶于 N,N- 二甲基甲酰胺 (48 毫升) 中,在 120℃在微波 Biotage Initiator 中加热 3 分钟。用水 (200 毫升) 稀释反应混合物,用 EtOAc(7x15 毫升) 萃取。在 Biotage SP1Snap Si 25 上纯化粗制产物 ;25 毫升 /min, MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0-30%,30CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物 {2-[3- 氰基 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (0.442 毫摩尔,产率 = 25%, 纯度 = 91%)。$[M+H]^+$ = 408.35。^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$) δ / ppm 1.38(s,9H), 2.84(s,2H), 3.31-3.46(m,2H), 4.53-4.70(m,1H), 7.22(s,2H), 7.43-7.54(m,2H), 7.91-8.00(m,1H), 8.34-8.41(m,1H)。

[0909] D229:5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯甲腈

[0910]

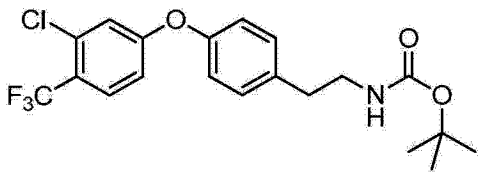


[0911] 使用注射器隔膜技术,在氩气氛下进行整个反应。将 {2-[3- 氰基 -4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (0.425 毫摩尔,1 当量) 溶于二氯甲烷 (1.5 毫升) 中,在 0℃搅拌 5 分钟。加入 TFA(2.213 毫摩尔,5 当量),继续搅拌 2 小时。用 10 毫升 $NaHCO_3$(饱和) 稀释反应混合物,随后用 DCM(3x20 毫升) 萃取。合并有机层,真空蒸发,得到 5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯甲腈 (0.391

毫摩尔，产率＝92％，纯度＝80％）。$[M+H]^+$＝308.29。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ/ppm 2.79(br. s.,2H),2.94-3.07(m,2H),7.21(br. s.,2H),7.49(d,J ＝ 8.9Hz,1H),7.54(br. s.,1H),7.90-8.05(m,1H),8.38(br. s.,1H)。

[0912] D230:{2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

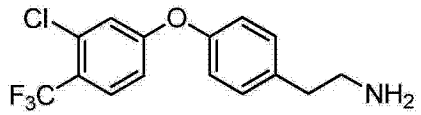
[0913]



[0914] 使用注射器隔膜技术，在干燥空气下进行整个反应。在环境温度下，在充有干燥空气的火焰干燥瓶中，向搅拌的3-氯-4-(三氟甲基)苯基硼酸(0.021摩尔，2当量)和[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(0.011摩尔，1当量)在干燥DCM(105毫升)中的溶液中加入4 Å分子筛。搅拌反应物15分钟。之后，顺序加入乙酸铜(II)(0.011mol,1.01当量)、三乙胺(0.053摩尔，5当量)和吡啶(0.053摩尔，5当量)，搅拌反应物50小时。顺序用0.5M HCl(4x250毫升)、水(3x150毫升)和盐水(1x150毫升)洗涤反应混合物。合并有机层，用Na_2SO_4/$MgSO_4$干燥，过滤，蒸发。在Biotage SP1Snap Si 100上纯化粗制产物；40毫升/min，EtOAc的环己烷梯度溶液：0-30％，25CV。合并适当的级分，真空蒸发，得到所需产物{2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(3.703毫摩尔，产率＝34％，纯度＝89％)。$[M+H]^+$＝360.22。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ/ppm 1.42(s,9H),2.75-2.84(m,2H),3.31-3.43(m,2H),4.55(br. s.,1H),6.84-6.90(m,1H),6.94-7.01(m,2H),7.02-7.06(m,1H),7.18-7.23(m,3H),7.55-7.61(m,1H)。

[0915] D231:2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺

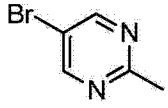
[0916]



[0917] 使用注射器隔膜技术，在氩气氛下进行整个反应。将{2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(3.703毫摩尔，1当量)溶于二氯甲烷(20毫升)中，在0℃搅拌5分钟。加入TFA(18.517毫摩尔，5当量)，继续搅拌过夜。用10毫升$NaHCO_3$(饱和)稀释反应混合物，随后用DCM(3x20毫升)萃取。合并有机层，真空蒸发，得到2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(2.661毫摩尔，产率＝72％，纯度＝99％)。$[M+H]^+$＝316.21。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ/ppm 2.68-2.82(m,2H),2.91-3.05(m,2H),6.81-6.91(m,1H),6.93-7.07(m,4H),7.16-7.23(m,1H),7.52-7.63(m,1H)。

[0918] D232:5-溴-2-甲基-嘧啶

[0919]

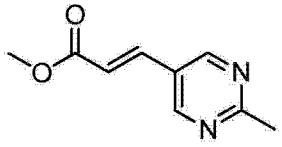


[0920] 在氩气氛下，在微波反应器中10－20毫升用于微波合成的小瓶中，在115℃，加热含有溶于10毫升的干燥1,4-二噁烷中的1克的5-溴-2-碘-嘧啶(8克，28.08毫摩尔，

284.88 克 mol^{-1},1 当量）及 41 毫克的四（三苯基膦）合 Pd(0)(0.01 当量,325 毫克）和 2.64 毫升的 2N 三甲基铝的庚烷溶液（1.5 当量,21.06 毫升）的八份物料 1 小时。然后将物料倒入 400 毫升的水中。向混合物中加入 50 毫升的 2N NaOH 水溶液。用 EtOAc 萃取有机物质（三次,总共使用 600 毫升的 EtOAc)。干燥收集的 EtOAc 层,蒸发溶剂。在 BIOTAGE SP1 纯化装置上通过色谱法纯化获得的粗产物,使用 100 克正相二氧化硅 SNAP 柱,环已烷 / EtOAc 溶剂体系（3-15% EtOAc 梯度溶液,20 倍柱体积）。蒸发具有适当组成的收集级分中的溶剂,获得 5- 溴 -2- 甲基 - 嘧啶（2.6 克,产率＝ 53.5%，纯度＝ 95%）。MS:$[M+H]^+$＝ 173.01。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.67(s,3H),8.66(s,2H)。

[0921] D233:3-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 丙烯酸甲酯

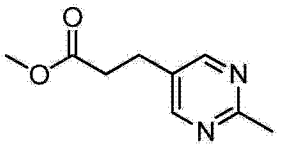
[0922]



[0923] 在 150℃（加热装置上显示的温度）下加热 5- 溴 -2- 甲基 - 嘧啶（2.6 克,15.03 毫摩尔,1 当量）、丙烯酸甲基酯（1.40 当量,1.89 毫升）、乙酸钯（II)(0.013 当量,44 毫克）、三苯基膦（0.024 当量,95 毫克）和三乙胺（1.21 当量,2.54 毫升）的密封混合物 16 小时。将混合物冷却至环境温度,将其倒入 200 毫升的水中。用 EtOAc 萃取有机物质（两次,总共使用 200 毫升）。用塞力特硅藻土填料过滤收集的 EtOAc 层,干燥,蒸发溶剂。在 BIOTAGE SP1 纯化装置上纯化得到的粗产物,使用 50 克正相二氧化硅 SNAP 柱和 EtOAc/ 环已烷溶剂体系（30-80% EtOAc 的梯度溶液,20 倍柱体积）。蒸发具有适当组成的收集级分中的溶剂,获得 3-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 丙烯酸甲酯（450 毫克,产率＝ 16.80%，纯度＝ 95%）。MS:$[M+H]^+$＝ 179.13。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.74(s,3H),3.81(s,3H),6.52(d,J＝ 16.60Hz,1H),7.58(d,J ＝ 16.60Hz,1H),8.75(s,2H)。

[0924] D234:3-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 丙酸甲酯

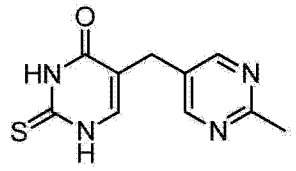
[0925]



[0926] 在氢气氛下,在室温,在 DCM(4 毫升)/ 乙醇（4 毫升）混合物中搅拌 3-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 丙烯酸甲酯（450 毫克,2.53 毫摩尔,1 当量）和 10% Pd/C(0.05 当量,135 毫克)20 分钟。用塞力特硅藻土填料过滤出 Pd/C,蒸发溶剂,获得 3-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 丙酸甲酯（450 毫克,产率＝ 90%，纯度＝ 88%）。MS:$[M+H]^+$＝ 181.14。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.60(t,d,J ＝ 7.66Hz,2H),2.66(s,3H),2.87(t,J ＝ 7.66Hz,2H),3.63(s,3H),8.47(s,2H)。

[0927] D235:5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮

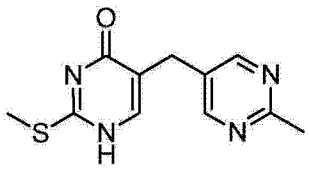
[0928]



[0929] 在氩气氛下，通过注射器向60％ NaH(1.3当量，130毫克）在600微升干燥1,2-二甲氧基乙烷中的悬浮液中小心添加3-(2-甲基-嘧啶-5-基)-丙酸甲酯（450毫克，2.5毫摩尔，1当量）和甲酸甲酯（4当量，616微升）在3毫升的干燥1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。在室温搅拌得到的悬浮液过夜（16小时）。然后向反应混合物中加入3毫升的干燥乙醚，收集所得到的沉淀；将其用3毫升乙醚洗涤并干燥。将其溶于4毫升的无水乙醇中，加入硫脲（1.5当量，285毫克），在氩气氛下回流下搅拌反应混合物8小时。然后蒸发溶剂，将剩余物溶于3毫升的水中，用3N HCl水溶液将溶液的pH值调节至4.5-5。收集得到的沉淀物，用水洗涤，干燥，得到白色粉末形式的5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（210毫克，产率＝35.9％，纯度＝95％）。MS:$[M+H]^+$＝235.17。^1H NMR(300MHz；DMSO-d_6) δ/ppm 2.54(s,3H),3.50(s,2H),7.48(s,1H),8.55(s,2H),12.38(br.s.,2H)。

[0930] D236:5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(MS109702-079K1)

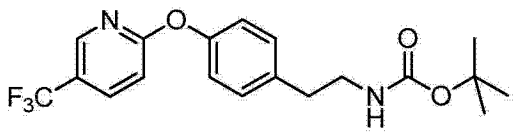
[0931]



[0932] 在室温，在5毫升的无水乙醇中搅拌5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（210毫克，234.28克mol^{-1}，0.90毫摩尔，1当量）和NaOEt(2当量，128毫克)30分钟。然后向悬浮液中加入碘甲烷（2.5当量，140微升），搅拌混合物35小时。然后蒸发溶剂。向混合物中加入3毫升的水，用3N HCl水溶液将pH调节至5-6的范围。收集得到的沉淀物，干燥，得到白色粉末形式的5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮（85毫克，产率＝36,6％，纯度＝96％）。MS:$[M+H]^+$＝249.22。^1H NMR(300MHz；DMSO-d_6) δ/ppm 2.45(s,3H),2.54(s,3H),3.57(s,2H),7.87(br.s.,1H),8.56(s,2H),12.79(br.s.,1H)。

[0933] D237:{2-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0934]

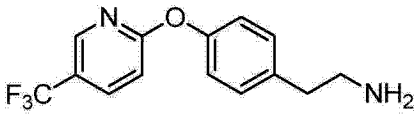


[0935] 将2-溴-5-(三氟甲基)吡啶（3000毫克，13.274毫摩尔）、[2-(4-羟基-苯基)乙基]-氨基甲酸叔丁基酯（3150毫克，13.274毫摩尔）和无水碳酸钾（2752毫克，19.911毫摩尔）溶于DMF(150毫升）中，在60℃搅拌反应物过夜。用EtOAc和水(3x)洗涤反应混

合物。合并有机层，用相分离器过滤管干燥，得到粗制产物，其通过 Biotage SP-1 系统，使用 50 克 Si SNAP 柱纯化。含有样品的柱用 EtOAc/CyHex 梯度 (0-30％ EtOAc 溶液 /30CV) 洗脱。收集具有所需产物的级分，蒸发溶剂，得到白色固体的所需产物 {2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (2200 毫克，产率＝ 42.9％，纯度 99％)。$[M+H]^+$＝ 383.39。

[0936] D238:2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙胺

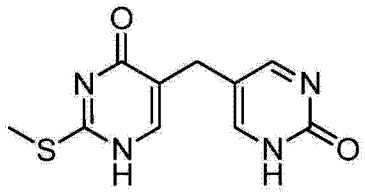
[0937]



[0938] 将 {2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基甲酸叔丁基酯 (2200 毫克，1.135 毫摩尔，1 当量) 溶于二氯甲烷 (4 毫升) 中，在 0℃搅拌 5 分钟。加入 TFA(3084 毫升，40.273 毫摩尔，7 当量)，在室温继续搅拌过夜。用 $NaHCO_3$(饱和) 稀释反应混合物，用 DCM(3x) 萃取。合并有机层，蒸发，得到白色固体的 2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙胺 (1.6 克，产率＝ 99％，纯度 99％)。$[M+H]^+$＝ 283.26。^1H NMR(DMSO-d_6, 300MHz):2.83-2.91(m,2H),3.03-3.13(m,2H),7.13-7.19(d,2H),7.20-7.24(d,1H),7.30-7.36(d,2H),7.86(bs,2H),8.19-8.25(m,1H),8.53(s,1H)。

[0939] D239:2- 甲硫基 -5-(2- 氧代 -1,2- 二氢 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

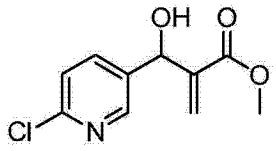
[0940]



[0941] 使用注射器隔膜技术，在氩气氛下进行整个反应。将 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.984 毫摩尔，1 当量) 加入干燥容器中。加入三溴化硼 (2.066 毫摩尔，2.1 当量)，在 0℃搅拌反应混合物。30 分钟后，允许反应混合物达到室温，搅拌过夜。用水 (2 毫升) 稀释反应混合物。获得生成的沉淀物 2- 甲硫基 -5-(2- 氧代 -1,2- 二氢 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.260 毫摩尔，产率＝ 26％)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ /ppm 2.45(s,3H),7.75-7.88(m,2H),7.97-8.33(m,3H),11.29-13.09(m,4H)。

[0942] D240:2-[(6- 氯 - 吡啶 -3- 基)- 羟基甲基] 丙烯酸甲酯

[0943]

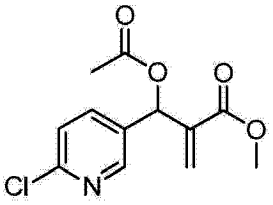


[0944] 在室温，搅拌溶于 1,4- 二噁烷 (50 毫升) / 水 (50 毫升) 溶剂混合物的 6- 氯 - 吡啶 -3- 甲醛 (7.064 毫摩尔，1 当量)、DABCO(7.064 毫摩尔，1 当量) 和丙烯酸甲酯 (35.320 毫摩尔，5 当量) 的混合物过夜。将反应混合物倒入 200 毫升盐水中，随后用 DCM(3x150 毫升) 萃取。合并有机层，用 Na_2SO_4/$MgSO_4$ 干燥，蒸发，得到粗制的 2-[(6- 氯 - 吡啶 -3- 基)- 羟基甲

基]丙烯酸甲酯。在SP1Snap Si 25上纯化粗制产物,25毫升/min,EtOAc的环已烷梯度溶液:10-45%,15CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物2-[(6-氯-吡啶-3-基)-羟基甲基]丙烯酸甲酯(4.788毫摩尔,产率=68%,纯度=99%)。$[M+H]^+$=228.14。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ/ppm3.66(s,3H),5.45-5.57(m,1H),5.80-5.92(m,1H),6.26-6.36(m,1H),7.17-7.27(m,1H),7.56-7.68(m,1H),8.20-8.33(m,1H)。

[0945] D241:2-(乙酰氧基-(6-氯-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯

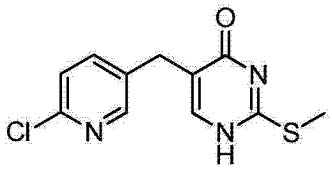
[0946]



[0947] 向2-[(6-氯-吡啶-3-基)-羟基甲基]丙烯酸甲酯(4.788毫摩尔,1当量)在二氯甲烷(10毫升)中的溶液中加入4Å分子筛和4-DMAP(1.915毫摩尔,0.4当量)。将反应混合物冷却至0℃,加入乙酸酐(7.182毫摩尔,1.5当量)。使得混合物达到室温,搅拌2小时。将反应混合物倒入50毫升$NaHCO_3$(饱和)中,随后用DCM(3x100毫升)萃取。合并有机层,蒸发,得到粗制产物,其在Biotage SP1Snap Si 25上纯化,25毫升/min,EtOAc的环已烷梯度溶液:10-45%,15CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物2-(乙酰氧基-(6-氯-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯(2.099毫摩尔,产率=44%,纯度=100%)。$[M+H]^+$= 270.19。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ/ppm 2.10(s,3H),3.69(s,3H),5.97(d,J=0.9Hz,1H),6.44(s,1H),6.62(s,1H),7.19-7.33(m,1H),7.58-7.70(m,1H),8.35-8.44(m,1H)。

[0948] D242:5-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮

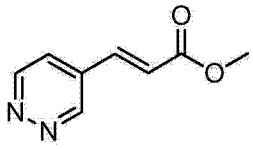
[0949]



[0950] 在80℃,将2-(乙酰氧基-(6-氯-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯(2.076毫摩尔,1当量)分批添加到S-甲基异硫脲-单氢碘酸盐(carbamimidothionic acid-methyl ester-monohydriiodide)(3.115毫摩尔,1.1当量)和三乙胺(4.568毫摩尔,2.2当量)在乙醇(2毫升)中的悬浮液中。在该温度下加热反应混合物6小时。蒸发溶剂,得到粗制产物,其在Biotage SP1Snap Si 25上纯化,25毫升/min,EtOAc的环已烷梯度溶液:40-80%,20CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物5-(6-氯-吡啶-3-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(0.344毫摩尔,产率=16%,纯度=85%)。$[M+H]^+$=268.15。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ/ppm 1.55(s,3H),3.68(s,2H),7.16-7.21(m,1H),7.53-7.63(m,1H),7.72(s,1H),8.31(d,J=2.1Hz,1H)。

[0951] D243:3-哒嗪-4-基-丙烯酸甲酯

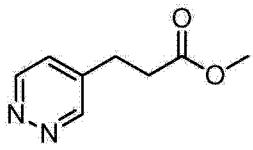
[0952]



[0953] 向哒嗪 -4- 甲醛 (3.646 毫摩尔,1 当量) 在干燥二氯甲烷 (25 毫升) 中的溶液中分批添加 (甲氧基羰基亚甲基) 三苯基正膦 (5,550 毫摩尔,1.2 当量)。在室温搅拌反应混合物过夜。将反应混合物倒入水 (200 毫升) 中,随后用 DCM(3x100 毫升) 萃取。合并有机层,用相分离器柱 (cartridge) 干燥,得到粗制产物,其在 Biotage SP1Snap Si 100 上干燥,40 毫升 /min,MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0-10%,30CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物 3- 哒嗪 -4- 基 - 丙烯酸甲酯 (4.142 毫摩尔,产率 = 89% , 纯度 = 96%)。$[M+H]^+$ = 165.11。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ /ppm 3.82(s,3H),6.64-6.68(m,1H),6.72(s,1H),9.22(dd,J = 5.3,1.0Hz,1H),9.27(s,2H)。

[0954] D244:3- 哒嗪 -4- 基 - 丙酸甲酯

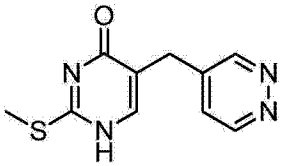
[0955]



[0956] 向溶于二氯甲烷 (9 毫升) 和乙醇 (9 毫升) 中的 3- 哒嗪 -4- 基 - 丙烯酸甲酯 (3.959 毫摩尔,1 当量) 中加入 Pd/C(0.198 毫摩尔,0.05 当量)。在 H_2 气氛 (0.5 巴) 下,在室温,在 Parr 装置上振摇得到的黑色悬浮液 45 分钟。用塞力特硅藻土过滤悬浮液,蒸发,得到粗制产物,其在 Biotage SP1Snap Si 25 纯化 ;15 毫升 /min, MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0-4%,15CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物 3- 哒嗪 -4- 基 - 丙酸甲酯 (1.715 毫摩尔,产率 = 43% , 纯度 = 98%)。$[M+H]^+$ = 167.09。^1H NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ / ppm 2.68(s,2H),2.90-3.01(m,2H),3.66(s,3H),7.27-7.36(m,1H),9.02-9.12(m,2H)。

[0957] D245:2- 甲硫基 -5- 哒嗪 -4- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[0958]

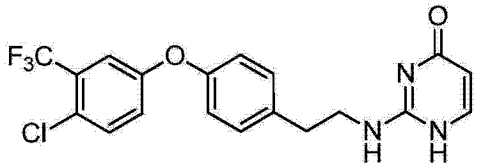


[0959] 向 NaH(3.370 毫摩尔,2 当量) 在干燥 1,2- 二甲氧基乙烷 (2 毫升) 中的悬浮液中分批添加溶于干燥 1,2- 二甲氧基乙烷 (4 毫升) 中的 3- 哒嗪 -4- 基 - 丙酸甲酯 (1.685 毫摩尔,1 当量) 和甲酸甲酯 (5.055 毫摩尔,3 当量) 的混合物。搅拌反应混合物过夜。除去溶剂,在 80℃下向 S- 甲基异硫脲 - 单氢碘酸盐 (1.685 毫摩尔,1 当量) 和三乙胺 (1.685 毫摩尔,1 当量) 在乙醇中的悬浮液中分批添加得到的粗产物。在该温度下加热反应混合物 6 小时。冷却反应混合物后,蒸发溶剂,得到粗制产物,其在 Biotage SP1Snap NH 10 上纯化 ;15 毫升 /min,MeOH 的 DCM 梯度溶液 :5-30%,15CV。合并适当的级分,真空蒸发,得到所需产物 2- 甲硫基 -5- 哒嗪 -4- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.341 毫摩尔,产率 = 20% , 纯度 = 98%)。$[M+H]^+$ = 235.17。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6) δ /ppm 2.49(s,3H),3.69(s,2H),7.46-7.57(m

,1H),7.90-8.01(m,1H),9.04-9.12(m,1H),9.16(d,J = 0.7Hz,1H),12.69-13.03(m,1H)。

[0960] D246:2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-1H-嘧啶-4-酮

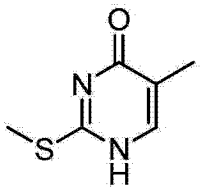
[0961]



[0962] 在150℃,在封闭小瓶中,在400微升的干燥吡啶中加热2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(70毫克,0.492毫摩尔,1.41当量)和2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(110毫克,0.348毫摩尔,1当量)16小时。然后蒸发溶剂,通过色谱法在BIOTAGE SP1纯化装置上纯化得到的粗产物,使用10克正相二氧化硅SNAP柱和DCM/30%MEOH的DCM溶液的溶剂体系(梯度2-20%的30%MeOH的DCM溶液,20倍柱体积)。蒸发具有适当组成的收集级分中的溶剂,用二异丙基醚和环己烷研磨得到的粗产物,得到白色粉末的2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-1H-嘧啶-4-酮(111毫克,产率=73.8%,纯度=95%)。MS:$[M+H]^+$=410.33。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.92(t,J = 6.95Hz,2H),3.61-3.72(m,2H),5.59(d,J = 6.38Hz,1H),6.18(br.s,1H),6.95(d,J = 8.51Hz,2H),7.03(dd,J = 9.07Hz,J = 2.69Hz,1H),7.24(d,J = 8.51Hz,1H),7.30(d,J = 2.69Hz,1H),7.41(d,J = 8.80Hz,1H),7.77(d,J = 6.38Hz,1H),11.77(br.s,1H)。

[0963] D247:5-甲基-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮

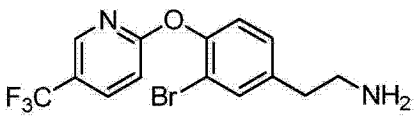
[0964]



[0965] 将5-甲基-2-硫脲嘧啶(2克,98%,13.78毫摩尔,1当量)和85% KOH(1.05当量,995毫克)悬浮在25毫升的无水乙醇中,在室温搅拌混合物1小时。然后向悬浮液中逐滴加入MeI(1.05当量,905微升),在65℃(加热装置上显示的温度)下加热悬浮液2小时。然后蒸发溶剂。向剩余物中加入100毫升的水,使用超声悬浮。通过过滤收集得到的沉淀物,干燥,得到白色粉末形式的5-甲基-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(1.7克,产率=71.9%,纯度=93%)。MS:$[M+H]^+$= 157.08。^1H NMR(300MHz;DMSO-d_6) δ/ppm 1.90(s,3H),2.50(s,3H),7.78(s,1H)。

[0966] D248:2-[3-溴-4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯基]-乙胺

[0967]

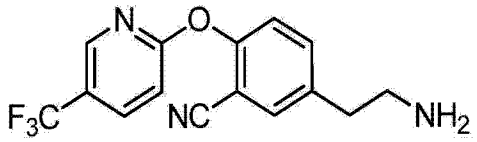


[0968] 将{2-[3-溴-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯(1.3克,2.818毫摩尔)溶于二氯甲烷(10毫升),在0℃搅拌5分钟。加入TFA(1.08毫升,14.091毫摩尔,5当量),继续搅拌过夜。用10毫升$NaHCO_3$(饱和)稀释反应混合物,

随后用 DCM(3x20 毫升) 萃取。合并有机层,真空蒸发,得到 2-[3- 溴 -(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙胺 (1.01 克,2.796 毫摩尔,产率 = 99%, 纯度 = 100%)。$[M+H]^+$ = 361.17。

[0969] D249:5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲腈

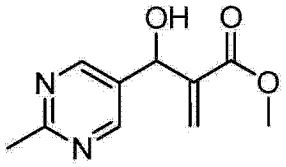
[0970]



[0971] 将 2-[3- 溴 -(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙胺 (950 毫克,2.059 毫摩尔) 和氰化铜 (I)(239.78 毫克,2.677 毫摩尔,1.3 当量) 的混合物悬浮于 N- 甲基吡咯烷酮 (2.1 毫升) 中, 该混合物在 200℃下在微波 Biotage Initiator 中照射 20 分钟。冷却后, 加入水 (20 毫升) 并接着用 EtOAc(3×15 毫升) 萃取。合并有机层,用 $Na_2SO_4/MgSO_4$ 干燥,过滤并真空蒸发以得到粗 5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲腈。粗产物置于预处理的 SCX 柱 (5g) 上。该柱用 MeOH(2×10 毫升) 洗涤,再用 2N NH_3/MeOH(2×10 毫升) 洗涤,以获得产物 5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯甲腈 (245 毫克,0.797 毫摩尔,产率 = 38%,纯度 = 91%)。$[M+H]^+$ = 308.23 ^{1}H NHR(300MHz, $CDCl_3$) δ /ppm 2.79(br. s.,2H),2.94-3.07(m,2H),7.21(br. s.,2H),7.49(d, J = 8.9Hz,1H),7.54(br. s.,1H),7.90-8.05(m,1H),8.38(br. s.,1H)。

[0972] D250 :2-[羟基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 甲基]- 丙烯酸甲酯

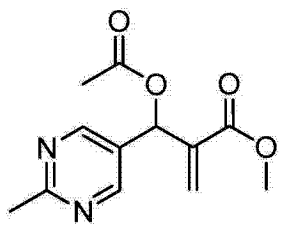
[0973]



[0974] 室温将 2- 甲基嘧啶 -5- 甲醛 (1 克,8.18 毫摩尔,1 当量)、DABCO(1 当量,935 毫克) 和丙烯酸甲酯 (5 当量,368 毫升) 的混合物溶于 1,4- 二噁烷 (40 毫升)/H_2O(40 毫升) 混合物中,室温搅拌 2 小时。混合物倒入 300 毫升盐水中以及用 DCM 萃取有机物质 (三次,总计用 300 毫升)。干燥所收集的 DCM 层,蒸发溶剂并用乙醚研磨所得粗制油状物,以得到白色粉末形式的 2-[羟基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 甲基] 丙烯酸甲酯 (1.58g,产率 = 83.40%,纯度 = 90%)。MS :$[M+H]^+$ = 209.18 ^{1}H NHR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.72(s,2H), 3.61(br. s.,1H),3.75(s,3H),5.58(s,1H),5.97(s,1H),6.43(s,1H),8.64(s,2H)。

[0975] D251 :2-[乙酰氧基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 甲基]- 丙烯酸甲酯

[0976]

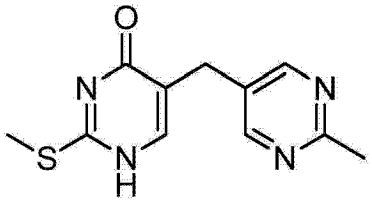


[0977] 氩气氛下将 2-[羟基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基)- 甲基]- 丙烯酸甲酯 (1.58 克,

7.58 毫摩尔,1 当量）和 4-DMAP(0.4 当量,370 毫克）溶于 30 毫升干燥 DCM 中。在 2 分钟内向 0℃冷却的混合物中滴加乙酸酐 (1.5 当量,1.07 毫升）。将混合物加热到室温并搅拌过夜 (16 小时）。然后将混合物倒入 150 毫升 $NaHCO_3$饱和水溶液中并用 DCM 萃取有机物质（三次,总计用 150 毫升 DCM)。干燥所收集的 DCM 层,蒸发溶剂并得到橙色透明油形式的 2-[乙酰氧基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基）- 甲基] 丙烯酸甲酯 (1.16 克,产率＝ 61.1%,纯度＝ 90%）。MS :$[M+H]^+$= 251.25 ^1H NHR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.73(s,3H),3.72(s,2H),6.05(s,1H),6.49(s,1H),6.61(s,1H)8.65(s,2H)。

[0978] D252 :5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

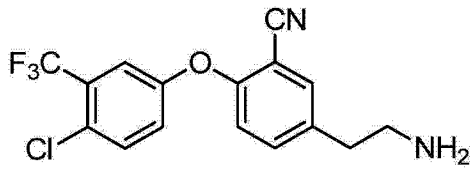
[0979]



[0980] 向 90℃（加热装置显示温度）下加热的、隔膜密封的 S- 甲基异硫脲单氢碘酸盐 (1.1 当量,878 毫克）和无水三乙胺 (2.2 当量,1.22 毫升）在 5 毫升无水乙醇中的溶液中添加在 2 毫升无水乙醇中的 2-[乙酰氧基 -(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基）- 甲基]- 丙烯酸甲酯溶液 (1.0 克,3.99 毫摩尔,1 当量）。在 90℃下搅拌混合物 3 小时。蒸发溶剂,将残余物溶解在 15 毫升水中并调节溶液的 pH 至 4.5-5.5。用 DCM 萃取有机物质 (5 次,总计用 100 毫升 DCM)。干燥所收集的 DCM 层,蒸发溶剂,并利用 25 克正相二氧化硅 SNAP 柱和 DCM/20% MeOH 的 DCM 溶液的溶剂体系（梯度 5-35%的 20% MeOH 的 DCM 溶液,20 倍柱体积）,由 Biotage SPI 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到 5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (400 毫克,产率＝ 40.3%,纯度＝ 95%）。MS :$[M+H]^+$= 249.22 ^1H NHR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.54(s,3H),2.67(s,3H),3.64(s,2H),7.76(s,1H),8.58(s,2H)11.85(br.s.,1H)。

[0981] D253 :5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基）苯甲腈

[0982]

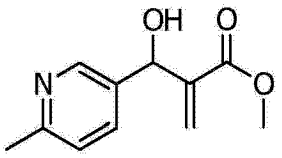


[0983] 将 2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)-5-(2- 羟基 - 乙基)- 苯甲腈 (592 毫克,1.732 毫摩尔）溶解于 DCM(2 毫升）中,并添加 TEA(0.6 毫升）。在冰冷条件下滴加甲磺酰氯 (175 微升,2.252 毫摩尔,1.3 当量）并且反应物在室温搅拌 2 小时。将混合物倒入冷水 (3 毫升）中。分离有机层并用 $NaHCO_3$（饱和）、1% HCl 水溶液和盐水溶液洗涤。将有机层在相管分离器 (phase tube separator) 上干燥并浓缩。残留物溶解在乙腈 (25 毫升）中并将其添加到 NH_4OH 水溶液 (5 毫升）中。在室温搅拌反应混合物过周末。添加 NH_4OH 水溶液 (10 毫升）并搅拌反应物另外 48 小时。然后添加 NH_4OH 水溶液 (5 毫升）并搅拌反应物另外 48 小时。蒸发乙腈并得到产物 5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基）苯甲腈。由 SCX 柱 (5g) 纯化粗产物。首先用 MeOH 平衡柱。将粗产物溶解在 MeOH 中。用

2M NH_3的MeOH溶液从柱中洗脱目标产物。在减压下浓缩MeOH级分以得到含一些杂质的粗产物。利用10克Si SNAP柱在Biotage SP-1系统上纯化该粗产物。用DCM/MeOH梯度溶液(0-10％MeOH/20CV)洗脱包含样品的柱。收集具有所需产物的级分并蒸发溶剂。得到黄色油状产物5-(2-氨基-乙基)-2-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯甲腈(250毫克,产率＝40.24％,纯度＝95％)。MS:$[M+H]^+$＝341.74。^1H NMR(DMSO-d_6,300MHz):7.26(d,2H),7.45-7.52(m,1H),7.61(d,1H),7.80(d,1H),7.99(d,2H),9.99(s,1H)。

[0984] D254:2-[羟基-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯

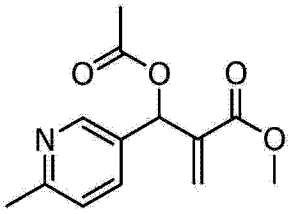
[0985]



[0986] 在室温将97％6-甲基吡啶-3-甲醛(500毫克,4.0毫摩尔,1当量)、DABCO(458毫克,1当量)和丙烯酸甲酯(1.80毫升,5当量)在1,4-二噁烷(20毫升)/水(20毫升)混合溶剂中的混合物搅拌4天。得到的混合物倒入150毫升盐水中并用DCM(3x300毫升)萃取有机物。干燥收集的DCM层,蒸发溶剂以及利用25克正相二氧化硅SNAP柱和DCM/MeOH溶剂体系(1-6％MeOH的梯度溶液,20CV)通过Biotage SP1纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂以及用环己烷研磨所得粗产物以得到白色粉末形式的2-[羟基-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯(375毫克,产率＝43.8％,纯度＝95％)。MS:$[M+H]^+$＝208.17。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 2.55(s,3H),3.11(d,J＝5.86Hz,1H),3.74(s,3H),5.58(d,J＝5.58Hz,1H),5.87(s,1H),6.38(s,1H),7.15(d,J＝8.13Hz,1H),7.61(dd,J＝8.13Hz,J＝2.45Hz,1H),8.48(d,J＝2.45Hz,1H)。

[0987] D255:2-[乙酰氧基-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯

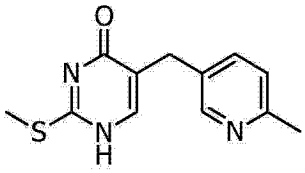
[0988]



[0989] 在2分钟内向在氩气氛下0℃冷却的2-[羟基-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯(375毫克,1.80毫摩尔,1当量)和4-DMAP(88毫克,0.72毫摩尔,0.4当量)在无水DCM(10毫升)中的溶液中滴加乙酸酐(0.255毫升,1.5当量)。将混合物加热到室温并搅拌16小时。将反应混合物倒入50毫升$NaHCO_3$饱和溶液中。用DCM(2×100毫升)萃取有机物质。干燥所收集的DCM层,蒸发溶剂并利用10克正相二氧化硅SNAP柱和环己烷/EtOAc溶剂体系(50-80％EtOAc梯度溶液,20CV)在Biotage SP1纯化装置上纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到透明橙色油形式的2-[乙酰氧基-(6-甲基-吡啶-3-基)-甲基]-丙烯酸甲酯(280毫克,产率＝62.21％,纯度＝95％)。MS:$[M+H]^+$＝250.24。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 2.11(s,3H),2.55(s,3H),3.71(s,3H),5.95(s,1H),6.44(s,1H),6.65(s,1H),7.14(d,J＝7.98Hz,1H),7.60(dd,J＝7.98Hz,J＝2.23Hz,1H),8.52(d,J＝2.23Hz,1H)。

[0990] D256:5-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

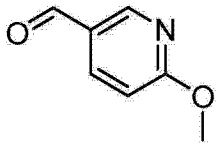
[0991]



[0992] 向在 90℃（加热装置显示温度）下加热的、隔膜密封的 S- 甲基异硫脲、单氢碘酸盐 (1.1 当量,270 毫克）和无水三乙胺 (2.2 当量,0.342 毫升）在 2 毫升无水乙醇中的溶液中添加 2-[乙酰氧基 -(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基)- 甲基]- 丙烯酸甲酯 (280 毫克,1.12 毫摩尔,1 当量）在 1 毫升无水乙醇中的溶液。在 90℃搅拌混合物 4 小时。然后蒸发溶剂并将剩余物溶解在 10 毫升水中。将溶液的 pH 调节成 6.5-7 并用 DCM 萃取有机物质 (5 次,总计用 50 毫升 DCM)。干燥所收集的 DCM 层,蒸发溶剂,以及利用 10g 正相二氧化硅 SNAP 柱和 DCM/30％ MeOH 的 DCM 溶液的溶剂体系（梯度 3-32％的 30％ MeOH 的 DCM 溶液,20CV),由 Biotage SPI 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂以及剩余物用乙醚和己烷研磨以得到 5-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (76 毫克,产率＝ 27.36％,纯度＝ 95％）。MS:$[M+H]^+$＝ 248.20。^1H NMR(300MHz ; $CDCl_3$) δ /ppm 2.52(s,3H),2.55(s,3H),3.70(s,2H),7.08(d,J ＝ 7.97Hz,1H),7.53(dd,J ＝ 7.97Hz,J ＝ 2.15Hz,1H),7.68(s,1H),8.44(d,J ＝ 2.15Hz,1H)。

[0993] D257:6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 甲醛

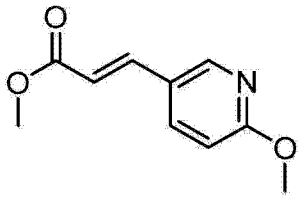
[0994]



[0995] 在氩气氛下在 -78℃下将 1.6M N- 丁基锂的己烷溶液 (1.05 当量,7.0 毫升）滴加到 5- 溴 -2- 甲氧基 - 吡啶 (2 克,10.63 毫摩尔）的 THF(Acros 干燥)(25 毫升）的溶液中。在完成添加后，在 -78℃下将混合物搅拌另外 90 分钟,此时滴加 DMF(acros 干燥)(2 当量,1.65 毫升）。然后在 -78℃下将混合物再搅拌另外 90 分钟。然后将混合物加热到室温并倒入到 150 毫升 $NaHCO_3$ 饱和水溶液中。用 3×70 毫升乙醚萃取有机物。用 Na_2SO_4 干燥所收集的醚层。蒸发溶剂并利用 25 克正相二氧化硅 SNAP 柱和环己烷 /EtOAc 溶剂体系 (1-10％ EtOAc 梯度溶液,20 倍柱体积）在 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到白色晶体形式的 6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 甲醛 (1.04 克,产率＝ 71.2％，纯度＝ 95％）。MS:$[M+H]^+$＝ 138.09。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 4.04(s,3H),6.85(d,J ＝ 8.70Hz,1H),8.07(dd,J ＝ 8.70Hz,J ＝ 2.34Hz,1H),8.64(d,J ＝ 2.34Hz,1H),9.96(s,1H)。

[0996] D258:3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙烯酸甲酯

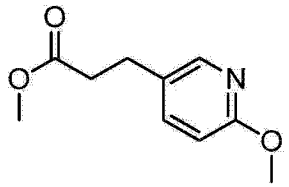
[0997]



[0998] 向 6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 甲醛 (1 克,7.29 毫摩尔,1 当量) 在 50 毫升无水 DCM 中的溶液中分批添加 (甲氧基羰基亚甲基) 三苯基正膦 (1.05 当量 ,2.56 克)。室温将混合物搅拌 16 小时 (过夜)。然后将混合物倒入 200 毫升水中并用 DCM 萃取有机物 (两次 , 总计用 150 毫升 DCM)。干燥所收集的 DCM 层并利用 100 克正相二氧化硅 SNAP 柱和环己烷 / EtOAc 溶剂体系 (3-22% EtOAc 的梯度溶液 ,20 倍柱体积),由 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到 3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙烯酸甲酯 (1.04 克,产率 = 73.8%, 纯度 = 95%)。MS:$[M+H]^+$ = 194.17。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 3.81(s,3H),3.97(s,3H),6.34(d,J = 16.02Hz,1H),6.77(d,J = 8.79Hz,1H),7.65(d,J = 16.02Hz,1H),7.77(dd,J = 8.70Hz,J = 2.40Hz,1H),8.27(d,J = 2.40Hz,1H)。

[0999] D259:3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙酸甲酯

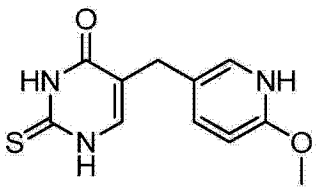
[1000]



[1001] 在氢气氛和室温将 3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙烯酸甲酯 (1.2 克,6.21 毫摩尔,1 当量) 和 10 % 的 Pd/C(330 毫克,0.05 当量 ,10 %) 在 DCM(15 毫升)/ 无水 EtOH(15 毫升) 溶剂混合物中的悬浮液搅拌 1 小时。在塞力特硅藻土填料上过滤出钯,蒸发溶剂并得到微黄色油形式的 3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙酸甲酯 (1.18 克,产率 = 93 %, 纯度 = 95 %)。MS:$[M+H]^+$ = 196.15。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.59(t,J = 7.75Hz,2H),2.88(t,J = 7.75Hz,2H),3.67(s,3H),3.91(s,3H),6.68(d,J = 8.46Hz,1H),7.42(dd,J = 7.42Hz,J = 2.40Hz,1H),8.00(d,J = 2.40Hz,1H)。

[1002] D260:5-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1003]

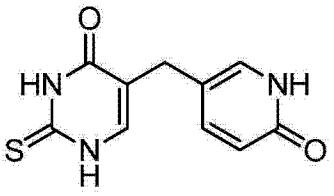


[1004] 在氩气氛下向 60% NaH 在矿物油中的分散体 (1.3 当量 ,110 毫克,60%) 在 700 微升无水 1,2- 二甲氧基乙烷中的悬浮液中添加 3-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 丙酸甲酯 (590 毫克,3.02 毫摩尔,1 当量) 和甲酸甲酯 (2 当量 ,380 微升) 在 4 毫升无水 1,2- 二甲氧基乙烷中的溶液。室温将密封的混合物搅拌 16 小时 (过夜)。然后从混合物蒸发溶剂。向剩余物中添加 15 毫升乙醚并利用超声浴形成沉淀。去除母液并用乙醚研磨剩余

物一次。干燥沉淀物并溶解在 5 毫升无水乙醇中，添加硫脲（1.5 当量，345 毫克）以及在 90℃（加热装置的显示温度）下加热所得混合物 2 小时。蒸发溶剂以及将剩余物溶解在 5 毫升水中。将溶液的 pH 调节成 6-7 以及通过过滤收集所形成的沉淀并进行干燥以得到 5-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮（395 毫克，产率＝ 49.8％，纯度＝ 95％）。MS:$[M+H]^+$＝ 250.18。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ /ppm 3.45(s,2H),3.80(s,3H),6.70(d,J ＝ 8.36Hz,1H),7.42(s,1H),7.55(dd,J ＝ 8.36Hz,J ＝ 2.40Hz,1H),8.05(d,J ＝ 2.40Hz,1H),12.10-12.60(m,2H)。

[1005] D261:5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮

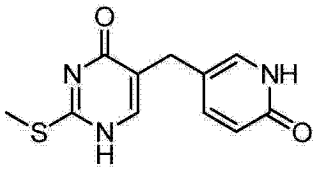
[1006]



[1007] 将 5-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮（395 毫克，1.58 毫摩尔，1 当量）在冰乙酸（5 毫升）/ 浓 HCl(5 毫升）混合物中回流 16 小时。（加热装置显示 150℃）。尽可能蒸发混合物的溶剂。向混合物中添加 10 毫升水。将混合物的 pH 调节成 4-5。收集所得沉淀并干燥。得到灰色粉末形式的 5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮（285 毫克，产率＝ 61.3％，纯度＝ 90％）。MS:$[M+H]^+$＝ 236.20。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ /ppm 3.24(s,2H),6.25(d,J ＝ 9.36Hz,1H),7.28-7-36(m,2H),11.39(br.s,1H),12.23(br.s,1H),12.46(br.s,1H)。

[1008] D262:2- 甲硫基 -5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

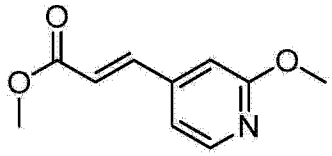
[1009]



[1010] 在室温用超声浴将 5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮（130 毫克，0.55 毫摩尔，1 当量）和 85% KOH(1.2 当量，44 毫克）在 5 毫升无水乙醇中的悬浮液搅拌 1 小时。然后向该悬浮液中滴加 MeI(1.2 当量，42 微升）并在 70℃（加热装置的显示温度）下密封小瓶中将混合物搅拌 20 小时（过夜）。然后蒸发溶剂。向粗产物中添加 10 毫升水并将溶液的 pH 调节成 7-7.5。将所得悬浮液用滤纸过滤。用氯仿洗涤滤液（3 次，总计用 30 毫升）。将水层的 pH 调节成 5-5.5 并利用超声浴形成沉淀。收集所述沉淀，干燥并得到白色粉末形式的 2- 甲硫基 -5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮（22 毫克，产率＝ 15.9％，纯度＝ 95％）。MS:$[M+H]^+$＝ 250.18。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ /ppm 2.46(s,3H),3.31(s,2H),6.25(d,J ＝ 9.37Hz,1H),7.19(d,J ＝ 2.06Hz,1H),7.35(dd,J ＝ 9.37Hz,J ＝ 2.45Hz,1H),7.77(s,1H)。

[1011] D263:3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙烯酸甲酯

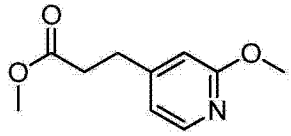
[1012]



[1013] 向 2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 甲醛 (1 克,7.29 毫摩尔,1 当量) 在 50 毫升无水 DCM 中的溶液中分批添加 (甲氧基羰基亚甲基) 三苯基正膦 (1.05 当量 ,2.56 克)。室温将混合物搅拌 2 小时。然后将混合物倒入 200 毫升水中并用 DCM(两次 , 总计用 150 毫升 DCM) 萃取有机物。干燥所收集的 DCM 层以及利用 50 克正相二氧化硅 SNAP 柱和环已烷 /EtOAc 溶剂体系 (2-20% EtOAc 梯度溶液,20 倍柱体积),由 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到 3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙烯酸甲酯 (1.3 克,产率 = 87.6% , 纯度 = 95%)。MS:$[M+H]^+$ = 194.14。^1H NMR(300MHz ; $CDCl_3$) δ /ppm 3.82(s,3H),3.95(s,3H),6.54(d,J = 16.0Hz,1H),6.80(s,1H),6.97(dd,J = 5.38Hz,J = 1.31Hz,1H),7.55(d,J = 16.0Hz,1H),8.18(d,J = 5.38Hz,1H)。

[1014] D264:3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙酸甲酯

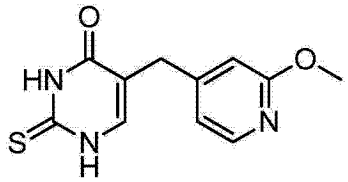
[1015]



[1016] 在室温和氢气氛下将 3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙烯酸甲酯 (1.3 克,6.72 毫摩尔,1 当量) 和 Pd/C,10% (357 毫克,0.05 当量 ,10%) 在 DCM(15 毫升)/ 无水 EtOH(15 毫升) 溶剂混合物中的悬浮液搅拌 1 小时。用塞力特硅藻土填料将钯过滤出来,蒸发溶剂并利用 25 克正相二氧化硅 SNAP 柱和环已烷 /EtOAc 溶剂体系 (3-30% EtOAc 梯度溶液 ,20 倍柱体积),通过 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化所得粗产物。从具有适当组成的所收集级分中蒸发溶剂并得到透明无色油形式的 3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙酸甲酯 (1.22 克,产率 = 88.2% , 纯度 = 95%)。MS:$[M+H]^+$ = 196.14。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.63(t,J = 7.91Hz,2H),2.90(t,J = 7.91Hz,2H),3.68(s,3H),3.92(s,3H),6.57(s,1H),6.72(dd,J = 5.33Hz,J = 1.29Hz,1H),8.06(d,J = 5.33Hz,1H)。

[1017] D265:5-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1018]

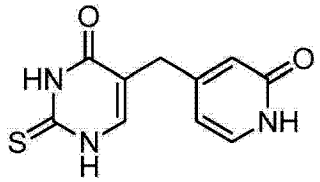


[1019] 在氩气氛下向 60% NaH 在矿物油中的分散液 (1.3 当量,320 毫克,60%) 在 1.5 毫升无水 1,2- 二甲氧基乙烷中的悬浮液中添加 3-(2- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)- 丙酸甲酯 (1.2 克,6.14 毫摩尔,1 当量) 和甲酸甲酯 (2 当量 ,760 微升) 在 8 毫升无水 1,2- 二甲氧基乙烷中的溶液。室温将密封混合物搅拌 16 小时 (过夜)。然后蒸发混合物中的溶剂。向剩余物中添加 15 毫升乙醚并利用超声浴形成沉淀。去除母液并用乙醚研磨剩余物一次。干燥沉淀物并溶解在 10 毫升无水乙醇中,添加硫脲 (1,5 当量,700 毫克) 和三乙胺 (1.1 当量,936 微

升）以及在90℃（加热装置的显示温度）下加热所得混合物2小时。蒸发溶剂并将剩余物溶解在10毫升水中。将溶液的pH调节成6-7以及通过过滤收集所形成的沉淀，并干燥得到5-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（900毫克，产率＝58.7％，纯度＝95％）。MS:$[M+H]^+$＝250.15。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ/ppm 3.51(s,2H),3.81(s,3H),6.65(s,1H),6.85(dd,J＝5.42Hz,J＝1.03Hz 1H),7.42(s,1H),8.03(d,J＝5.42Hz,1H),12.02-12.76(m,2H)。

[1020] D266:5-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮

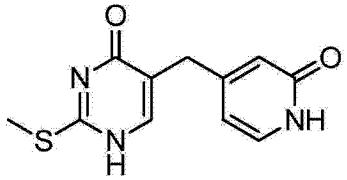
[1021]



[1022] 将5-(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（900毫克，3.61毫摩尔，1当量）在冰乙酸（12毫升）/浓HCl（12毫升）混合物中回流7小时。（加热装置的显示温度为150℃）。尽可能蒸发混合物中的溶剂。向混合物中添加20毫升水。将混合物的pH调节成4-5。收集所得沉淀并干燥。得到白色粉末形式的5-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（645毫克，产率＝72.1％，纯度＝95％）。MS:$[M+H]^+$＝236.15。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ/ppm 3.36(s,2H),6.06(dd,J＝6.81Hz,J＝1.60Hz,1H),6.11(s,1H),7.24(d,J＝6.81Hz,1H),7.43(d,J＝5.66Hz,1H),11.36(br.s,1H),12.30(d,J＝4.89Hz,1H),12.52(br.s,1H)。

[1023] D267:2-甲硫基-5-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

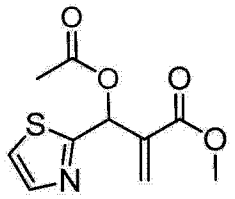
[1024]



[1025] 在80℃将5-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-嘧啶-4-酮（640毫克，2.72毫摩尔，1当量）和85％KOH(1.05当量，190毫克）在15毫升无水乙醇中的悬浮液搅拌1小时。然后向该悬浮液中滴加MeI(1.1当量，187微升）并将混合物搅拌另外2小时。然后蒸发溶剂。向该粗产物中添加10毫升水并将溶液的pH调节成5.5-6.5。收集沉淀，干燥并得到白色粉末形式的2-甲硫基-5-(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮（394毫克，产率＝48.2％，纯度＝83％）。MS:$[M+H]^+$＝250.15。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ/ppm 2.46(s,3H),3.31(s,2H),6.05-6.10(m,2H),7.25(d,J＝6.6Hz,1H),7.84(s,1H)。

[1026] D268:2-(乙酰氧基-噻唑-2-基-甲基)-丙烯酸甲酯

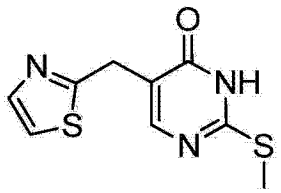
[1027]



[1028] 将噻唑 -2- 甲醛 (1 克,9 毫摩尔,1 当量) 溶解在 45 毫升水和 45 毫升二噁烷中。添加丙烯酸甲酯 (2.32 克,27 毫摩尔,3 当量) 和 DABCO(1 克,9 毫摩尔,1 当量)。在室温将反应混合物搅拌 1 小时。然后,用饱和 NaCl 溶液 (800 毫升) 稀释并用 DCM(7×200 毫升) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并蒸发以得到 1.66 克油状残留物。将油状残留物溶解在无水 DCM(10 毫升) 中。添加分子筛和 DMAP(0.44 克,3.6 毫摩尔,0.4 当量)。在 0℃冷却反应混合物并添加乙酸酐 (1.38 克,13.6 毫摩尔,1.5 当量)。室温将反应混合物搅拌 1 小时。然后,用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。蒸发有机层并通过 Biotage SP1Snap 25 克纯化,25 毫升 /min, EtOAc/ 环己烷系统,10-100% 的 EtOAc,50CV。得到 1.3 克所需产物 2-(乙酰氧基 - 噻唑 -2- 基 - 甲基)- 丙烯酸甲酯,没有进一步分析。

[1029] D269:2- 甲硫基 -5- 噻唑 -2- 基甲基 -3H- 嘧啶 -4- 酮

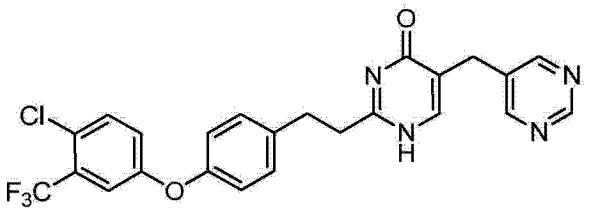
[1030]



[1031] 将甲基硫脲 (0.492 克,2.28 毫摩尔,1.1 当量) 溶解在 EtOH(用分子筛干燥的)(2 毫升) 中并添加三乙胺 (0.633 毫升,2.2 当量)。将反应混合物加热到 70℃并添加溶解于 EtOH(用分子筛干燥的)(2 毫升) 中的 2-(乙酰氧基 - 噻唑 -2- 基 - 甲基)- 丙烯酸甲酯 (0.5 克,2.07 毫摩尔,1 当量)。将其在 70℃加热 8 小时,然后冷却并过滤。将滤液蒸发到干并通过 Biotage SP1Snap 25 克纯化,25 毫升 /min,MeOH/DCM 体系,1-30% 的 MeOH,30CV。合并适当的级分并蒸发以得到 250 毫克棕色粉末。

[1032] E1:2-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基]-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

[1033]

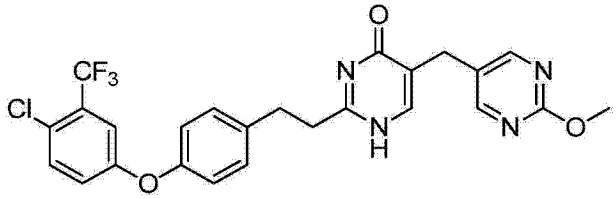


[1034] 用微波反应器在 120℃下将 3-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 丙脒 (150 毫克,0.316 毫摩尔)、K_2CO_3(131 毫克,0.949 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基) 丙酸甲酯 (188 毫克,0.633 毫摩尔) 在 NMP(1.5 毫升) 中的混合物加热 2 小时。然后通过反相 Biotage 纯化得到白色固体的标题化合物。LCMS:rt = 3.13min, $[M+H^+]$ = 487。

[1035] E2:2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基)

甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮

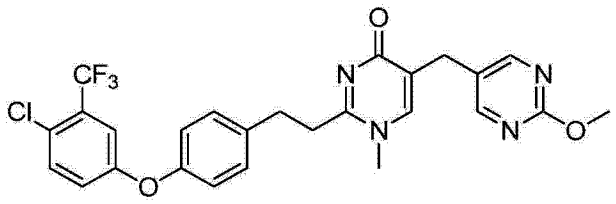
[1036]



[1037] 将 3-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基）苯氧基）苯基）丙脒盐酸盐 (5.9 克，15.56 毫摩尔）、3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）丙烯酸甲酯 (3.49 克，15.56 毫摩尔）和乙酸钾 (4.58 克，46.7 毫摩尔）在甲苯 (100 毫升）中的悬浮液在回流下加热过夜。用 Dean - Stark 设备去除反应中生成的水。残留物在乙酸乙酯中重结晶并用乙醚洗涤以得到标题化合物 (3.4 克，42％）。LCMS:rt ＝ 1.71min，[M+H$^+$] ＝ 517。

[1038] E3:2-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙基］-1- 甲基 -5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基］甲基｝-4(1H)- 嘧啶酮

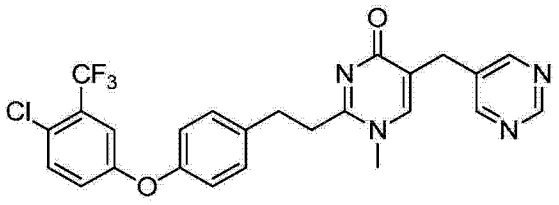
[1039]



[1040] 向 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基）苯氧基）苯乙基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮 (308 毫克，0.596 毫摩尔）在二氯乙烷 (8 毫升）中的溶液中添加 DIPEA(0.208 毫升，1.192 毫摩尔）和 MeI(0.045 毫升，0.715 毫摩尔）。在室温将反应混合物搅拌过夜。然后浓缩并通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (50 毫克，产率 15.81％）。LCMS:rt ＝ 3.09min，[M+H$^+$] ＝ 531。

[1041] E4:2-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙基］-1- 甲基 -5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

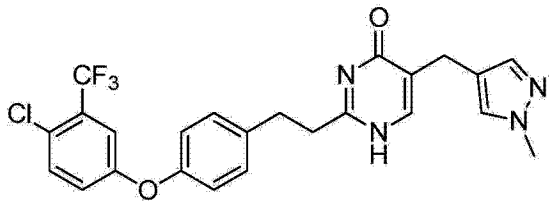
[1042]



[1043] 向 2-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙基］-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (200 毫克，0.411 毫摩尔）在二氯乙烷 (5 毫升）中的溶液中添加 DIPEA(0.143 毫升，0.822 毫摩尔）。在室温搅拌 30min，与 MeI(0.031 毫升，0.493 毫摩尔）逐滴混合，然后在室温搅拌过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (16 毫克，7.8％）。LCMS:rt ＝ 3.04min，[M+H$^+$] ＝ 501。

[1044] E5:2-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基］氧基｝苯基）乙基］-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基］-4(1H)- 嘧啶酮

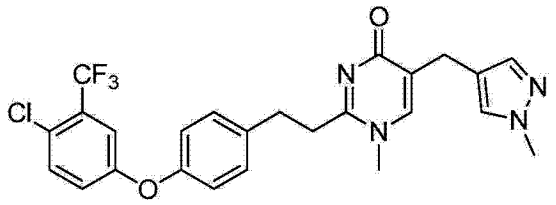
[1045]



[1046] 用微波反应器在120℃下将3-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)丙腈(699毫克,1.427毫摩尔)、K_2CO_3(300毫克,2.171毫摩尔)和3-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)丙腈(699毫克,1.427毫摩尔)在NMP(3毫升)中的混合物加热2h。然后通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(215毫克,产率24.99%)。LCMS:rt=3.13min,$[M+H^+]$=489。

[1047] E6:2-[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4(1H)-嘧啶酮三氟乙酸盐

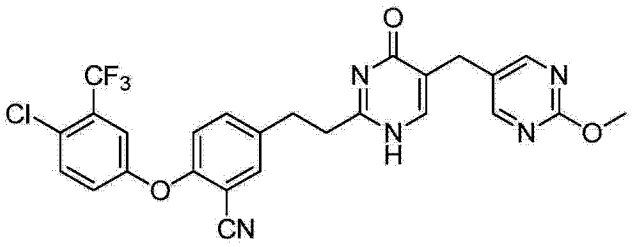
[1048]



[1049] 向2-[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4(1H)-嘧啶酮(200毫克,0.409毫摩尔)和DIPEA(0.214毫升,1.227毫摩尔)在CH_3CN(2毫升)和NMP(0.5毫升)中的溶液中添加MeI(0.028毫升,0.450毫摩尔)。在60℃搅拌4h。然后通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(20毫克,产率7.92%)。LCMS:rt=3.07min,$[M+H^+]$=503。

[1050] E7:2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-[2-(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)乙基]苯甲腈

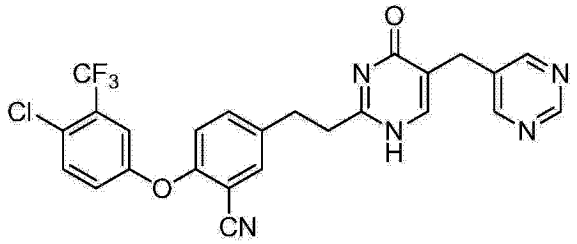
[1051]



[1052] 向2-氟-5-[2-(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)乙基]苯甲腈(80毫克,0.219毫摩尔)和4-氯-3-(三氟甲基)苯酚(64.6毫克,0.328毫摩尔)在NMP(2毫升)中的溶液中加入K_2CO_3(60.5毫克,0.438毫摩尔)。密封反应容器并在室温搅拌10min,以及通过微波加热到150℃保持2小时。然后通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(30毫克,产率25.3%)。LCMS:rt=3.19min,$[M+H^+]$=542。

[1053] E8:2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(2-(4-氧代-5-(嘧啶-5-基甲基)-1,4-二氢嘧啶-2-基)乙基)苯甲腈

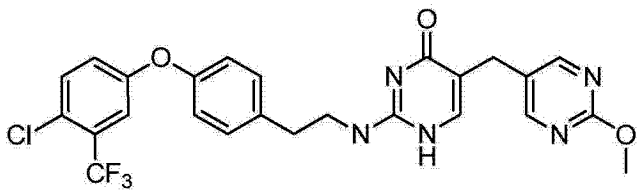
[1054]



[1055] 用微波反应器在150℃下将2-氟-5-(2-(4-氧代-5-(嘧啶-5-基甲基)-1,4-二氢嘧啶-2-基)乙基)苯甲腈(1.0克,2.68毫摩尔)、4-氯-3-(三氟甲基)苯酚(0.633克,3.22毫摩尔)和K_2CO_3(0.556克,4.03毫摩尔)在NMP(5毫升)中的混合物加热1.5h。然后通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(210毫克,产率15%)。LCMS:rt=1.65min,$[M+H^+]$=512。

[1056] E9:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]氨基}-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

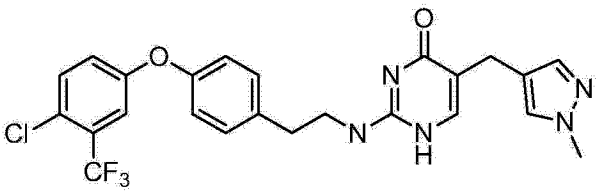
[1057]



[1058] 向5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-(硝基氨基)-4(1H)-嘧啶酮(100毫克,0.359毫摩尔)的乙醇(5毫升)溶液中添加纯的2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)-苯基]氧基}苯基)乙胺(189毫克,0.599毫摩尔)。用微波反应器在100℃下将其加热过夜。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(92毫克,产率35.6%)。LCMS:rt=3.04min,$[M+H^+]$=532.2。

[1059] E10:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]氨基}-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4(1H)-嘧啶酮

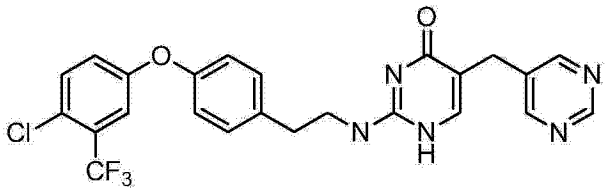
[1060]



[1061] 向5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-(硝基氨基)-4(1H)-嘧啶酮(100毫克,0.400毫摩尔)的乙醇(5毫升)溶液中添加纯的[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)-苯基]氧基}苯基)乙基]胺(或2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-苯基)乙胺)(189毫克,0.599毫摩尔)。用微波反应器在100℃下将反应混合物加热过夜。然后通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(87毫克,产率35.2%)。LCMS:rt=2.95min,$[M+H^+]$=504.2。

[1062] E11:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]氨基}-5-(5-嘧啶基甲基)-4(1H)-嘧啶酮

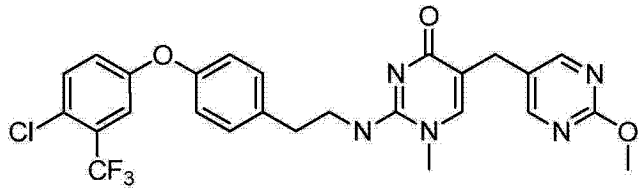
[1063]



[1064] 向 [2-(4-{[4- 氯 -3-(三 氟 甲 基) 苯 基] 氧 基 } 苯 基) 乙 基] 胺 (或 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙胺)(191 毫克,0.604 毫摩尔) 的乙醇 (1 毫升) 溶液中添加纯的 2-(硝基氨基)-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (100 毫克,0.403 毫摩尔)。用微波反应器在 120℃将反应混合物加热 1 小时。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (31 毫克,产率 12.4%)。LCMS:rt = 2.96min,[M+H+] = 502.1。

[1065] E12:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氨基 }-1- 甲基 -5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

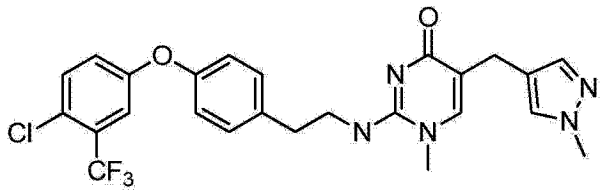
[1066]



[1067] 向 1- 甲基 -5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮 (18.4 毫克,0.063 毫摩尔) 的乙醇 (1 毫升) 溶液中添加纯的 [2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 胺 (或 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }- 苯基) 乙胺)(29.8 毫克,0.094 毫摩尔)。用微波在 100℃下将反应混合物加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (10.2 毫克,产率 24.5%)。LCMS:rt = 3.03min,[M+H+] = 546.0。

[1068] E13:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氨基 }-1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

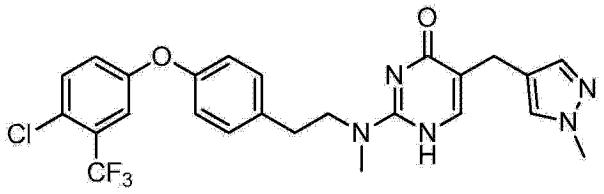
[1069]



[1070] 向 [2-(4-{[4- 氯 -3-(三 氟 甲 基) 苯 基] 氧 基 } 苯 基) 乙 基] 胺 (或 2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙胺)(179 毫克,0.568 毫摩尔) 的乙醇 (3 毫升) 溶液中添加纯的 1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2-(硝基氨基)-4(1H)- 嘧啶酮 (100 毫克,0.378 毫摩尔)。用微波反应器在 120℃将反应混合物加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (23 毫克,产率 9.6%)。LCMS:rt = 3.26min,[M+H+] = 518.2。

[1071] E14:2-[[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基](甲基) 氨基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

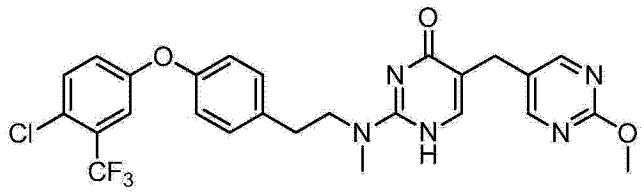
[1072]



[1073] 向 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）丙酸甲酯 (68.6 毫克,0.350 毫摩尔）和 K_2CO_3(112 毫克,0.807 毫摩尔）在 NMP(5 毫升）中的混合物中添加纯的 N-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基]-N- 甲基胍 (100 毫克,0.269 毫摩尔）。用微波反应器在 200℃将反应混合物加热 2h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (35 毫克,0.055 毫摩尔,产率 20.5％）。LCMS:rt = 3.00min,[M+H+] = 518.0。

[1074] E15:2-[[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基](甲基）氨基]-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

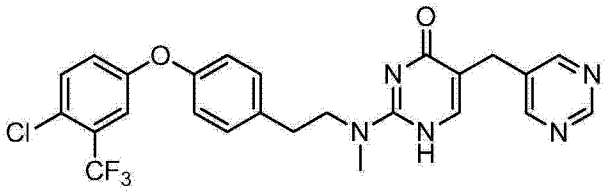
[1075]



[1076] 向 N-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基]-N- 甲基胍 (100 毫克,0.269 毫摩尔）、2- 甲酰基 -3-[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (78 毫克,0.350 毫摩尔）在 NMP(5 毫升）中的溶液中添加纯的 N-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基]-N- 甲基胍 (100 毫克,0.269 毫摩尔）。用微波反应器在 200℃将反应混合物加热 2h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (33 毫克,0.050 毫摩尔,产率 18.5％）。LCMS:rt = 3.14min,[M+H+] = 545.9。

[1077] E16:2-[[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基](甲基）氨基]-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

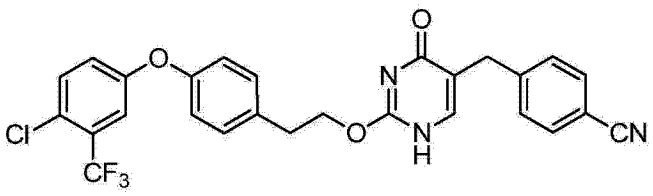
[1078]



[1079] 向 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基）丙酸甲酯 (67.9 毫克,0.350 毫摩尔）和 K_2CO_3(149 毫克,1.076 毫摩尔）在 NMP(2 毫升）中的混合物中添加纯的 N-[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基]-N- 甲基胍 (100 毫克,0.269 毫摩尔）。用微波反应器在 200℃将反应混合物加热 3h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (38 毫克,产率 22.4％）。LCMS:rt = 3.02min,[M+H+] = 516.0。

[1080] E17:4-[(2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基）甲基] 苯甲腈

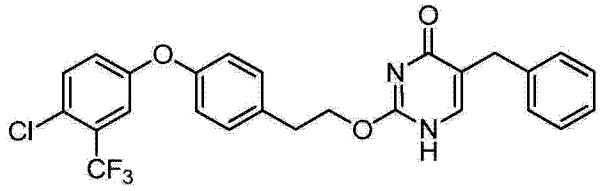
[1081]



[1082] 将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲三氟甲磺酸盐 (120 毫克,0.236 毫摩尔)、3-(4- 氰基苯基)-2- 甲酰基丙酸乙酯 (137 毫克,0.591 毫摩尔) 和 K_2CO_3(98 毫克,0.709 毫摩尔) 在 DMA(5 毫升) 中的混合物在 160℃加热 1 小时。然后通过 MDAP 纯化得到浅黄固体的标题化合物 (38 毫克,产率 29.0%)。LCMS:rt = 3.90min,[M+H$^+$] = 526.2。

[1083] E18:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-(苯基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

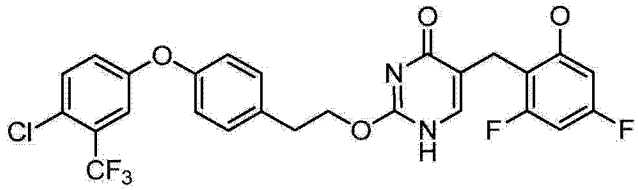
[1084]



[1085] 用微波反应器在 160℃将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲三氟甲磺酸盐 (120 毫克,0.236 毫摩尔)、2- 甲酰基 -3- 苯基丙酸乙酯 (122 毫克,0.591 毫摩尔) 和 K_2CO_3(98 毫克,0.709 毫摩尔) 在 DMA(5 毫升) 中的混合物加热 1 小时。然后通过 MDAP 纯化得到灰白固体的标题化合物 (47 毫克,产率 39.7%)。LCMS:rt = 4.08min,[M+H$^+$] = 501.2。

[1086] E19:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-[(2,4- 二氟 -6- 羟基苯基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

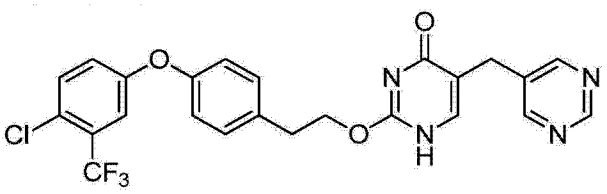
[1087]



[1088] 用微波反应器在 160℃将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲三氟甲磺酸盐 (120 毫克,0.236 毫摩尔)、2- 甲酰基 -3-(2,4,6- 三氟苯基) 丙酸乙酯 (154 毫克,0.591 毫摩尔) 和 K_2CO_3(98 毫克,0.709 毫摩尔) 在 DMA(5 毫升) 中的混合物加热 1 小时。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (44 毫克,产率 32.0%)。LCMS:rt = 4.14min,[M+H$^+$] = 553.2。

[1089] E20:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

[1090]

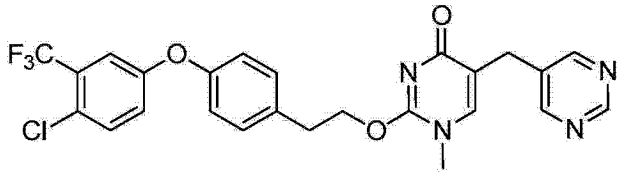


[1091] (a) 向 (2E)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (302 毫克,1.557 毫摩尔) 和 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲三氟甲磺酸盐 (527 毫克,1.038 毫摩尔) 在 NMP(12 毫升) 中的悬浮液中加入 K_2CO_3(430 毫克,3.11 毫摩尔)。混合物用微波反应器在 160℃下加热 1 小时。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (130 毫克,产率 24.91%)。LCMS:rt = 3.43min,[M+H+] = 503

[1092] (b) 提供了用于制备实施例 20 的化合物的另一合成方法:在室温将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲三氟甲磺酸盐 (17.29 克,34.0 毫摩尔)、(2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (5.5 克,28.3 毫摩尔) 和乙酸钾 (5.56 克,56.6 毫摩尔) 在甲苯 (200 毫升) 中的悬浮液搅拌 2min,然后加热回流 3 小时。将混合物过滤并浓缩到干燥,然后溶解在 DMF 中并用 TFA 通过 MDAP 纯化。合并纯化的部分并用氨水中和。真空去除有机溶剂并用 EA 萃取水层。合并有机层并用 Na_2SO_4 干燥,浓缩以得到白色固体。该固体在 MeCN 中重结晶得到标题化合物 (3.0 克,产率 21.06%)。LCMS:rt = 3.43min,[M+H+] = 503。

[1093] E21:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-1- 甲基 -5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

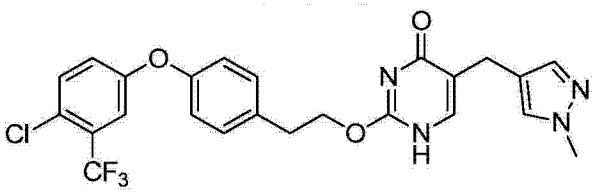
[1094]



[1095] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (45 毫克,0.089 毫摩尔) 在二氯甲烷 (DCM)(2 毫升) 中的溶液中添加 DIPEA(0.031 毫升,0.179 毫摩尔) 和 MeI(8.39 微升,0.134 毫摩尔)。通过反相 biotage 纯化混合物得到 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-1- 甲基 -5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (20 毫克,0.039 毫摩尔,产率 43.2%)。LCMS:rt = 3.37min,[M+H+] = 517。

[1096] E22:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

[1097]

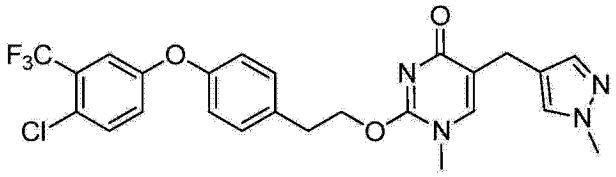


[1098] 向 (2Z)-3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯 (125 毫克,0.636 毫摩尔) 和 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }- 苯基) 乙基异脲 (190

毫克,0.530 毫摩尔）在甲苯（4 毫升）中的悬浮液中添加 K_2CO_3(220 毫克,1.589 毫摩尔）。用微波反应器在 130℃将混合物加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（55 毫克,产率 16.78%）。LCMS:rt = 3.45min,[M+H$^+$] = 505。

[1099] E23:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基］-4(1H)- 嘧啶酮

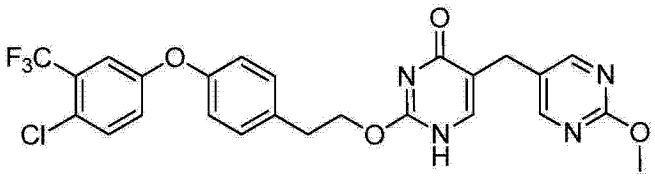
[1100]



[1101] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基］-4(1H)- 嘧啶酮（71 毫克,0.109 毫摩尔）在 DCM(1.5 毫升）中的溶液中添加 DIPEA(0.038 毫升,0.217 毫摩尔）和 MeI(10.18 微升,0.163 毫摩尔）。室温将混合物搅拌过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（34 毫克,产率 60.3%）。LCMS:rt = 3.35min,[M+H$^+$] = 519。

[1102] E24:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-4(1H)- 嘧啶酮

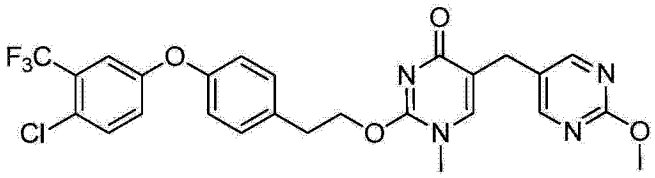
[1103]



[1104] 向 (2E)-3- 羟基 -2-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-2- 丙烯酸甲酯（177 毫克,0.789 毫摩尔）和 O-2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基}- 苯基）乙基异脲三氟甲磺酸盐（267 毫克,0.526 毫摩尔）在 NMP(10 毫升）中的溶液中添加 K_2CO_3(218 毫克,1.577 毫摩尔）。用微波反应器在 160℃将混合物加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（60 毫克,产率 21.41%）。LCMS:rt = 3.58min,[M+H$^+$] = 532.9。

[1105] E25:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-1- 甲基 -5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-4(1H)- 嘧啶酮

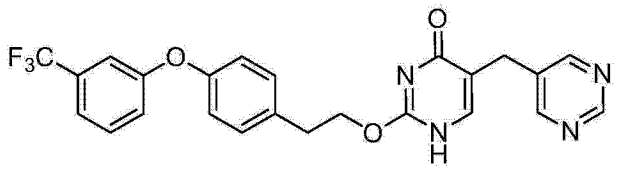
[1106]



[1107] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-4(1H)- 嘧啶酮（粗产物）(410 毫克,0.769 毫摩尔）在 DCM(1.5 毫升）中的溶液中添加 DIPEA(0.269 毫升,1.539 毫摩尔）和 MeI(0.072 毫升,1.154 毫摩尔）。室温将混合物搅拌过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（120 毫克,产率 28.5%）。LCMS:rt = 3.48min,[M+H$^+$] = 547。

[1108] E26:5-[(4- 亚甲基 -2-{[2-(4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 甲基] 嘧啶

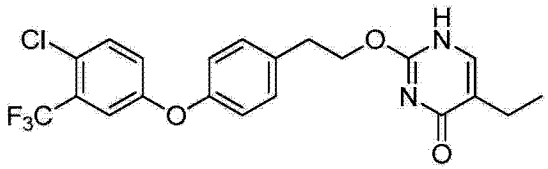
[1109]



[1110] 向 (2E)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (105 毫克,0.542 毫摩尔) 和 O-2-(4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲 (171 毫克,0.361 毫摩尔) 在 NMP(4 毫升) 中的悬浮液中添加 K_2CO_3(150 毫克,1.084 毫摩尔)。用微波反应器在 160℃将混合物加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (48 毫克,产率 28.4%)。LCMS:rt = 3.258min,[M+H$^+$] = 469。

[1111] E27:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮

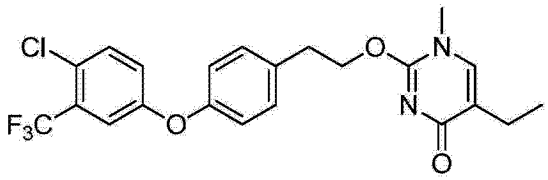
[1112]



[1113] 向 (2Z)-2- 乙基 -3- 羟基 -2- 丙烯酸乙酯 (281 毫克,1.951 毫摩尔) 和 K_2CO_3(270 毫克,1.951 毫摩尔) 在 NMP(10 毫升) 中的悬浮液中添加 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲 (350 毫克,0.976 毫摩尔)。用微波反应器在 160℃将混合物加热 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (165 毫克,产率 38.5%)。LCMS:rt = 3.89min,[M+H$^+$] = 439。

[1114] E28:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5- 乙基 -1- 甲基 -4(1H)- 嘧啶酮

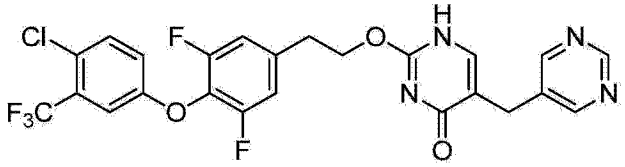
[1115]



[1116] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮 (123 毫克,0.280 毫摩尔) 和 DIPEA(0.490 毫升,2.80 毫摩尔) 在 DCM(3.0 毫升) 中的溶液中滴加 MeI(0.175 毫升,2.80 毫摩尔)。在室温将反应混合物搅拌 3h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (40 毫克,产率 29.9%)。LCMS:rt = 3.60min,[M+H$^+$] = 453。

[1117] E29:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯基) 乙基] 氧基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

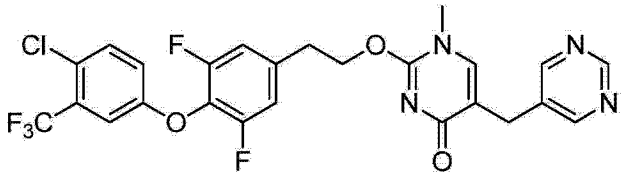
[1118]



[1119] 用微波反应器在 160℃将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯基) 乙基异脲 (450 毫克,0.826 毫摩尔)、(2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (321 毫克,1.652 毫摩尔) 和 K_2CO_3(228 毫克,1.652 毫摩尔) 在 NMP(5 毫升) 中的混合物加热 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (120 毫克,产率 22.25%)。LCMS:rt = 3.46min,[M+H$^+$] = 539。

[1120] E30:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯基) 乙基] 氧基 }-1- 甲基 -5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

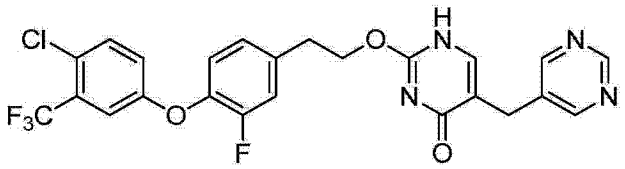
[1121]



[1122] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3,5- 二氟苯基) 乙基] 氧基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (80 毫克,0.148 毫摩尔) 和 DIPEA(0.078 毫升,0.445 毫摩尔) 在 DCM(3.0 毫升) 中的溶液中滴加 MeI(0.019 毫升,0.297 毫摩尔)。在室温 25℃下将反应混合物搅拌 3h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (5 毫克,9.04 微摩尔,产率 6.0%)。LCMS:rt = 3.46min,[M+H$^+$] = 553。

[1123] E31:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3- 氟苯基) 乙基] 氧基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

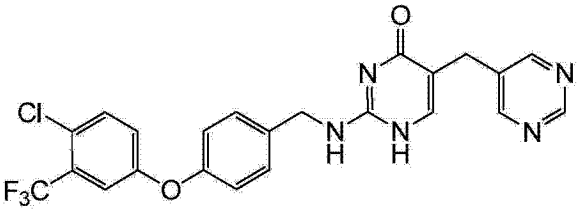
[1124]



[1125] 用微波反应器在 160℃将 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3- 氟苯基) 乙基异脲 (200 毫克,0.380 毫摩尔)、(2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (147 毫克,0.759 毫摩尔) 和 K_2CO_3(105 毫克,0.759 毫摩尔) 在 NMP(5 毫升) 中的混合物加热 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (100 毫克,产率 41.5%)。LCMS:rt = 3.42min,[M+H$^+$] = 521。

[1126] E32:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 氨基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

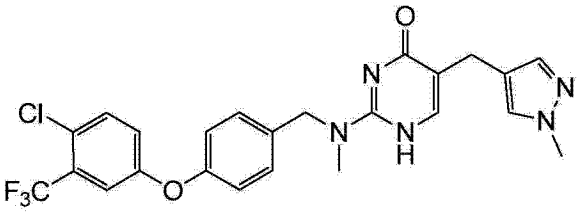
[1127]



[1128] 用微波反应器在 130℃将 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 胍 (50 毫克,0.109 毫摩尔)、(2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (33 毫克,0.170 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(143 毫克,0.438 毫摩尔) 在 NMP(1 毫升) 中的混合物加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (5 毫克,产率 7.60％)。LCMS:rt = 2.93min,[M+H$^+$] = 488。

[1129] E33:2-[[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基](甲基) 氨基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

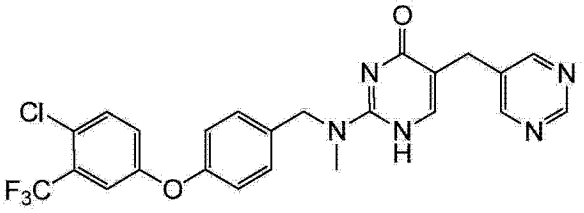
[1130]



[1131] 向 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基]-N- 甲基胍 (50 毫克,0.140 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(182 毫克,0.559 毫摩尔) 在 NMP(1 毫升) 中的混合物中添加 (2Z)-3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯 (40 毫克,0.204 毫摩尔)。用微波反应器在 130℃加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (13 毫克,产率 15.1％)。LCMS:rt = 3.03min,[M+H$^+$] = 504。

[1132] E34:2-[[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基](甲基) 氨基]-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

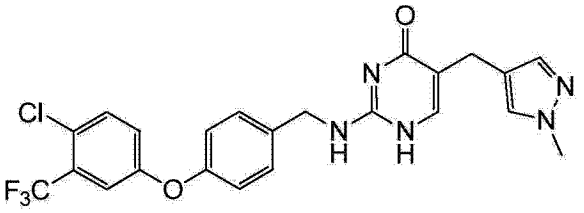
[1133]



[1134] 向 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基]-N- 甲基胍 (50 毫克,0.106 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(138 毫克,0.425 毫摩尔) 在 NMP(1 毫升) 中的混合物中添加 (2Z)-3- 羟基 -2-(5- 嘧啶基甲基)-2- 丙烯酸甲酯 (25 毫克,0.129 毫摩尔)。用微波反应器在 130℃加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (5 毫克 , 产率 7.6％)。LCMS:rt = 3.12min,[M+H$^+$] = 502。

[1135] E35:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 氨基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮三氟乙酸盐

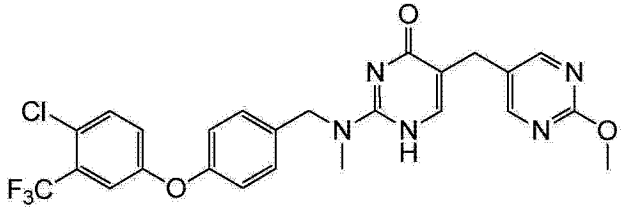
[1136]



[1137] 向 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 胍 (150 毫克,0.328 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(428 毫克,1.314 毫摩尔) 在 NMP(1.5 毫升) 中的混合物中添加 (2Z)-3- 羟基 -2-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 丙烯酸甲酯 (77 毫克,0.394 毫摩尔)。用微波反应器在 130℃加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (54 毫克,产率 27.3%)。LCMS:rt = 2.88min,$[M+H^+]$ = 490。

[1138] E36:2-[[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基](甲基) 氨基]-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

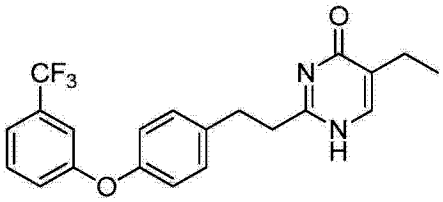
[1139]



[1140] 向 N-[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基]-N- 甲基胍 (100 毫克,0.212 毫摩尔) 和 (2Z)-3- 羟基 -2-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 丙烯酸甲酯 (57.2 毫克,0.255 毫摩尔) 在 NMP(1 毫升) 中的溶液中添加 K_2CO_3(117 毫克,0.850 毫摩尔)。用微波反应器在 130℃加热 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物 (10 毫克,产率 8.8%)。LCMS:rt = 3.14min,$[M+H^+]$ = 532。

[1141] E37:5- 乙基 -2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

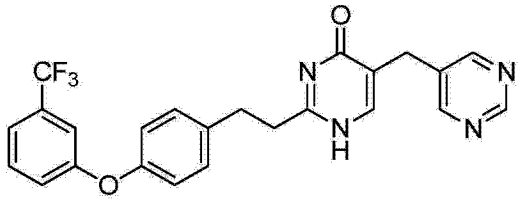
[1142]



[1143] 向 3-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 丙脒 (200 毫克,0.580 毫摩尔) 在 THF(4 毫升) 中的溶液中添加 2-(羟基亚甲基) 丁酸甲酯 (151 毫克,0.580 毫摩尔) 和乙酸钾 (171 毫克,1.740 毫摩尔)。用微波反应器在 100℃和氮气下加热混合物 1h。将反应混合物冷却到室温,真空去除溶剂。通过 MDAP 纯化残留物以得到白色固体的标题化合物 (36.7 毫克,产率 16.29%)。LCMS:rt = 1.67min,$[M+H^+]$ = 389。

[1144] E38:5-(嘧啶 -5- 基甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

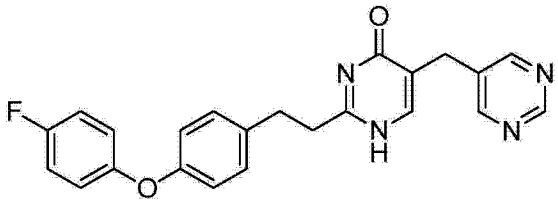
[1145]



[1146] 向 3-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯基)丙腈(200 毫克,0.580 毫摩尔)在甲苯(10 毫升)中的溶液中添加 3-羟基-2-(嘧啶-5-基甲基)丙烯酸甲酯(113 毫克,0.580 毫摩尔)和乙酸钾(171 毫克,1.740 毫摩尔)。在 120℃加热混合物过夜。热过滤混合物并用甲苯洗涤固体。浓缩滤液。用乙醚研磨残留物以得到标题化合物(144 毫克,产率 53.9%)。LCMS:rt = 8.51min,[M+H$^+$] = 453。

[1147] E39:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮

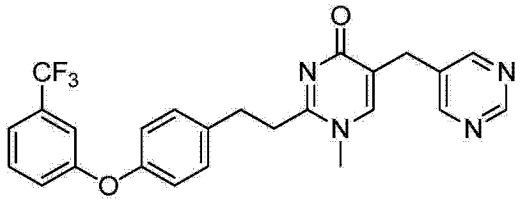
[1148]



[1149] 用与 E38 相同的方法由在甲苯(10 毫升)中的(Z)-3-羟基-2-(嘧啶-5-基甲基)丙烯酸甲酯(194 毫克,1 毫摩尔)、3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙腈(258 毫克,1 毫摩尔)和乙酸钾(294 毫克,3 毫摩尔)得到黄色固体的标题化合物(250 毫克,产率 62.1%)。LCMS:rt = 1.528min,[M+H$^+$] = 403。

[1150] E40:1-甲基-5-(嘧啶-5-基甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯乙基)嘧啶-4(1H)-酮

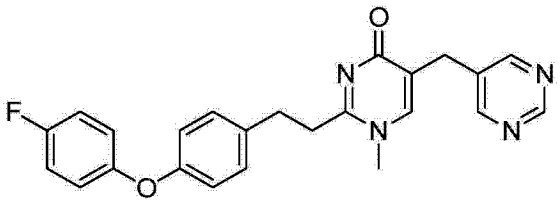
[1151]



[1152] 在 25℃下向 5-(嘧啶-5-基甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯乙基)嘧啶-4(1H)-酮(200 毫克,0.442 毫摩尔)在 DCM(10 毫升)中的溶液中添加 MeI(4.42 毫升,4.42 毫摩尔)(1.0M 的 DCM 溶液)和 DIPEA(0.772 毫升,4.42 毫摩尔)。室温将混合物搅拌两天。真空去除溶剂。然后通过 MDAP 纯化得到白色固体的标题化合物(87.6 毫克,产率 40.8%)。LCMS:rt = 1.59min,[M+H$^+$] = 467。

[1153] E41:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-1-甲基-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮

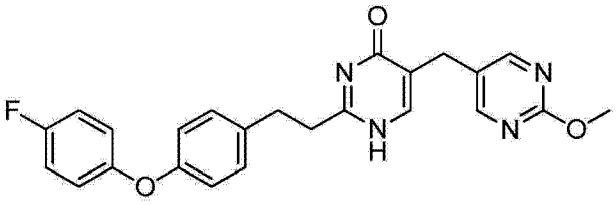
[1154]



[1155] 用与E40相同的方法由在DCM(20毫升)中的2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮(130毫克,0.323毫摩尔)、MeI(459毫克,3.23毫摩尔)和DIPEA(418毫克,3.23毫摩尔)得到黄色固体的标题化合物(30毫克)。LCMS:rt = 1.496min,[M+H$^+$] = 417。

[1156] E42:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

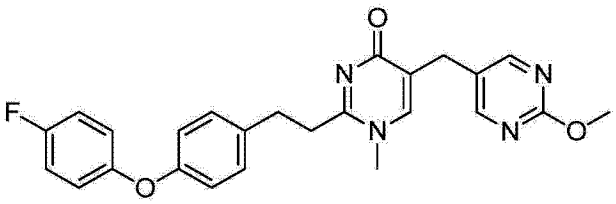
[1157]



[1158] 用与E38相同过程由在甲苯(10毫升)中的(Z)-3-羟基-2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)丙烯酸甲酯(224毫克,1毫摩尔)、3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙脒(258毫克,1毫摩尔)和乙酸钾(294毫克,3毫摩尔)得到黄色固体的标题化合物(250毫克,产率57.8%)。LCMS:rt = 1.584min,[M+H$^+$] = 433。

[1159] E43:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-1-甲基嘧啶-4(1H)-酮

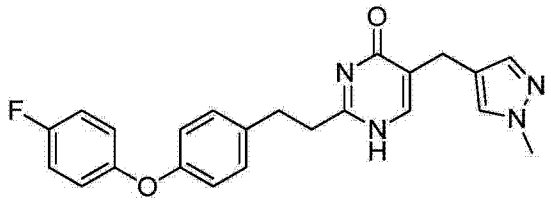
[1160]



[1161] 用与E40相同过程由在DCM(20毫升)中的2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮(141毫克,0.326毫摩尔)、MeI(463毫克,3.26毫摩尔)和DIPEA(421毫克,3.26毫摩尔)得到黄色固体的标题化合物(30毫克)。LCMS:rt = 1.540min,[M+H$^+$] = 447。

[1162] E44:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

[1163]

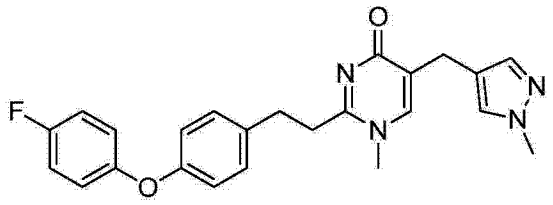


[1164] 用与E38相同过程由在甲苯(10毫升)中的(Z)-3-羟基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)丙烯酸甲酯(196毫克,1毫摩尔)、3-(4-(4-氟苯氧基)苯基)丙脒(258毫克,1毫摩尔)和乙酸钾(294毫克,3毫摩尔)得到黄色固体的标题化合物(32毫克,产率7.91%)。LCMS:rt = 1.580min,[M+H$^+$] = 405。

[1165] E45:2-(4-(4-氟苯氧基)苯乙基)-1-甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲

基）嘧啶 -4(1H)- 酮

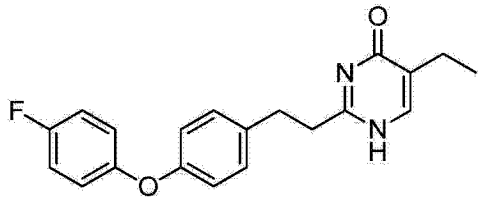
[1166]



[1167] 用与 E40 相同的方法由在 DCM(20 毫升）中的 2-(4-(4- 氟苯氧基）苯乙基)-5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮 (380 毫克,0.94 毫摩尔）、MeI(1334 毫克,9.4 毫摩尔）和 DIPEA(1214 毫克,9.4 毫摩尔）得到黄色固体的标题化合物 (12 毫克）。LCMS:rt = 1.491min,[M+H+] = 419。

[1168] E46:5- 乙基 -2-(4-(4- 氟苯氧基）苯乙基）嘧啶 -4(1H)- 酮

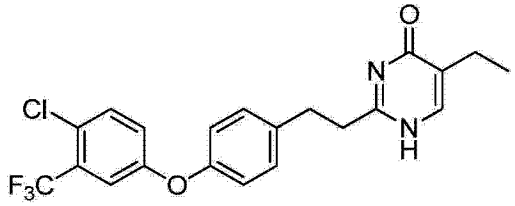
[1169]



[1170] 用与 E38 相同的方法由在甲苯 (10 毫升）中的 (Z)-2-(羟基亚甲基）丁酸甲酯 (195 毫克,1.5 毫摩尔）、3-(4-(4- 氟苯氧基）苯基）丙腈 (387 毫克,1.5 毫摩尔）和乙酸钾 (442 毫克,4.5 毫摩尔）得到黄色固体的标题化合物 (100 毫克,产率 19.7%）。LCMS:rt = 1.570min,[M+H+] = 339。

[1171] E47:2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基）苯氧基）苯乙基)-5- 乙基嘧啶 -4(1H)- 酮

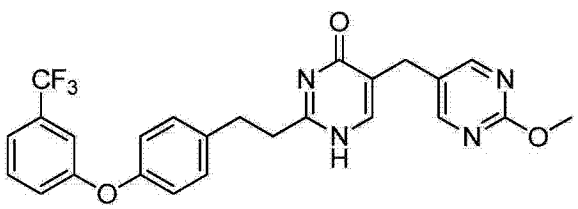
[1172]



[1173] 用与 E38 相同的方法由在甲苯 (20 毫升）中的 (Z)-2-(羟基亚甲基）丁酸甲酯 (130 毫克,1 毫摩尔）、3-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基）苯氧基）苯基）丙腈 (343 毫克,1 毫摩尔）和乙酸钾 (294 毫克,3 毫摩尔）得到黄色固体的标题化合物 (40 毫克,产率 9.46%）。LCMS:rt = 1.728mins,[M+H+] = 423,425。

[1174] E48:5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基）苯氧基）苯乙基）嘧啶 -4(1H)- 酮

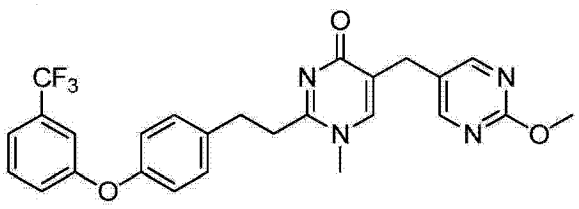
[1175]



[1176] 用与 E38 相同的方法由在甲苯 (10 毫升) 中 3-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 丙腈 (200 毫克,0.580 毫摩尔)、3-羟基 -2-((2-甲氧基嘧啶 -5-基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (130 毫克,0.580 毫摩尔) 和乙酸钾 (171 毫克,1.740 毫摩尔) 的混合物来得到黄色固体的标题化合物 (180 毫克,产率 61.1%)。LCMS:rt = 8.88min,[M+H$^+$] = 483。

[1177] E49:5-((2-甲氧基嘧啶 -5-基) 甲基)-1-甲基 -2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)-酮

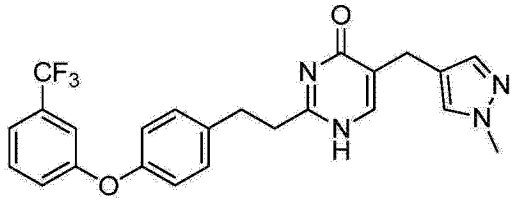
[1178]



[1179] 用与 E40 相同的方法由在 DCM(5 毫升) 中的 5-((2-甲氧基嘧啶 -5-基) 甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)-酮 (120 毫克,0.249 毫摩尔)、MeI(6.22 毫升,1.244 毫摩尔)(0.2M 在 DCM 中) 和 DIPEA(0.043 毫升,0.249 毫摩尔) 得到无色油状的标题化合物 (13.2 毫克,产率 10.41%)。LCMS:rt = 1.63min,[M+H$^+$] = 497。

[1180] E50:5-((1-甲基 -1H-吡唑 -4-基) 甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)-酮

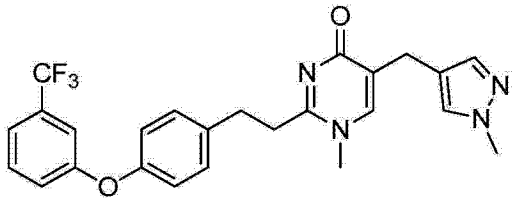
[1181]



[1182] 用与 E38 相同的方法由在甲苯 (8 毫升) 中的 3-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯基) 丙腈 (200 毫克,0.580 毫摩尔)、(2Z)-3-羟基 -2-[(1-甲基 -1H-吡唑 -4-基) 甲基]-2-丙烯酸甲酯 (126 毫克,0.638 毫摩尔) 和 KOAc(171 毫克,1.740 毫摩尔) 得到白色固体的标题化合物 (18.3 毫克,产率 6.66%)。LCMS:rt = 1.65min,[M+H$^+$] = 455。

[1183] E51:1-甲基 -5-((1-甲基 -1H-吡唑 -4-基) 甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)-酮

[1184]

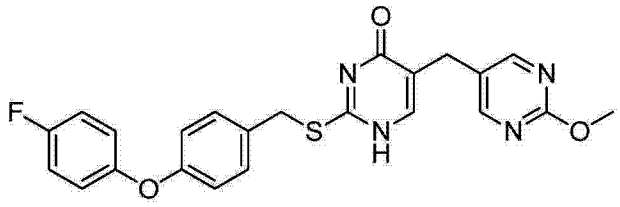


[1185] 用与 E40 相同的方法由在 DCM(8 毫升) 中的 5-((1-甲基 -1H-吡唑 -4-基) 甲基)-2-(4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基) 嘧啶 -4(1H)-酮 (200 毫克,0.440 毫摩尔)、MeI(7.04 毫升,3.52 毫摩尔)(0.5M 的 DCM 溶液) 和 DIPEA(0.615 毫升,3.52 毫摩尔) 得到无色油状的标题化合物 (13.8 毫克,产率 6.46%)。LCMS:rt = 1.57min,[M+H$^+$] = 469。

[1186] E52:2-((4-(4-氟苯氧基) 苯甲基) 硫基)-5-((2-甲氧基嘧啶 -5-基) 甲基) 嘧

啶 -4(1H)- 酮

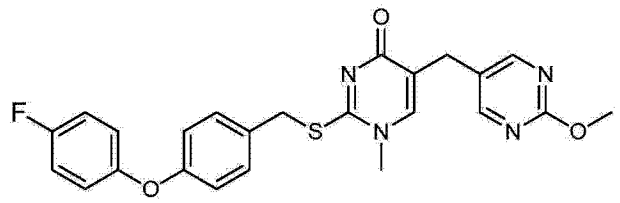
[1187]



[1188] 在 60℃下将在 DCM(50 毫升）中的 5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）-2- 硫代 -2,3- 二氢嘧啶 -4(1H)- 酮 (2.75 克，10.99 毫摩尔）、1-（氯甲基）-4-(4- 氟苯氧基）苯 (2.6 克，10.99 毫摩尔）和二异丙胺 (3.34 克，33.0 毫摩尔）的混合物加热过夜。将混合物冷却到室温后，用盐水洗涤，有机相用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩得到粗产物，将该粗产物在 EA(20 毫升）中浆化 (slurred)10min，过滤，用 EA 洗涤并真空浓缩，得到白色固体的标题化合物 (2.75 克，产率 51.4%）。LCMS:rt = 1.47min,[M+H$^+$] = 451.0。

[1189] E53:2-[({4-[(4- 氟苯基）氧基］苯基｝甲基）硫基］-1- 甲基 -5-{[2-（甲氧基）-5- 嘧啶基］甲基｝-4(1H)- 嘧啶酮

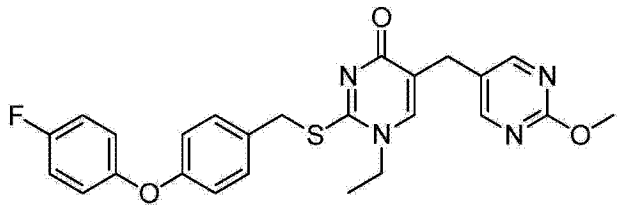
[1190]



[1191] 向 2-(4-(4- 氟苯氧基）苯甲硫基）-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮 (100 毫克，0.222 毫摩尔）和 Hunig 碱 (0.058 毫升，0.333 毫摩尔）在 DCM(4 毫升）中的溶液中添加 MeI(0.021 毫升，0.333 毫摩尔）。在 50℃下将混合物加热 2h。通过反相快速色谱纯化以得到标题化合物 (30 毫克，产率 29.1%）。LCMS:rt = 3.05min,[M+H$^+$] = 465。

[1192] E54:1- 乙基 -2-[({4-[(4- 氟苯基）氧基］苯基｝甲基）硫基］-5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基｝-4(1H)- 嘧啶酮

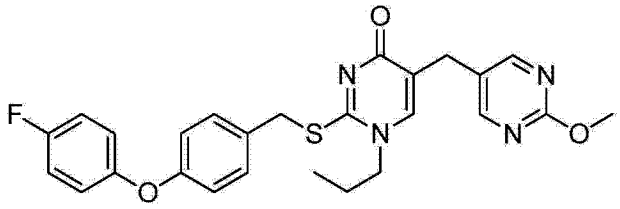
[1193]



[1194] 向 2-((4-(4- 氟苯氧基）苯甲基）硫基）-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮 (167 毫克，0.371 毫摩尔）在 DCE(5 毫升）中的溶液中添加 Hunig 碱 (0.194 毫升，1.112 毫摩尔）和 EtI(0.045 毫升，0.556 毫摩尔）。在 55℃下将混合物加热 2 天。然后通过反相快速色谱纯化以得到标题化合物 (10 毫克，产率 5.64%）。LCMS:rt = 3.24min,[M+H$^+$] = 479。

[1195] E55:2-[({4-[(4- 氟苯基）氧基］苯基｝甲基）硫基］-5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基｝-1- 丙基 -4(1H)- 嘧啶酮

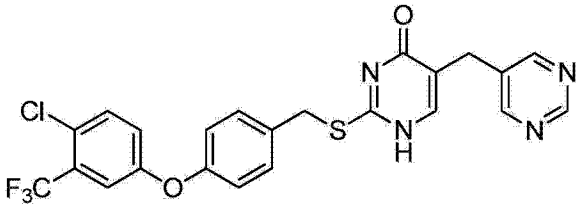
[1196]



[1197] 除了时间延长至3天,用与E54相同的方法由在DCE(5毫升)中的2-((4-(4-氟苯氧基)苯甲基)硫基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮(146.6毫克,0.325毫摩尔)、Hunig碱(0.171毫升,0.976毫摩尔)和1-溴丙烷(80毫克,0.651毫摩尔)得到标题化合物(50毫克,0.102毫摩尔,产率31.2%)。LCMS:rt = 3.41min,[M+H$^+$] = 493。

[1198] E56:2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-(5-嘧啶基甲基)-4(1H)-嘧啶酮

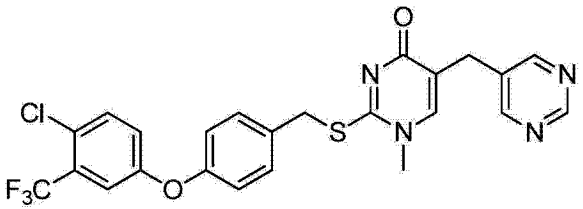
[1199]



[1200] 向5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(75毫克,0.343毫摩尔)和DIPEA(0.163毫升,0.934毫摩尔)在DCM(2毫升)中的悬浮液中添加1-氯-4-{[4-(氯甲基)苯基]氧基}-2-(三氟甲基)苯(100毫克,0.311毫摩尔)。在60℃将溶液加热过夜。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(42毫克,产率26.7%)。LCMS:rt = 3.49min,[M+H$^+$] = 505。

[1201] E57:2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-1-甲基-5-(5-嘧啶基甲基)-4(1H)-嘧啶酮

[1202]

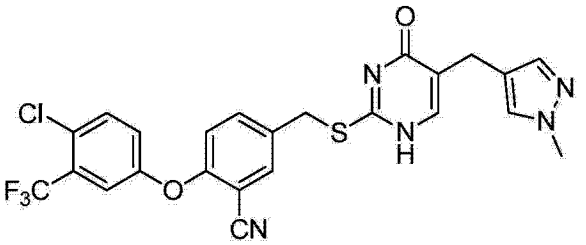


[1203] 向5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(70毫克,0.318毫摩尔)和DIPEA(0.083毫升,0.477毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液中添加1-氯-4-{[4-(氯甲基)苯基]氧基}-2-(三氟甲基)苯(110毫克,0.343毫摩尔)。在60℃将反应混合物加热过夜。用氮气去除溶剂后,将残留物溶解在MeCN(4毫升)中并添加NMP(1.5毫升)、$ZnBr_2$(107毫克,0.477毫摩尔)和DIPEA(0.083毫升,0.477毫摩尔)。在60℃将混合物搅拌10min并滴加MeI(0.020毫升,0.318毫摩尔),然后在60℃搅拌1.5h。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(12毫克,产率5.97%)。LCMS:rt = 3.38min,[M+H$^+$] = 519。

[1204] E58:2-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(((5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲

基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 甲基) 苯甲腈,三氟乙酸盐

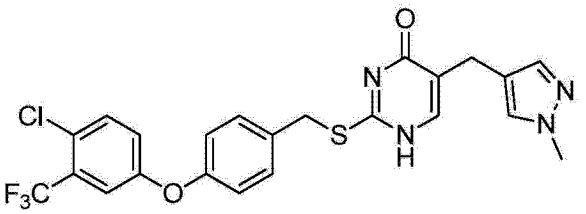
[1205]



[1206] 向 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (104 毫克,0.468 毫摩尔) 和 2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈 (180 毫克,0.520 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的溶液中添加 DIPEA(0.454 毫升,2.60 毫摩尔)。在 60℃下将混合物加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (89 毫克,产率 26.5%)。LCMS:rt = 3.33min,[M+H+] = 532。

[1207] E59:2-((4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯甲基) 硫基)-5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮,三氟乙酸盐

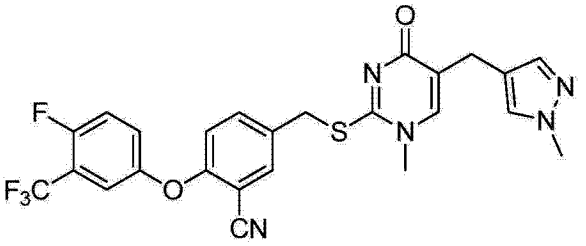
[1208]



[1209] 用与 E58 相同的方法由在氯仿 (2 毫升) 中的 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (104 毫克,0.468 毫摩尔) 和 1- 氯 -4-{[4-(氯甲基) 苯基] 氧基}-2-(三氟甲基) 苯 (167 毫克,0.520 毫摩尔) 和 DIPEA(0.454 毫升,2.60 毫摩尔) 得到标题化合物 (92 毫克,0.148 毫摩尔,产率 28.5%)。LCMS:rt = 3.54min,[M+H+] = 507。

[1210] E60:2-(4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(((1- 甲基 -5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 甲基) 苯甲腈,三氟乙酸盐

[1211]

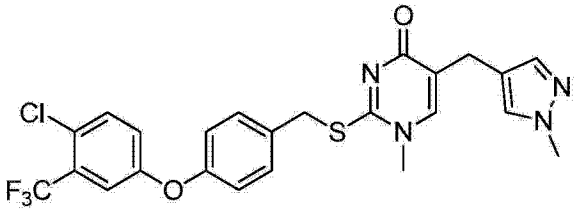


[1212] 向 2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基}-5-[({5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基} 硫基) 甲基] 苯甲腈 (123 毫克,0.239 毫摩尔) 和 DIPEA(0.125 毫升,0.716 毫摩尔) 在 MeCN(2 毫升) 和 NMP(0.5 毫升) 中的溶液中添加 MeI(0.018 毫升,0.286 毫摩尔)。在 60℃下将混合物加热 2 小时。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (18 毫克,0.028 毫摩尔,产率 11.72%)。LCMS:rt = 3.06min,[M+H+] = 530。

[1213] E61:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基} 苯基) 甲基] 硫基}-1- 甲

基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮,三氟乙酸盐

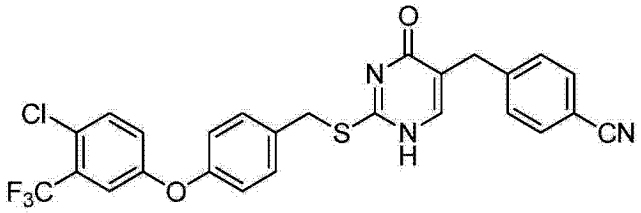
[1214]



[1215] 用与 E60 相同的方法由在 MeCN(2 毫升) 中的 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮 (89 毫克,0.176 毫摩尔)、DIPEA(0.092 毫升,0.527 毫摩尔) 和 MeI(0.013 毫升,0.211 毫摩尔) 得到标题化合物 (24 毫克,0.038 毫摩尔,产率 21.53%)。LCMS:rt = 3.37min,[M+H+] = 521。

[1216] E62:4-[(2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 甲基] 苯甲腈

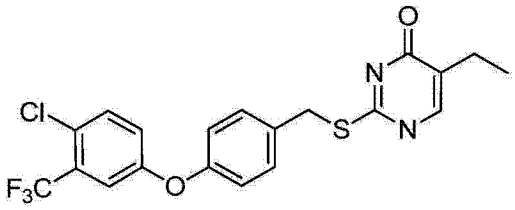
[1217]



[1218] 在氩气下向在室温搅拌 5min 的 4-[(4- 氧代 -2- 硫代 -1,2,3,4- 四氢 -5- 嘧啶基) 甲基] 苯甲腈 (70 毫克,0.288 毫摩尔) 和 K_2CO_3(41.3 毫克,0.299 毫摩尔) 在丙酮 (6 毫升) 中的悬浮液中添加 1- 氯 -4-{[4-(氯甲基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯 (60 毫克,0.187 毫摩尔)。在 60℃将混合物加热 3h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (31 毫克,0.059 毫摩尔,产率 31.4%)。LCMS:rt = 3.98min,[M+H+] = 528。

[1219] E63:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮

[1220]

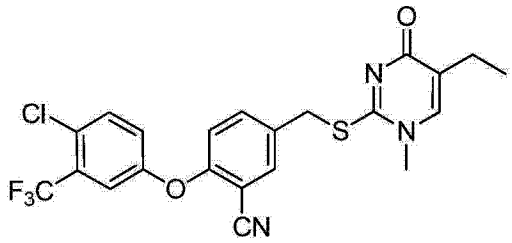


[1221] 将 1- 氯 -4-{[4-(氯甲基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯 (65 毫克,0.202 毫摩尔)、5- 乙基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (47.4 毫克,0.304 毫摩尔) 和 DIPEA(0.163 毫升,0.933 毫摩尔) 在 DCE(3.0 毫升) 中的混合物密封在容器中并在室温搅拌 5min,然后在微波条件下在 80℃加热 30min。冷却后,用水淬灭,用 EA 萃取,将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并通过 MDAP 纯化以得到标题化合物 (41 毫克,产率 45.9%)。LCMS:rt = 3.94min,[M+H+] = 441。

[1222] E64:2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(5- 乙基 -1- 甲基 -4- 氧

代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈

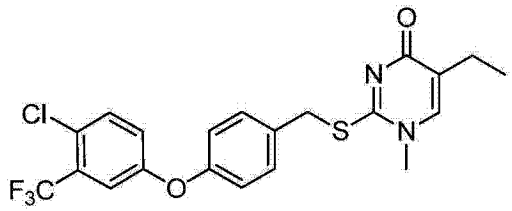
[1223]



[1224] 向 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(5- 乙基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈 (120 毫克,0.258 毫摩尔) 和 DIPEA(0.090 毫升,0.515 毫摩尔) 在 DCM(2 毫升) 中的悬浮液中添加 MeI(0.02416 毫升,0.386 毫摩尔)。在室温将混合物搅拌 2h。然后用水淬灭,用 EA 萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤,浓缩并通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (40 毫克,产率 32.4%)。LCMS:rt = 3.44min,[M+H$^+$] = 480。

[1225] E65:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5- 乙基 -1- 甲基 -4(1H)- 嘧啶酮

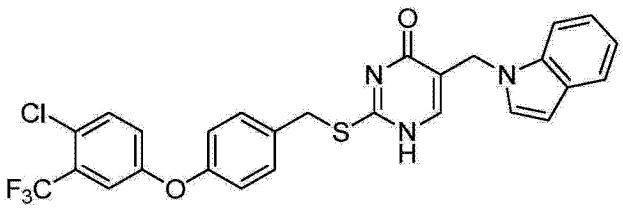
[1226]



[1227] 用与 E64 相同的方法由在 DCM(2 毫升) 中的 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮 (60 毫克,0.136 毫摩尔)、DIPEA(0.048 毫升,0.272 毫摩尔) 和 MeI(0.013 毫升,0.204 毫摩尔) 得到标题化合物 (35 毫克,产率 56.5%)。LCMS:rt = 3.62min,[M+H$^+$] = 455。

[1228] E66:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-(1H- 吲哚 -1- 基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

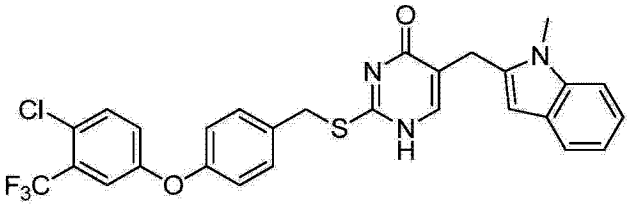
[1229]



[1230] 在 80℃将 1- 氯 -4-(4-(氯甲基) 苯氧基)-2-(三氟甲基) 苯 (200 毫克,0.623 毫摩尔)、5-(1H- 吲哚 -1- 基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (160 毫克,0.623 毫摩尔) 和 K_2CO_3(200 毫克,1.447 毫摩尔) 在 DMF(5 毫升) 中的混合物加热 3h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (30 毫克,产率 8.44%)。LCMS:rt = 4.19min,[M+H$^+$] = 542。

[1231] E67:2-((4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯甲基) 硫基)-5-((1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

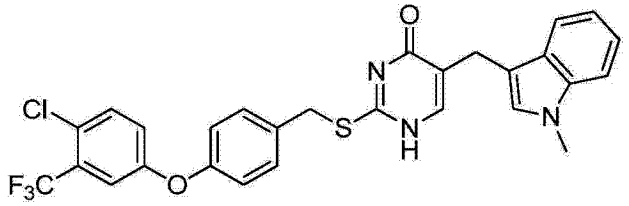
[1232]



[1233] 用与 E66 相同的方法由在 DMF(3 毫升）中的 5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -2- 基）甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (84 毫克，0.311 毫摩尔）、1- 氯 -4-(4-（氯甲基）苯氧基)-2-（三氟甲基）苯 (100 毫克，0.311 毫摩尔）和 K_2CO_3(150 毫克，1.085 毫摩尔）得到标题化合物 (23 毫克，产率 12.89％）。LCMS:rt ＝ 4.27min,[M+H$^+$] ＝ 556。

[1234] E68:2-{[(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 硫基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

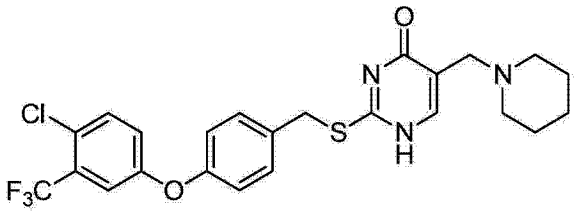
[1235]



[1236] 在 80℃下将 5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基）甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (95 毫克，0.349 毫摩尔）、1- 氯 -4-(4-（氯甲基）苯氧基)-2-（三氟甲基）苯 (112 毫克，0.349 毫摩尔）和 K_2CO_3(90 毫克，0.651 毫摩尔）在 DMF(2 毫升）中的混合物加热 3h。用 EA(10 毫升）稀释反应混合物并通过硅胶填料过滤以去除固体悬浮物。在减压下将澄清的滤液浓缩并通过 MDAP 纯化以得到标题化合物 (50 毫克，产率 24.75％）。LCMS:rt ＝ 4.79min,[M+H$^+$] ＝ 556。

[1237] E69:2-{[(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 硫基 }-5-(1- 哌啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

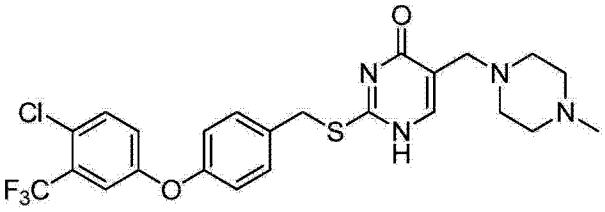
[1238]



[1239] 在氩气下向 2-{[(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 硫基 }-5-（羟基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (51 毫克，0.115 毫摩尔）在无水 DMF(3 毫升）中的溶液中添加 DIAD(0.034 毫升，0.173 毫摩尔）、三苯基膦 (45.3 毫克，0.173 毫摩尔）和哌嗪 (19.61 毫克，0.230 毫摩尔）。用微波反应器在 45℃将混合物加热 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (28 毫克，产率 47.7％）。LCMS:rt ＝ 3.02min,[M+H$^+$] ＝ 510。

[1240] E70:2-{[(4-{[4- 氯 -3-（三氟甲基）苯基] 氧基 } 苯基）甲基] 硫基 }-5-[(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮，三氟乙酸盐

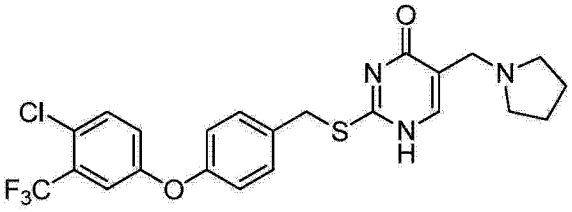
[1241]



[1242] 用与E69相同的方法由在无水DMF(3毫升)中的2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-(羟基甲基)-4(1H)-嘧啶酮(56毫克,0.126毫摩尔)、三苯基膦(49.8毫克,0.190毫摩尔)、N-甲基哌嗪(25.3毫克,0.253毫摩尔)和DIAD(0.037毫升,0.190毫摩尔)得到标题化合物(26毫克,产率27.3%)。LCMS:rt = 2.71min,[M+H$^+$] = 525。

[1243] E71:2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-(1-吡咯烷基甲基)-4(1H)-嘧啶酮

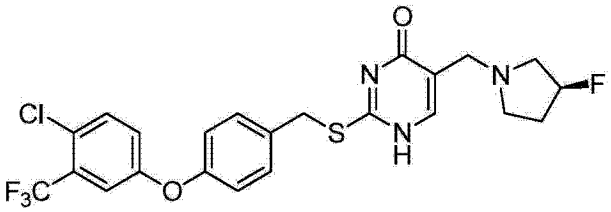
[1244]



[1245] 除了温度最高达50℃以外,用与E69相同的方法由在DMF(2毫升)中的2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-(羟基甲基)-4(1H)-嘧啶酮(53毫克,0.120毫摩尔)、DIAD(0.035毫升,0.180毫摩尔)、三苯基膦(47.1毫克,0.180毫摩尔)和吡咯烷(25.5毫克,0.359毫摩尔)得到标题化合物(8毫克,产率13.48%)。LCMS:rt = 3.06min,[M+H$^+$] = 496。

[1246] E72:2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-{[(3S)-3-氟-1-吡咯烷基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

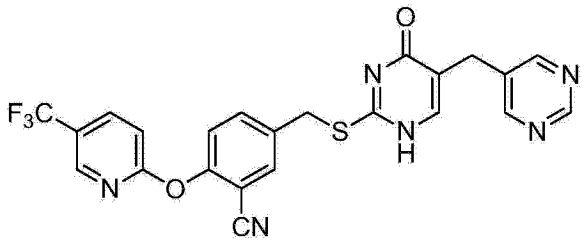
[1247]



[1248] 用与E69相同的方法由在无水DMF(3毫升)中的2-{[(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-5-(羟基甲基)-4(1H)-嘧啶酮(109毫克,0.246毫摩尔)、DIAD(0.072毫升,0.369毫摩尔)、三苯基膦(97毫克,0.369毫摩尔)、Hunig碱(0.129毫升,0.738毫摩尔)和(3S)-3-氟吡咯烷盐酸盐(93毫克,0.738毫摩尔)得到标题化合物(20毫克,产率15.81%)。LCMS:rt = 3.07min,[M+H$^+$] = 514。

[1249] E73:5-({[4-氧代-5-(5-嘧啶基甲基)-1,4-二氢-2-嘧啶基]硫基}甲基)-2-{[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯甲腈

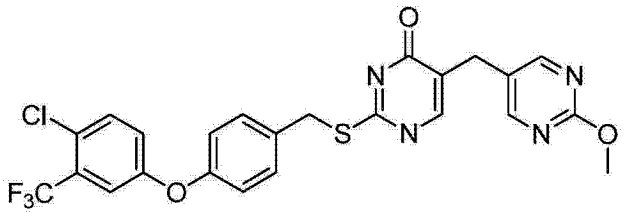
[1250]



[1251] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (40 毫克,0.182 毫摩尔) 和 DIPEA(0.08 毫升,0.458 毫摩尔) 在 DCM(1 毫升) 中的悬浮液中添加 5-(氯甲基)-2-{[5-(三氟甲基)-2- 吡啶基] 氧基 } 苯甲腈 (50 毫克,0.160 毫摩尔)。在 60℃将溶液加热过夜。然后通过反相快速色谱纯化以得到标题化合物 (33 毫克,产率 41.6%)。LCMS:rt = 2.92min,[M+H+] = 497。

[1252] E74:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

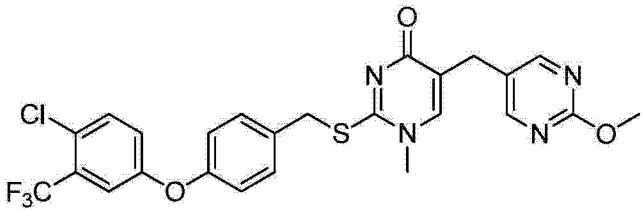
[1253]



[1254] 用与 E73 相同的方法由在 DCM(50 毫升) 中的 5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢嘧啶 -4(1H)- 酮 (2 克,7.99 毫摩尔)、4-(4-(溴甲基) 苯氧基)-1- 氯 -2-(三氟甲基) 苯 (2.92 克,7.99 毫摩尔) 和二异丙胺 (2.426 克,23.97 毫摩尔) 得到白色固体的标题化合物 (2.6 克,产率 58.5%)。LCMS:rt = 1.624min,[M+H+] = 535,537。

[1255] E75:2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-1- 甲基 -5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

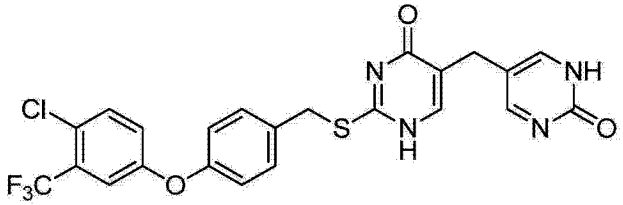
[1256]



[1257] 向 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮 (300 毫克,0.561 毫摩尔) 和 DIPEA(0.294 毫升,1.682 毫摩尔) 在 DCM(15 毫升) 中的溶液中添加 MeI(0.053 毫升,0.841 毫摩尔)。室温将混合物搅拌过夜。然后通过反相快速色谱纯化以得到标题化合物 (100 毫克,产率 32.5%)。LCMS:rt = 3.49min,[M+H+] = 549。

[1258] E76:5-[(2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 甲基]-2(1H)- 嘧啶酮

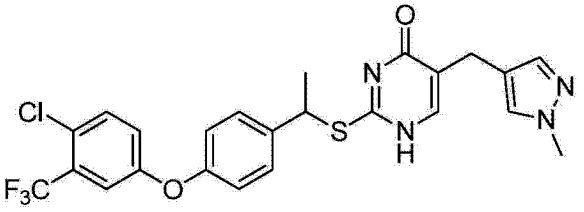
[1259]



[1260] 将 2-{[(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮和 B- 溴代儿茶酚硼烷 (357 毫克,1.795 毫摩尔) 在 DCM(10 毫升) 中的混合物在室温搅拌 24h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (24 毫克,产率 25.3%)。LCMS:rt = 3.01min,[M+H+] = 521。

[1261] E77:2-{[1-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 硫基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

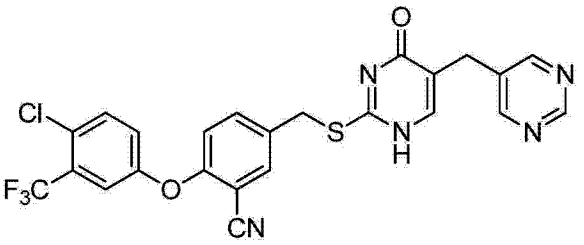
[1262]



[1263] 向 1- 氯 -4-{[4-(1- 氯乙基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯 (150 毫克,0.448 毫摩尔) 和 K_2CO_3(124 毫克,0.895 毫摩尔) 在 DMF(3 毫升) 中的悬浮液中添加 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (99 毫克,0.448 毫摩尔)。用微波反应器在 130℃将混合物加热 15min。然后通过反相快速色谱和 MDAP 纯化得到标题化合物 (13 毫克,产率 5.58%)。LCMS:rt = 3.65min,[M+H+] = 521。

[1264] E78:2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-({[4- 氧代 -5-(5- 嘧啶基甲基)-1,4- 二氢 -2- 嘧啶基] 硫基 } 甲基) 苯甲腈

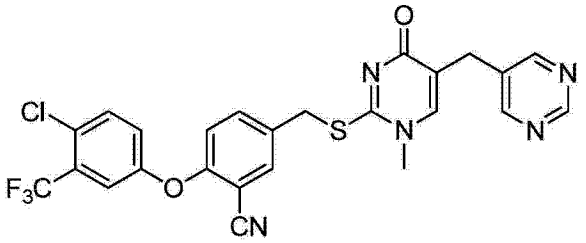
[1265]



[1266] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (35.0 毫克,0.159 毫摩尔) 和 DIPEA(0.08 毫升,0.458 毫摩尔) 在 DCM(1 毫升) 中的悬浮液中添加 2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈 (50 毫克,0.144 毫摩尔)。在 60℃将溶液加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (33 毫克,产率 43.1%)。LCMS:rt = 3.28min,[M+H+] = 531。

[1267] E79:2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-({[1- 甲基 -4- 氧代 -5-(5- 嘧啶基甲基)-1,4- 二氢 -2- 嘧啶基] 硫基 } 甲基) 苯甲腈

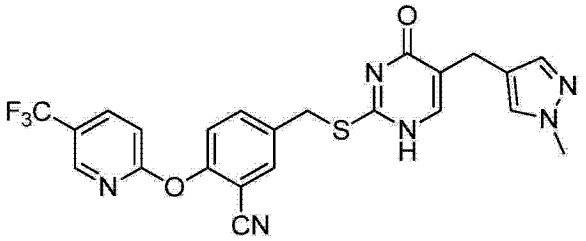
[1268]



[1269] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (70 毫克,0.318 毫摩尔) 和 DIPEA(0.083 毫升,0.477 毫摩尔) 在 DCM(2 毫升) 中的溶液中添加 5-(氯甲基)-2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (110 毫克,0.318 毫摩尔)。在 60℃将混合物加热过夜。用氮气去除溶剂后,残留物溶解在 MeCN(4 毫升) 中,并添加 NMP(1.5 毫升)、$ZnBr_2$(107 毫克,0.477 毫摩尔) 和 DIPEA(0.083 毫升,0.477 毫摩尔)。然后在 60℃将混合物加热 10min。滴加 MeI(0.020 毫升,0.318 毫摩尔),然后在 60℃搅拌 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (24 毫克,产率 11.49%)。LCMS:rt = 3.20min,$[M+H^+]$ = 544。

[1270] E80:5-(((5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 甲基)-2-((5-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯甲腈

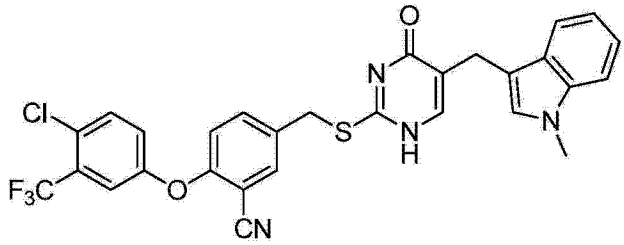
[1271]



[1272] 在 0℃下向 5-(氯甲基)-2-{[5-(三氟甲基)-2- 吡啶基] 氧基 } 苯甲腈 (97 毫克,0.310 毫摩尔) 和 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (76 毫克,0.341 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的溶液中滴加 DIPEA(0.163 毫升,0.931 毫摩尔)。在 60℃将混合物加热 2h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (65 毫克,产率 42.0%)。LCMS:rt = 2.98min,$[M+H^+]$ = 499。

[1273] E81:2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(((5-((1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 甲基) 苯甲腈

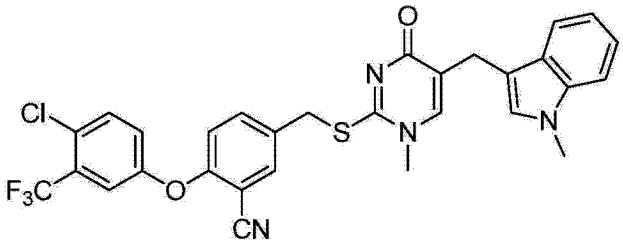
[1274]



[1275] 用与 E80 相同的方法通过添加氯仿 (2 毫升) 中的 5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (50 毫克,0.184 毫摩尔)、2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈 (77 毫克,0.221 毫摩尔) 和 DIPEA(0.097 毫升,0.553 毫摩尔) 得到标题化合物 (76 毫克,产率 71.0%)。LCMS:rt = 3.99min,$[M+H^+]$ = 581。

[1276] E82:2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(((1- 甲基 -5-((1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 甲基) 苯甲腈

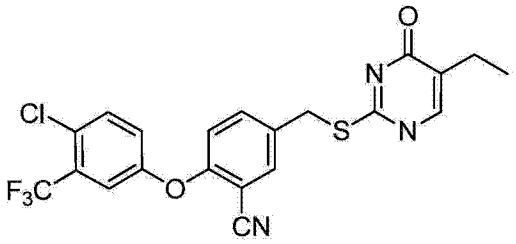
[1277]



[1278] 向 2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-[({5-[(1- 甲基 -1H- 吲哚 -3- 基) 甲基]-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基 } 硫基) 甲基] 苯甲腈 (60 毫克,0.103 毫摩尔)、DIPEA(0.054 毫升,0.310 毫摩尔) 和溴化锌 (23.26 毫克,0.103 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的溶液中添加 MeI(0.013 毫升,0.207 毫摩尔)。在 60℃将混合物加热 1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (8.3 毫克,产率 13.51%)。LCMS:rt = 3.78min,[M+H$^+$] = 595。

[1279] E83:2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(5- 乙基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈

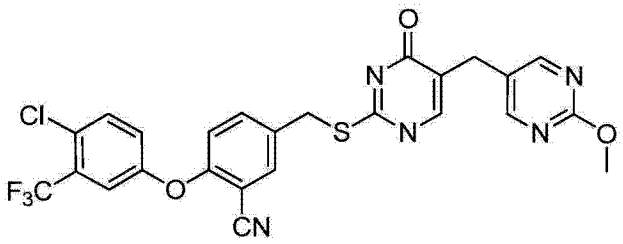
[1280]



[1281] 用与 E63 相同的方法由在 DCE(3 毫升) 中的 2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈 (450 毫克,1.300 毫摩尔)、5- 乙基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (305 毫克,1.950 毫摩尔) 和 DIPEA(0.303 毫升,1.735 毫摩尔) 得到标题化合物 (140 毫克,0.301 毫摩尔,产率 23.11%)。LCMS:rt = 3.68min,[M+H$^+$] = 466。

[1282] E84:2-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈

[1283]

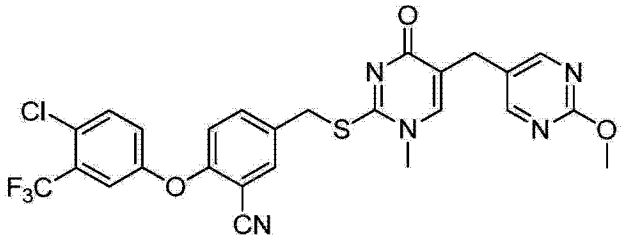


[1284] 除了反应时间延长到 1.5h,用与 E63 相同的方法由在 DCE(3.0 毫升) 中的 2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(氯甲基) 苯甲腈 (200 毫克,0.578 毫摩尔)、5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (174 毫克,0.693 毫摩尔) 和 DIPEA(0.303 毫升,1.733 毫摩尔) 得到标题化合物 (70 毫克,产率 21.64%)。

LCMS:rt = 3.44min,[M+H+] = 560。

[1285] E85:2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-{[(1-甲基-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]甲基}苯甲腈

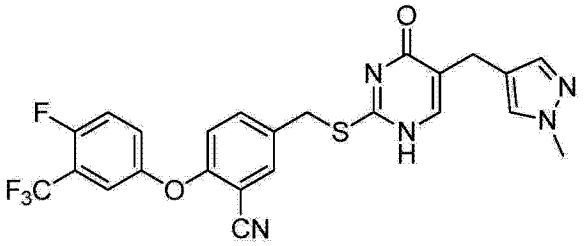
[1286]



[1287] 向2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-{[(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]甲基}苯甲腈(100毫克,0.179毫摩尔)和Hunig碱(0.062毫升,0.357毫摩尔)在DCM(3毫升)中的溶液中添加MeI(0.013毫升,0.214毫摩尔)。室温将混合物搅拌过夜,并通过冰水淬灭。通过MDAP纯化得到标题化合物(8毫克,产率7.80%)。LCMS:rt = 3.29min,[M+H+] = 575。

[1288] E86:2-(4-氟-3-(三氟甲基)苯氧基)-5-(((5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-4-氧代-1,4-二氢嘧啶-2-基)硫基)甲基)苯甲腈,三氟乙酸盐

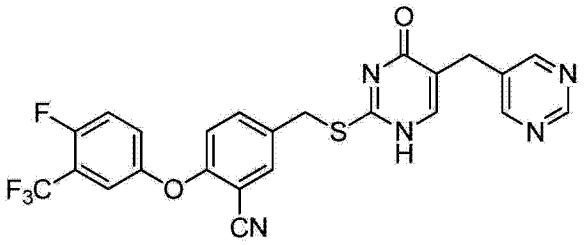
[1289]



[1290] 用与E58相同的方法由在氯仿(2毫升)中的5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(234毫克,1.054毫摩尔)、5-(氯甲基)-2-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(386毫克,1.171毫摩尔)和DIPEA(1.022毫升,5.85毫摩尔)得到标题化合物(152毫克,0.241毫摩尔,产率20.62%)。LCMS:rt = 3.19min,[M+H+] = 516。

[1291] E87:2-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-({[4-氧代-5-(5-嘧啶基甲基)-1,4-二氢-2-嘧啶基]硫基}甲基)苯甲腈

[1292]

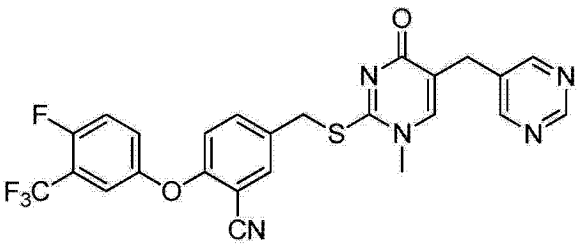


[1293] 向5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(38毫克,0.173毫摩尔)和DIPEA(0.079毫升,0.455毫摩尔)在DCM(1毫升)中的悬浮液中添加5-(氯甲基)-2-{[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(50毫克,0.152毫摩尔)。在60℃将

溶液加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (30 毫克,产率 38.5%)。LCMS:rt = 3.14min,[M+H+] = 514。

[1294] E88:2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-({[1- 甲基 -4- 氧代 -5-(5- 嘧啶基甲基)-1,4- 二氢 -2- 嘧啶基] 硫基 } 甲基) 苯甲腈

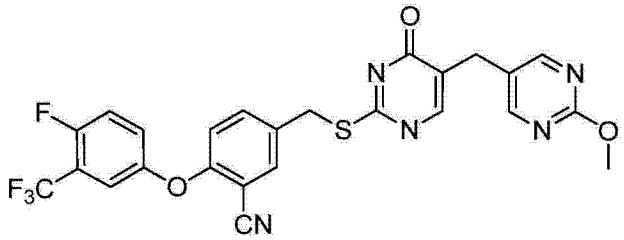
[1295]



[1296] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (70 毫克,0.318 毫摩尔) 和 DIPEA(0.083 毫升,0.477 毫摩尔) 在 DCM(2 毫升) 中的溶液中添加 5-(氯甲基)-2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (105 毫克,0.318 毫摩尔)。在 60℃将反应混合物加热过夜。用氮气去除溶剂后,将残留物溶解在 MeCN(4 毫升) 中,并添加 NMP(1.5 毫升)、$ZnBr_2$(107 毫克,0.477 毫摩尔) 和 DIPEA(0.083 毫升,0.477 毫摩尔)。在 60℃将混合物搅拌 10min。滴加 MeI(0.020 毫升,0.318 毫摩尔),然后在 60℃搅拌 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (25 毫克,产率 12.28%)。LCMS:rt = 3.07min,[M+H+] = 528。

[1297] E89:2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈

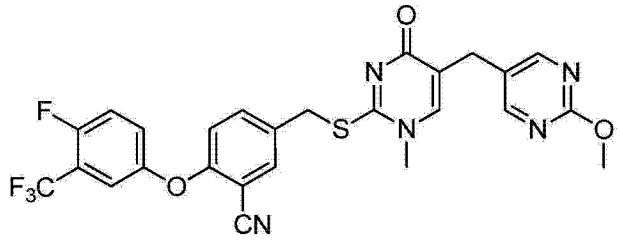
[1298]



[1299] 除了反应时间延长到 1.5h,用与 E63 相同的方法由 DMF(3 毫升) 中的 5-(氯甲基)-2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (198 毫克,0.599 毫摩尔)、5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (150 毫克,0.599 毫摩尔) 和 K_2CO_3(166 毫克,1.199 毫摩尔) 得到标题化合物 (108 毫克,产率 33.2%)。LCMS:rt = 3.32min,[M+H+] = 544。

[1300] E90:2-{[4- 氟 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-5-{[(1- 甲基 -5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 } 苯甲腈

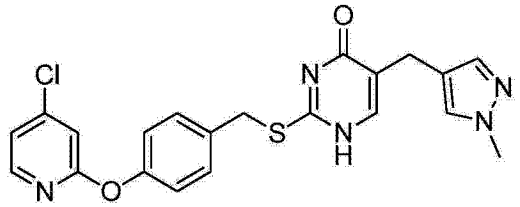
[1301]



[1302] 用与 E85 相同的方法由在 DCM(4 毫升）中的 2-{[4- 氟 -3-（三氟甲基）苯基］氧基}-5-{[(5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基）硫基］甲基} 苯甲腈 (100 毫克,0.184 毫摩尔）、Hunig 碱 (0.064 毫升,0.368 毫摩尔）和 MeI(0.014 毫升,0.221 毫摩尔）得到标题化合物 (8 毫克,产率 7.80％）。LCMS:rt ＝ 3.29min,[M+H$^+$] ＝ 575。

[1303] E91:2-[({4-[(4- 氯 -2- 吡啶基）氧基］苯基} 甲基）硫基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

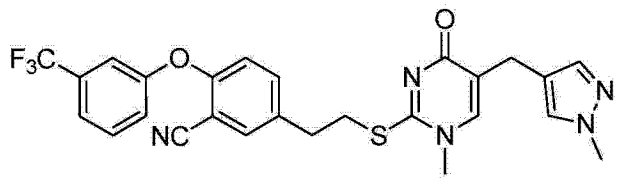
[1304]



[1305] 向 4-[(4- 氯 -2- 吡啶基）氧基］苯甲醛 (120 毫克,0.514 毫摩尔）（其可根据国际专利申请公开 WO 199847869 记载的方法制备）在甲醇 (2.0 毫升）中的溶液中添加 $NaBH_4$(23.32 毫克,0.616 毫摩尔）。在该悬浮溶液变澄清后,用水淬灭。用 EA 萃取混合物并浓缩。去除溶剂后,添加二氯亚砜 (0.187 毫升,2.57 毫摩尔）和 DCM(2 毫升）,并继续搅拌过夜。然后添加 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (114 毫克,0.514 毫摩尔）。在 60℃将反应混合物加热 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (132 毫克,产率 58.4％）。LCMS:rt ＝ 2.84min,[M+H$^+$] ＝ 440。

[1306] E92:5-[2-({1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基} 硫基）乙基]-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯甲腈,三氟乙酸盐

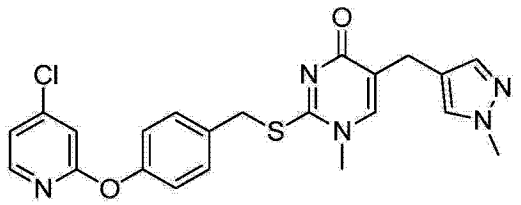
[1307]



[1308] 向 5-[2-({5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基} 硫基）乙基]-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯甲腈 (81 毫克,0.158 毫摩尔）和 DIPEA(0.083 毫升,0.475 毫摩尔）在 DCM(2 毫升）中的溶液中添加 MeI(0.012 毫升,0.190 毫摩尔）。在 60℃将反应混合物加热 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (12.8 毫克,产率 12.64％）。LCMS:rt ＝ 3.09min,[M+H$^+$] ＝ 526。

[1309] E93:2-[({4-[(4- 氯 -2- 吡啶基）氧基］苯基} 甲基）硫基]-1- 甲基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

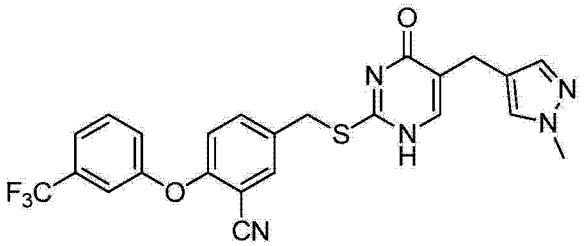
[1310]



[1311] 用与 E92 相同的方法由在 DCM(2 毫升）中的 2-[({4-[(4- 氯 -2- 吡啶基）氧基］苯基} 甲基）硫基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮 (100 毫克，0.227 毫摩尔）、DIPEA(0.199 毫升，1.137 毫摩尔）和 MeI(0.017 毫升，0.273 毫摩尔）得到标题化合物 (17.1 毫克，0.038 毫摩尔，产率 16.57％）。LCMS:rt ＝ 2.66min，[M+H+] ＝ 454。

[1312] E94:5-(((1- 甲基 -5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基）-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基）硫基）甲基）-2-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲腈，三氟乙酸盐

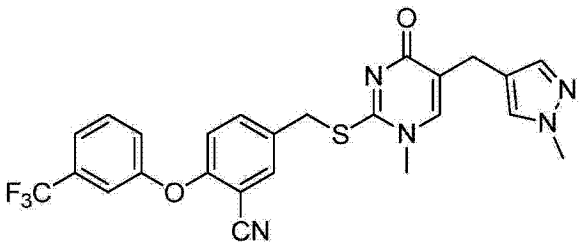
[1313]



[1314] 用与 E58 相同的方法由在氯仿 (2 毫升）中的 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (128 毫克，0.578 毫摩尔）、5-（氯甲基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯甲腈 (200 毫克，0.642 毫摩尔）和 DIPEA(0.336 毫升，1.925 毫摩尔）得到标题化合物 (104 毫克，产率 26.5％）。LCMS:rt ＝ 3.17min，[M+H+] ＝ 498。

[1315] E95:5-(((1- 甲基 -5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基）-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基）硫基）甲基）-2-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲腈，三氟乙酸盐

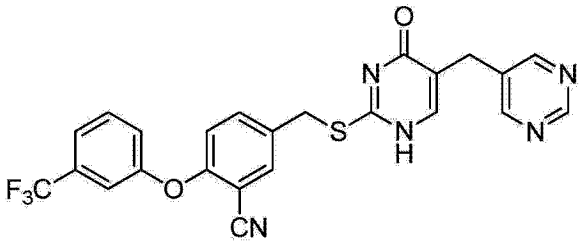
[1316]



[1317] 向 5-[({5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基］-4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基} 硫基）甲基］-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯甲腈 (85 毫克，0.171 毫摩尔）和 DIPEA(0.090 毫升，0.513 毫摩尔）在 DCE(2 毫升）中的溶液中添加 MeI(0.021 毫升，0.342 毫摩尔）。在 60℃将混合物加热 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (35 毫克，产率 32.7％）。LCMS:rt ＝ 3.03min，[M+H+] ＝ 512。

[1318] E96:5-({[4- 氧代 -5-(5- 嘧啶基甲基）-1,4- 二氢 -2- 嘧啶基］硫基} 甲基）-2-{[3-（三氟甲基）苯基］氧基} 苯甲腈

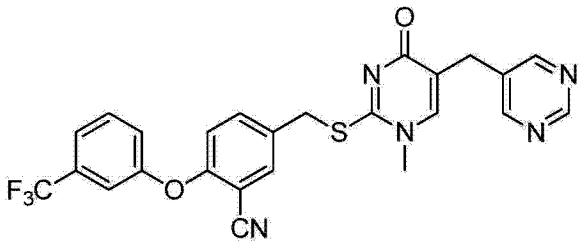
[1319]



[1320] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (38.9 毫克,0.176 毫摩尔) 和 DIPEA(0.08 毫升,0.458 毫摩尔) 在 DCM(1 毫升) 中的悬浮液中添加 5-(氯甲基)-2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (50 毫克,0.160 毫摩尔)。在 60℃将溶液加热过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (36 毫克,产率 45.3%)。LCMS:rt = 3.11min,[M+H+] = 496。

[1321] E97:5-({[1- 甲基 -4- 氧代 -5-(5- 嘧啶基甲基)-1,4- 二氢 -2- 嘧啶基] 硫基 } 甲基)-2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈

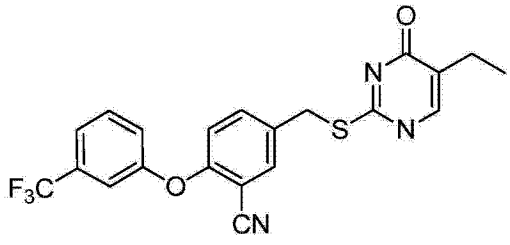
[1322]



[1323] 向 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (70.7 毫克,0.321 毫摩尔) 和 DIPEA(0.084 毫升,0.481 毫摩尔) 在 DCM(2 毫升) 中的溶液中添加 5-(氯甲基)-2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (100 毫克,0.321 毫摩尔)。在 60℃将反应混合物加热过夜。用氮气去除溶剂后,将残留物溶解在 MeCN(4 毫升) 中,并添加 NMP(1.5 毫升)、$ZnBr_2$(107 毫克,0.477 毫摩尔) 和 DIPEA(0.083 毫升,0.477 毫摩尔)。然后在 60℃将混合物搅拌 10min。滴加 MeI(0.022 毫升,0.353 毫摩尔),然后在 60℃搅拌 1.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (16 毫克,产率 8.01%)。LCMS:rt = 2.96min,[M+H+] = 510。

[1324] E98:5-{[(5- 乙基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲基 }-2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈

[1325]

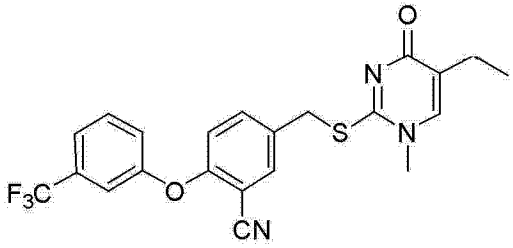


[1326] 用与 E63 相同的方法由在 DCE(3.0 毫升) 中的 5-(氯甲基)-2-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯甲腈 (200 毫克,0.642 毫摩尔)、5- 乙基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (150 毫克,0.962 毫摩尔) 和 DIPEA(0.280 毫升,1.603 毫摩尔) 得到标题化合物 (140 毫克,0.325 毫摩尔,产率 50.6%)。LCMS:rt = 3.51min,[M+H+] = 432。

[1327] E99:5-{[(5- 乙基 -1- 甲基 -4- 氧代 -1,4- 二氢 -2- 嘧啶基) 硫基] 甲

基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

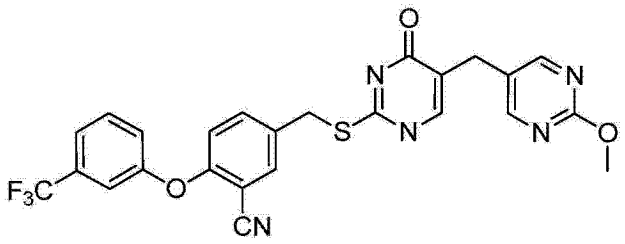
[1328]



[1329] 用与E64相同的方法由在DCM(2毫升)中的5-{[(5-乙基-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]甲基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(250毫克,0.579毫摩尔)、DIPEA(0.202毫升,1.159毫摩尔)和MeI(0.054毫升,0.869毫摩尔)得到标题化合物(100毫克,产率38.7%)。LCMS:rt = 3.25min,[M+H$^+$] = 446。

[1330] E100:5-{[(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]甲基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

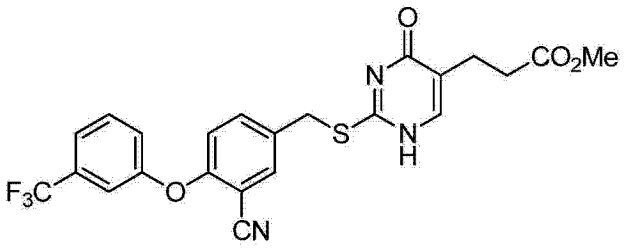
[1331]



[1332] 除了反应时间延长到1.5h,用与E63同样过程由在DCE(3.0毫升)中的5-(氯甲基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(224毫克,0.719毫摩尔)、5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(150毫克,0.599毫摩尔)和DIPEA(0.209毫升,1.199毫摩尔)得到标题化合物(35毫克,产率11.11%)。LCMS:rt = 3.30min,[M+H$^+$] = 526。

[1333] E101:3-(2-{[(3-氰基-4-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)甲基]硫基}-4-氧代-1,4-二氢-5-嘧啶基)丙酸甲酯

[1334]

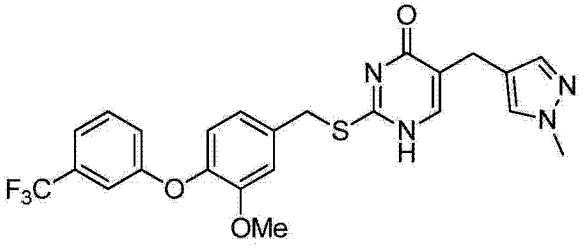


[1335] 用微波反应器在80℃将5-(氯甲基)-2-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲腈(286毫克,0.919毫摩尔)、3-(4-氧代-2-硫代-1,2,3,4-四氢-5-嘧啶基)丙酸甲酯(164毫克,0.765毫摩尔)和DIPEA(0.267毫升,1.531毫摩尔)在DCE(2毫升)中的混合物加热0.5h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(35毫克,产率9.34%)。LCMS:rt = 3.38min,[M+H$^+$] = 490。

[1336] E102:2-((3-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯甲基)硫基)-5-((1-甲

基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

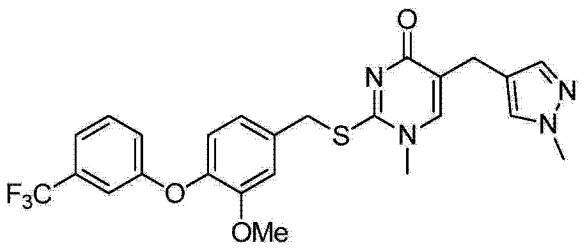
[1337]



[1338] 室温将 (3-(甲基氧基)-4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲醇 (200 毫克,0.671 毫摩尔) 和二氯亚砜 (0.657 毫升,9.00 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的混合物搅拌 2h。去除溶剂和过量的二氯亚砜后,将 5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (100 毫克,0.450 毫摩尔) 和 DIPEA(0.393 毫升,2.250 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的溶液添加到混合物中。在 60℃将混合物加热 1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (103 毫克,产率 45.6%)。LCMS:rt = 3.29min,[M+H$^+$] = 503。

[1339] E103:2-((3- 甲氧基 -4-(3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯甲基) 硫基)-5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮,三氟乙酸盐

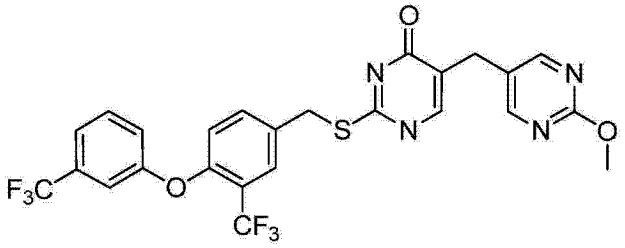
[1340]



[1341] 向 2-{[(3-(甲基氧基)-4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮 (72 毫克,0.143 毫摩尔)、DIPEA(0.075 毫升,0.430 毫摩尔) 和 $ZnBr_2$(32.3 毫克,0.143 毫摩尔) 在氯仿 (2 毫升) 中的溶液中添加 MeI(0.018 毫升,0.287 毫摩尔)。在 60℃将混合物加热 1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (26 毫克,0.041 毫摩尔,产率 28.8%)。LCMS:rt = 3.16min,[M+H$^+$] = 517。

[1342] E104:5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-{[(3-(三氟甲基)-4-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 甲基] 硫基 }-4(1H)- 嘧啶酮

[1343]

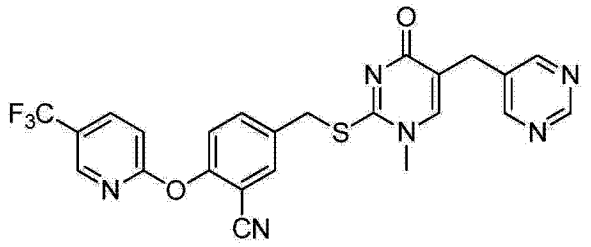


[1344] 除了反应时间延长到 1.5h,用与 E63 相同的方法由在 DCE(3.0 毫升) 中的 4-(氯甲基)-2-(三氟甲基)-1-{[3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯 (425 毫克,1.199 毫摩尔)、

5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(200毫克,0.799毫摩尔)和DIPEA(0.279毫升,1.598毫摩尔)得到标题化合物(20毫克,产率4.40%)。LCMS:rt = 3.66min,[M+H+] = 569。

[1345] E105:5-({[1-甲基-4-氧代-5-(5-嘧啶基甲基)-1,4-二氢-2-嘧啶基]硫基}甲基)-2-{[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯甲腈

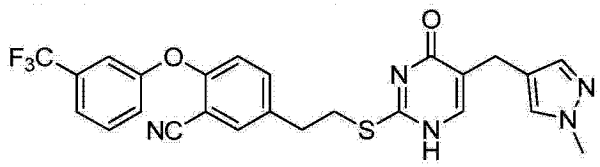
[1346]



[1347] 向5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(40毫克,0.182毫摩尔)和DIPEA(0.095毫升,0.545毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液中添加5-(氯甲基)-2-{[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯甲腈(60毫克,0.192毫摩尔)。在60℃将溶液加热过夜。向溶液中添加MeI(0.017毫升,0.272毫摩尔)。在室温将混合物搅拌过夜。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(7毫克,产率6.18%)。LCMS:rt = 2.80min,[M+H+] = 511。

[1348] E106:5-[2-({5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基}硫基)乙基]-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

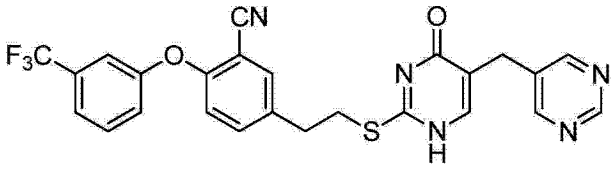
[1349]



[1350] 向5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(128毫克,0.575毫摩尔)和5-(2-碘乙基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(200毫克,0.479毫摩尔)在DCM(2毫升)中的溶液中添加DIPEA(0.251毫升,1.438毫摩尔)。在60℃将反应混合物加热0.5h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(105毫克,产率42.8%)。LCMS:rt = 3.24min,[M+H+] = 512。

[1351] E107:5-(2-{[4-氧代-5-(5-嘧啶基甲基)-1,4-二氢-2-嘧啶基]硫基}乙基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

[1352]

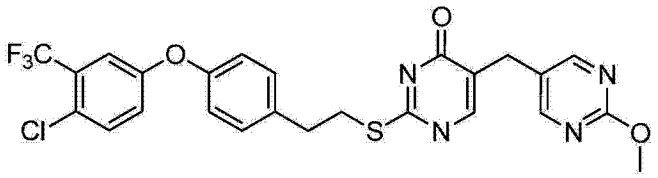


[1353] 用微波反应器在130℃将5-(2-碘乙基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(200毫克,0.479毫摩尔)、5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(116毫克,0.527毫摩尔)和K_2CO_3(133毫克,0.959毫摩尔)在DMF(3毫升)中的混合物加热

10min。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(134毫克,产率54.9%)。LCMS:rt=3.19min,[M+H+]=510。

[1354] E108:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

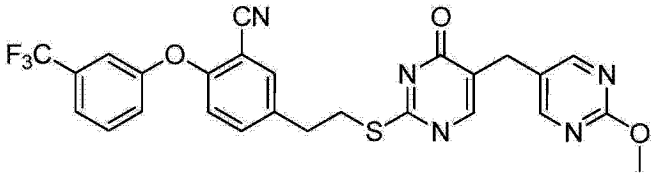
[1355]



[1356] 用微波反应器在50℃将1-氯-4-{[4-(2-碘乙基)苯基]氧基}-2-(三氟甲基)苯(400毫克,0.938毫摩尔)、5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(258毫克,1.031毫摩尔)和K_2CO_3(259毫克,1.875毫摩尔)在DMF(3毫升)中的混合物加热15min。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(44毫克,0.080毫摩尔,产率8.55%)。LCMS:rt=3.76min,[M+H+]=549。

[1357] E109:5-{2-[(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]乙基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

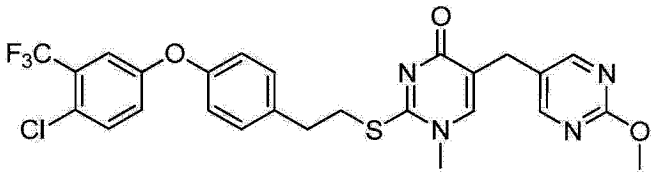
[1358]



[1359] 用与E108相同的方法由在DMF(3毫升)中的5-(2-碘乙基)-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(200毫克,0.479毫摩尔)、5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(144毫克,0.575毫摩尔)和K_2CO_3(133毫克,0.959毫摩尔)得到标题化合物(120毫克,产率46.4%)。LCMS:rt=3.35min,[M+H+]=540。

[1360] E110:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-1-甲基-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

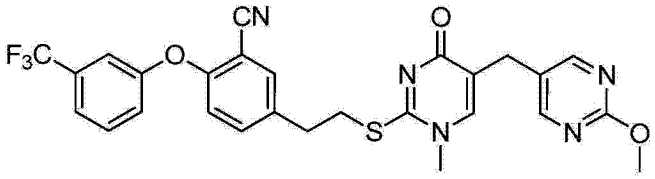
[1361]



[1362] 向2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮(135毫克,0.246毫摩尔)和Hunig碱(0.086毫升,0.492毫摩尔)在DCM(3毫升)中的悬浮液中添加MeI(0.020毫升,0.320毫摩尔)。在室温将混合物搅拌3h,并用水淬灭。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(20毫克,产率12.01%)。LCMS:rt=3.60min,[M+H+]=563。

[1363] E111:5-{2-[(1-甲基-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]乙基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈

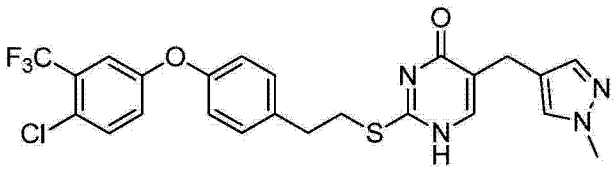
[1364]



[1365] 用与E110相同的方法由在DCM(3毫升)中的5-{2-[(5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]乙基}-2-{[3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯甲腈(130毫克,0.241毫摩尔)、Hunig碱(0.084毫升,0.482毫摩尔)和MeI(0.01959毫升,0.313毫摩尔)得到标题化合物(18毫克,产率11.19%)。LCMS:rt = 3.22min,[M+H$^+$] = 554。

[1366] E112:2-((4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苯乙基)硫基)-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

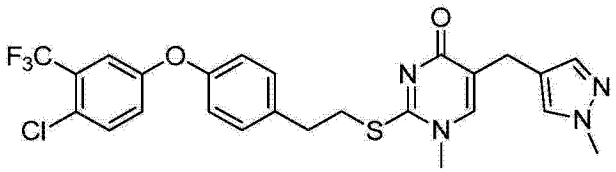
[1367]



[1368] 用微波反应器在120℃将5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(98毫克,0.442毫摩尔)、4-氯-3-(三氟甲基)苯基4-(2-碘乙基)苯基醚(157毫克,0.368毫摩尔)和DIPEA(0.193毫升,1.104毫摩尔)在氯仿(2毫升)中的混合物加热0.5h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(42毫克,产率21.91%)。LCMS:rt = 3.63min,[M+H$^+$] = 521。

[1369] E113:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4(1H)-嘧啶酮

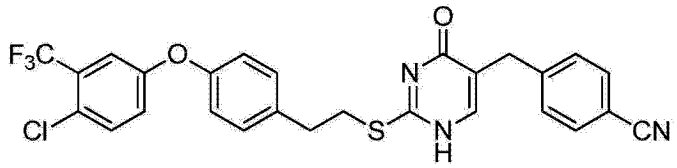
[1370]



[1371] 向2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-1-甲基-5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4(1H)-嘧啶酮(102毫克,0.157毫摩尔)在甲醇(2毫升)中的溶液中添加NaOH(0.262毫升,0.786毫摩尔)。室温将混合物搅拌1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(30.5毫克,0.057毫摩尔,产率36.3%)。LCMS:rt = 3.49min,[M+H$^+$] = 535。

[1372] E114:4-[(2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]硫基}-4-氧代-1,4-二氢-5-嘧啶基)甲基]苯甲腈

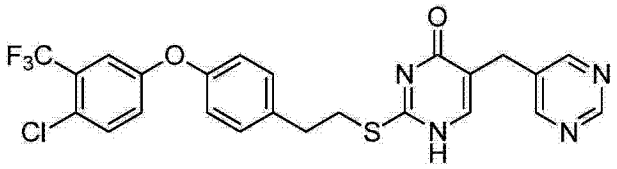
[1373]



[1374] 在氩气下向室温搅拌 5min 的 4-[(4- 氧代 -2- 硫代 -1,2,3,4- 四氢 -5- 嘧啶基) 甲基] 苯甲腈 (40 毫克,0.164 毫摩尔) 和 K_2CO_3(25 毫克,0.181 毫摩尔) 在丙酮 (5 毫升) 中的悬浮液中添加 1- 氯 -4-{[4-(2- 碘乙基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯 (42 毫克,0.098 毫摩尔)。用微波反应器在 80℃将混合物加热 45min。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (321 毫克,产率 37.4%)。LCMS:rt = 4.07min,[M+H+] = 542。

[1375] E115:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 硫基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

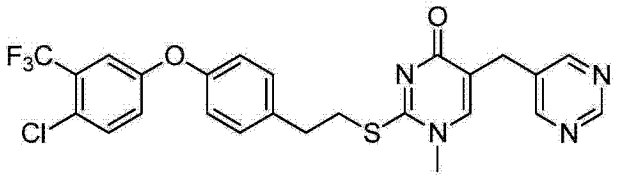
[1376]



[1377] 用微波反应器在 60℃将 1- 氯 -4-{[4-(2- 碘乙基) 苯基] 氧基 }-2-(三氟甲基) 苯 (50 毫克,0.117 毫摩尔)、K_2CO_3(32.4 毫克,0.234 毫摩尔) 和 5-(5- 嘧啶基甲基)-2- 硫代 -2,3- 二氢 -4(1H)- 嘧啶酮 (26 毫克,0.118 毫摩尔) 在 DMF(1 毫升) 中的混合物加热 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (15 毫克,产率 24.66%)。LCMS:rt = 3.62min,[M+H+] = 519。

[1378] E116:2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 硫基 }-1- 甲基 -5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

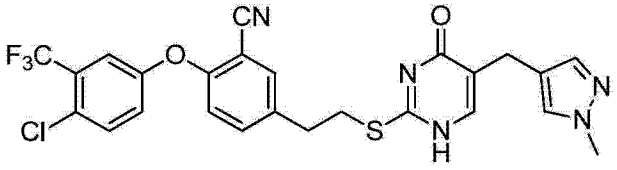
[1379]



[1380] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 硫基 }-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮 (75 毫克,0.145 毫摩尔) 和 DIPEA(0.08 毫升,0.458 毫摩尔) 在 DCM(2 毫升) 中的溶液中添加 MeI(0.014 毫升,0.217 毫摩尔)。室温将溶液搅拌过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (13 毫克,产率 16.88%)。LCMS:rt = 3.45min,[M+H+] = 533。

[1381] E117:2-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基)-5-(2-((5-((1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢嘧啶 -2- 基) 硫基) 乙基) 苯甲腈

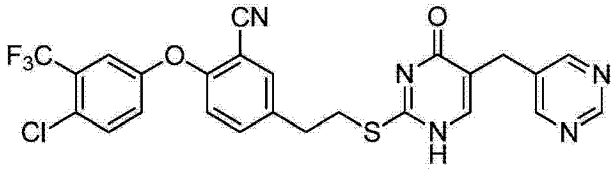
[1382]



[1383] 用与E112相同的方法由在氯仿(2毫升)中的5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(80毫克,0.360毫摩尔)、2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-(2-碘乙基)苯甲腈(163毫克,0.360毫摩尔和DIPEA(0.063毫升,0.360毫摩尔)得到标题化合物(63毫克,产率32.1%)。LCMS:rt = 3.38min,[M+H$^+$] = 546。

[1384] E118:2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-(2-{[4-氧代-5-(5-嘧啶基甲基)-1,4-二氢-2-嘧啶基]硫基}乙基)苯甲腈

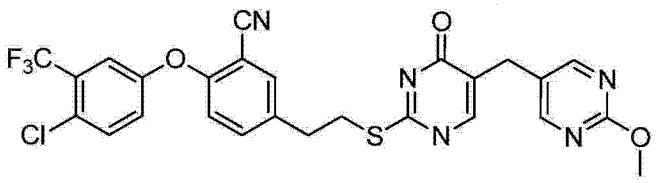
[1385]



[1386] 用微波反应器在60℃将2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-(2-碘乙基)苯甲腈(200毫克,0.443毫摩尔)、K_2CO_3(122毫克,0.886毫摩尔)和5-(5-嘧啶基甲基)-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(107毫克,0.487毫摩尔)在DMF(4毫升)中的混合物加热15min。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(148毫克,产率61.4%)。LCMS:rt = 3.34min,[M+H$^+$] = 544。

[1387] E119:2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-{2-[(5-{[2-(甲氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶)硫基]乙基}苯甲腈

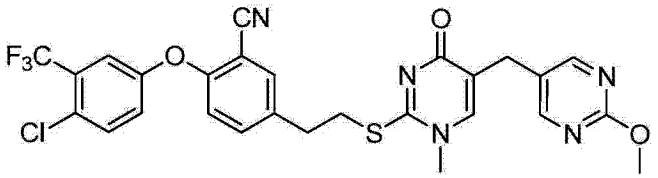
[1388]



[1389] 用与E108相同方法由在DMF(3毫升)中的2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-(2-碘乙基)苯甲腈(62毫克,0.137毫摩尔)、5-{[2-(甲氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-硫代-2,3-二氢-4(1H)-嘧啶酮(37.8毫克,0.151毫摩尔)和K_2CO_3(37.9毫克,0.275毫摩尔)得到标题化合物(32毫克,产率40.6%)。LCMS:rt = 3.50min,[M+H$^+$] = 574。

[1390] E120:2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-{2-[(1-甲基-5-{[2-(甲氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]乙基}苯甲腈

[1391]

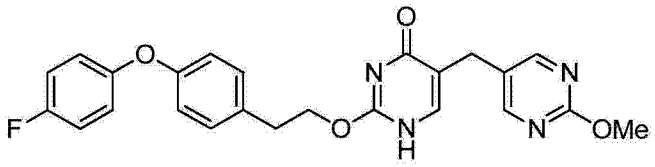


[1392] 用与E110相同方法由在DCM(3毫升)中的2-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-5-{2-[(5-{[2-(甲氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4-氧代-1,4-二氢-2-嘧啶基)硫基]乙基}苯甲腈(130毫克,0.226毫摩尔)、Hunig碱(0.079毫升,0.453毫摩尔)和

MeI(0.01841 毫升,0.294 毫摩尔）得到标题化合物 (32 毫克,产率 20.13%），LCMS :rt = 3.38min,[M+H+] = 588。

[1393] E121:2-(4-(4- 氟苯氧基）苯乙氧基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮

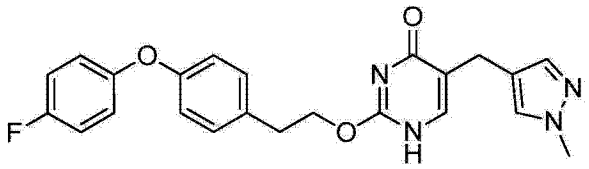
[1394]



[1395] 在 135℃下用微波反应器加热在 NMP(2 毫升）中的 4-(4- 氟苯氧基）苯乙基氧基甲脒 (50 毫克,0.182 毫摩尔）、2- 甲酰基 -3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基］丙酸甲酯 (49.0 毫克,0.219 毫摩尔）和 K_2CO_3(101 毫克,0.729 毫摩尔）的混合物 2h。通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (15 毫克,产率 18.35%）。LCMS :rt = 3.14min,[M+H+] = 449。

[1396] E122 :2-[(2-{4-[(4- 氟苯基）氧基］苯基} 乙基）氧基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮,三氟乙酸盐

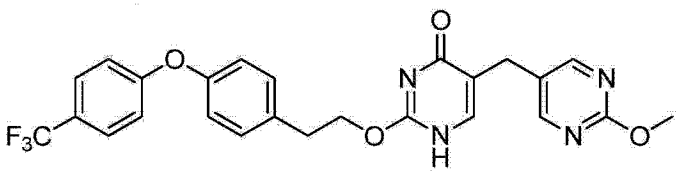
[1397]



[1398] 用与 E121 相同方法由 NMP(2 毫升）中的 4-(4- 氟苯氧基）苯乙基氧基甲脒 (100 毫克,0.365 毫摩尔）、2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）丙酸甲酯 (71.5 毫克,0.365 毫摩尔）和 K_2CO_3(202 毫克,1.458 毫摩尔）得到标题化合物 (17 毫克,产率 8.72%）。LCMS :rt = 3.02min,[M+H+] = 421。

[1399] E123 :5-{[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基］甲基}-2-{[2-(4-{[4-(三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-4(1H)- 嘧啶酮

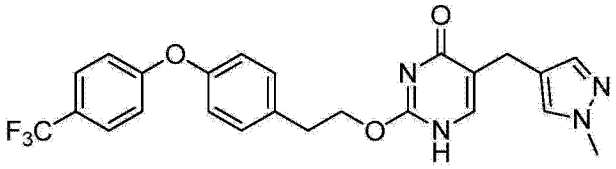
[1400]



[1401] 向 O-2-(4-{[4-(三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基异脲 (100 毫克,0.229 毫摩尔）和 2- 甲酰基 -3-[2-(甲氧基)-5- 嘧啶基］丙酸甲酯 (61.5 毫克,0.274 毫摩尔）的 NMP(1.5 毫升）溶液中添加 K_2CO_3(126 毫克,0.915 毫摩尔）。在 115℃下用微波反应器加热所述混合物 4h。通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (10 毫克,产率 8.77%）。LCMS :rt = 3.44min,[M+H+] = 499。

[1402] E124 :5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-2-{[2-(4-{[4-(三氟甲基）苯基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-4(1H)- 嘧啶酮

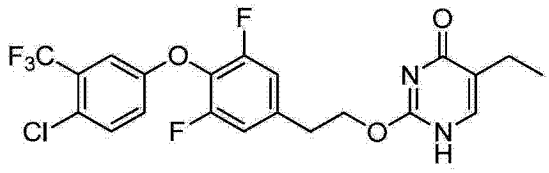
[1403]



[1404] 向 O-2-(4-{[4-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基异脲(50 毫克,0.114 毫摩尔)和 2-甲酰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸甲酯(27 毫克,0.138 毫摩尔)的 NMP(1 毫升)溶液中添加 K_2CO_3(60 毫克,0.434 毫摩尔)。在 110℃下用微波反应器加热所述混合物 1h。通过 MDAP 纯化得到标题化合物(6.8 毫克,产率 10.19%)。LCMS :rt = 3.30min, $[M+H^+]$ = 471。

[1405] E125 :2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮

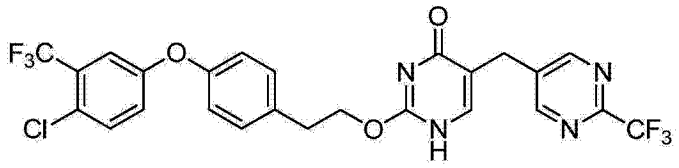
[1406]



[1407] 在 110℃下在微波条件下加热 DMF(3 毫升)中的 O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基异脲(250 毫克,0.459 毫摩尔)、(2Z)-2-乙基-3-羟基-2-丙烯酸乙酯(132 毫克,0.918 毫摩尔)和 K_2CO_3(127 毫克,0.918 毫摩尔)的混合物 1.5h。通过 MDAP 纯化得到标题化合物(60 毫克,产率 27.5%)。LCMS :rt = 3.83min, $[M+H^+]$ = 475。

[1408] E126 :2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基]氧基}-5-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

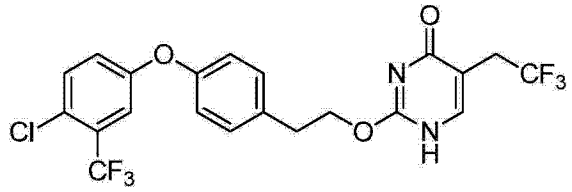
[1409]



[1410] 用与 E125 相同方法(除了反应温度为 150℃)由在 DMF(3 毫升)中的 O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}苯基)乙基异脲(460 毫克,1.282 毫摩尔)、(2Z)-3-羟基-2-{[2-(三氟甲基)-5-嘧啶基]甲基}-2-丙烯酸甲酯(280 毫克,1.068 毫摩尔)和 K_2CO_3(295 毫克,2.136 毫摩尔)得到白色固体的标题化合物(20 毫克,0.035 毫摩尔,产率 3.28%)。LCMS :rt = 3.89min, $[M+H^+]$ = 571。

[1411] E127 :2-(4-(4-氯-3-(三氟甲基)苯氧基)苯乙氧基)-5-(2,2,2-三氟乙基)嘧啶-4(1H)-酮

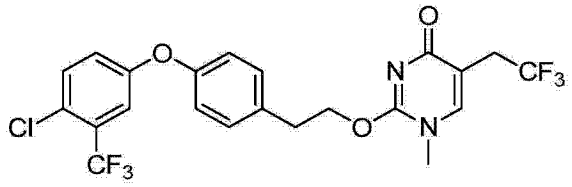
[1412]



[1413] 向 (E)-4,4,4- 三氟 -2-(羟基亚甲基) 丁酸甲酯 (400 毫克,2.173 毫摩尔) 和 4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐 (552 毫克,1.086 毫摩尔) 在甲苯 (25 毫升) 中的混悬液中添加 KOAc(213 毫克,2.173 毫摩尔)。混合物加热至回流保持 4h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (95 毫克,产率 17.75%)。LCMS :rt = 3.87min,[M+H+] = 493。

[1414] E128 :2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙氧基)-1- 甲基 -5-(2,2,2- 三氟乙基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

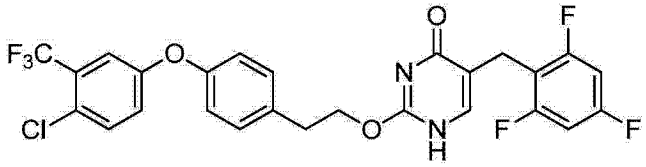
[1415]



[1416] 向 2-(4-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯氧基) 苯乙氧基)-5-(2,2,2- 三氟乙基) 嘧啶 -4(1H)- 酮 (66 毫克,0.134 毫摩尔) 的 DCM(10 毫升) 溶液中添加 DIPEA(0.070 毫升,0.402 毫摩尔) 和 MeI(0.013 毫升,0.201 毫摩尔)。混合物在室温搅拌 3h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (28 毫克,产率 41.3%)。LCMS :rt = 3.73min,[M+H+] = 507。

[1417] E129 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-[(2,4,6- 三氟苯基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

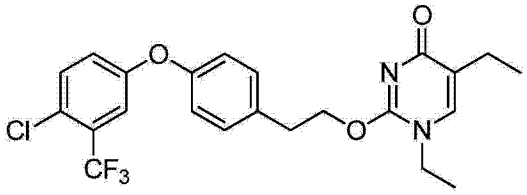
[1418]



[1419] 用 Dean-Stark 仪器在回流下加热 O-2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基异脲 (130 毫克,0.275 毫摩尔)、2- 甲酰基 -3-(2,4,6- 三氟苯基) 丙酸乙酯 (130 毫克,0.500 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(2.00 克,6.14 毫摩尔) 在甲苯 (60 毫升) 中的混合物 12h。冷却后,所述混合物用塞力特硅藻土填料过滤并用 EA 洗涤。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (9.5 毫克,产率 6.23%)。LCMS :rt = 4.13min,[M+H+] = 555。

[1420] E130 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-1,5- 二乙基 -4(1H)- 嘧啶酮

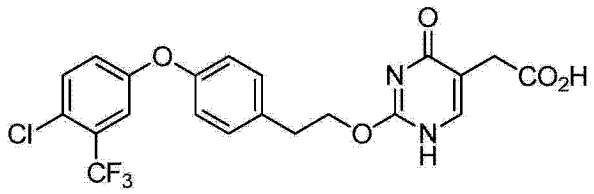
[1421]



[1422] 向 2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮 (60 毫克,0.137 毫摩尔)、DIPEA(0.036 毫升、0.205 毫摩尔) 的 DCE(2 毫升) 溶液中添加 EtI(0.013 毫升,0.164 毫摩尔)。混合物在 40℃下加热 1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (25 毫克,0.054 毫摩尔,产率 39.2%)。LCMS :rt = 3.80min,[M+H$^+$] = 467。

[1423] E131 :(2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸

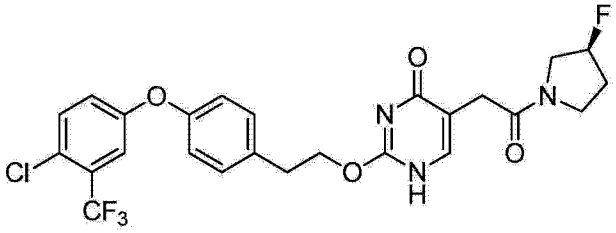
[1424]



[1425] 向 (2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸甲酯 (102 毫克,0.211 毫摩尔) 的乙醇 (8 毫升) 和水 (3 毫升) 溶液中添加 NaOH(3M 水溶液)(2 毫升,6.00 毫摩尔)。混合物在室温搅拌过夜。用 HCl 中和混合物并去除溶剂。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (66 毫克,产率 66.6%)。LCMS:rt = 3.29min,[M+H$^+$] = 469。

[1426] E132 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-{2-[(3S)-3- 氟 -1- 吡咯烷基]-2- 氧代乙基 }-4(1H)- 嘧啶酮,三氟乙酸盐

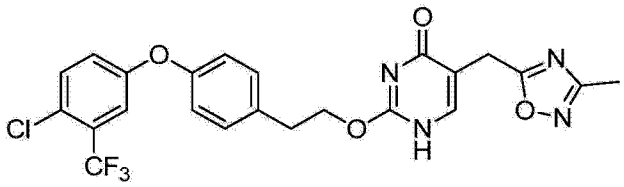
[1427]



[1428] 向 (2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸 (44 毫克,0.094 毫摩尔) 的 DCM(5 毫升) 溶液中添加 DIPEA(0.049 毫升,0.282 毫摩尔) 和 HATU(42.8 毫克,0.113 毫摩尔)。混合物在室温搅拌 10min,然后加入 (3S)-3- 氟吡咯烷盐酸盐 (17.68 毫克,0.141 毫摩尔)。持续搅拌 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (20 毫克,产率 32.6%)。LCMS:rt = 3.39min,[M+H$^+$] = 540。

[1429] E133 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-[(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

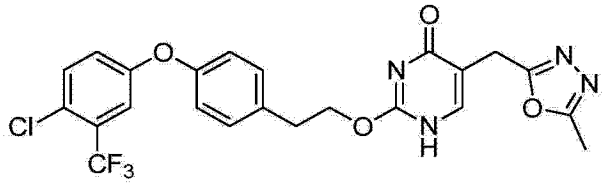
[1430]



[1431] 向 (2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酸 (81 毫克,0.173 毫摩尔) 的 THF(5 毫升) 溶液中添加 EDC(99 毫克,0.518 毫摩尔) 和 HOBT(52.9 毫克,0.346 毫摩尔)。混合物在室温搅拌 10min,然后添加乙酰胺肟 (19.20 毫克,0.259 毫摩尔)。在持续搅拌另外 20min 后,添加 TBAF(181 毫克,0.691 毫摩尔)。在 120℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (16 毫克,产率 18.27%)。LCMS:rt = 3.59min,[M+H+] = 507。

[1432] E134 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-5-[(5- 甲基 -1,3,4- 噁二唑 -2- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

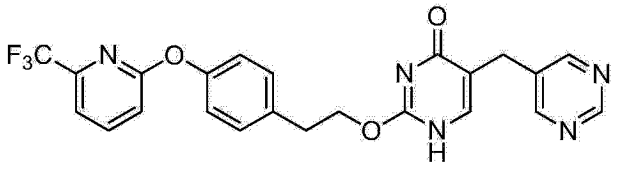
[1433]



[1434] 向 N'- 乙酰基 -2-(2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 } 苯基) 乙基] 氧基 }-4- 氧代 -1,4- 二氢 -5- 嘧啶基) 乙酰肼 (26 毫克,0.050 毫摩尔) 的 THF(5 毫升) 溶液中添加 Burgess 试剂 (17.71 毫克,0.074 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (10 毫克,产率 9.8%)。LCMS:rt = 3.38min,[M+H+] = 507。

[1435] E135 :5-(嘧啶 -5- 基甲基)-2-(4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙氧基) 嘧啶 -4(1H)- 酮 , 三氟乙酸盐

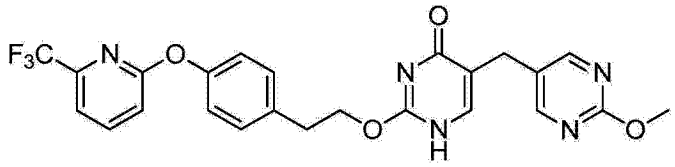
[1436]



[1437] 向 4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐 (200 毫克,0.456 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(嘧啶 -5- 基) 丙酸甲酯 (177 毫克,0.913 毫摩尔) 的 NMP(2 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(252 毫克,1.825 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 2h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (14.6 毫克,产率 5.49%)。LCMS:rt = 2.93min,[M+H+] = 470。

[1438] E136 :5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基)-2-(4-((6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙氧基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

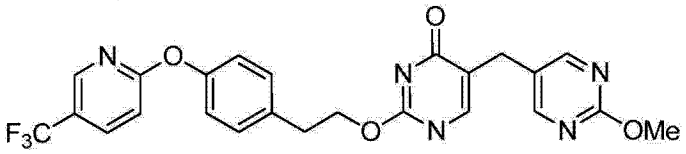
[1439]



[1440] 向 4-((6-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐(200 毫克,0.456 毫摩尔)和 2-甲酰基-3-[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]丙酸甲酯(205 毫克,0.913 毫摩尔)的 NMP(3 毫升)溶液中添加 K_2CO_3(252 毫克,1.825 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物(14 毫克,产率 6.14%)。LCMS:rt = 3.11min,$[M+H^+]$ = 500。

[1441] E137:5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)-2-(4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯乙氧基)嘧啶-4(1H)-酮

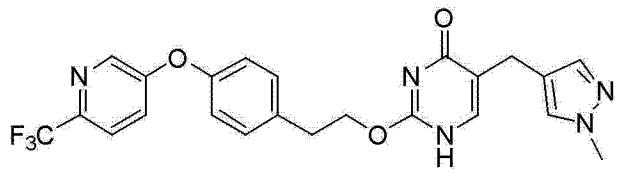
[1442]



[1443] 向 4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐(600 毫克,1.369 毫摩尔)和 2-甲酰基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸甲酯(246 毫克,1.095 毫摩尔)的 1,4-二噁烷(6 毫升)溶液中添加 K_2CO_3(757 毫克,5.48 毫摩尔)。在 80℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物(2 毫克,产率 0.293%)。LCMS:rt = 3.09min,$[M+H^+]$ = 500。

[1444] E138:5-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-{[2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基]氧基}-4(1H)-嘧啶酮

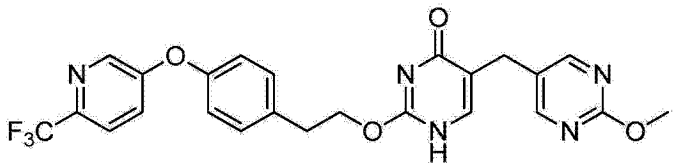
[1445]



[1446] 向 O-2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基异脲(200 毫克,0.456 毫摩尔)和 2-甲酰基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)丙酸甲酯(107 毫克,0.548 毫摩尔)的 NMP(3 毫升)溶液中添加 K_2CO_3(252 毫克,1.825 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物(53 毫克,0.112 毫摩尔,产率 24.64%)。LCMS:rt = 2.92min,$[M+H^+]$ = 472。

[1447] E139:5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-{[2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基]氧基}-4(1H)-嘧啶酮

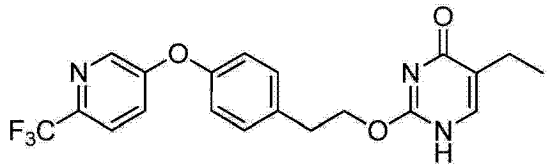
[1448]



[1449] 向O-2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基异脲(400毫克,0.913毫摩尔)和2-甲酰基-3-[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]丙酸甲酯(246毫克,1.095毫摩尔)的NMP(3毫升)溶液中添加K_2CO_3(505毫克,3.65毫摩尔)。在130℃下用微波反应器加热混合物1h。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(44毫克,产率9.65%)。LCMS:rt=3.10min,[M+H$^+$]=500。

[1450] E140:5-乙基-2-{[2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基]氧基}-4(1H)-嘧啶酮

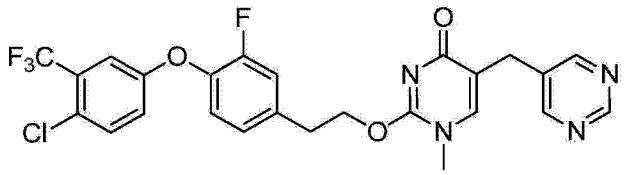
[1451]



[1452] 用与E125相同方法(除了反应温度为160℃)由在DMF(3.0毫升)中的O-2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基异脲(300毫克,0.922毫摩尔)、(2Z)-2-乙基-3-羟基-2-丙烯酸乙酯(199毫克,1.383毫摩尔)和K_2CO_3(319毫克,2.306毫摩尔)得到白色固体的标题化合物(100毫克,0.247毫摩尔,产率26.7%)。LCMS:rt=3.28min,[M+H$^+$]=406。

[1453] E141:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基]氧基}-1-甲基-5-(5-嘧啶基甲基)-4(1H)-嘧啶酮

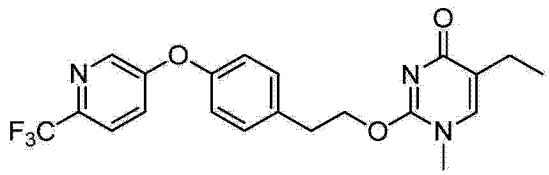
[1454]



[1455] 向2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基]氧基}-5-(5-嘧啶基甲基)-4(1H)-嘧啶酮(80毫克,0.154毫摩尔)和Hunig碱(0.040毫升,0.230毫摩尔)的DCM(3.0毫升)溶液中逐滴添加MeI(0.019毫升,0.307毫摩尔)。混合物在室温搅拌2h。通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(15毫克,产率18.26%)。LCMS:rt=3.32min,[M+H$^+$]=535。

[1456] E142:5-乙基-1-甲基-2-{[2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基]氧基}-4(1H)-嘧啶酮

[1457]

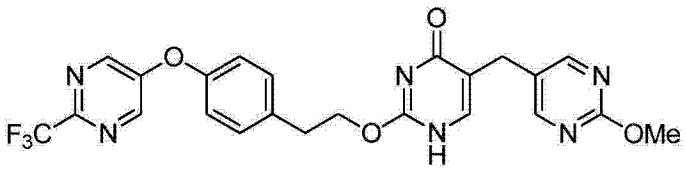


[1458] 用与E141相同方法(除了反应时间为3h)由在DCM(2毫升)中的5-乙基-2-{[2-(4-{[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基}苯基)乙基]氧基}-4(1H)-嘧啶酮(90毫克,0.222毫摩尔)、DIPEA(0.097毫升,0.555毫摩尔)和MeI(0.028毫升,0.444毫

摩尔）得到白色固体的标题化合物（50 毫克，产率 53.7%）。LCMS:rt = 3.09min,[M+H+] = 420。

[1459] E143 :5-{[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］甲基}-2-{[2-(4-{[2-（三氟甲基）-5- 嘧啶基］氧基} 苯基）乙基］氧基}-4(1H)- 嘧啶酮

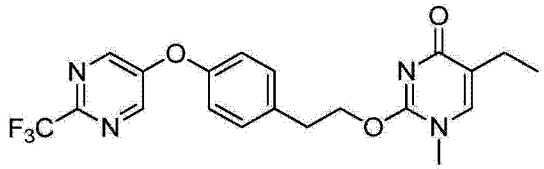
[1460]



[1461] 用与 E121 相同方法（除了反应温度为 130℃，反应时间为 1h）由 NMP(1 毫升）中的 O-2-(4-{[2-（三氟甲基）-5- 嘧啶基］氧基} 苯基）乙基异脲（60 毫克，0.184 毫摩尔）、2- 甲酰基 -3-[2-（甲基氧基）-5- 嘧啶基］丙酸甲酯（49.5 毫克，0.221 毫摩尔）和 K_2CO_3(102 毫克，0.736 毫摩尔）得到标题化合物（2.8 毫克，5.60 微摩尔，产率 3.04%）。LCMS:rt = 1.29min,[M+H+] = 501。

[1462] E144 :5- 乙基 -1- 甲基 -2-(4-((2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 基）氧基）苯乙氧基）嘧啶 -4(1H)- 酮，三氟乙酸盐

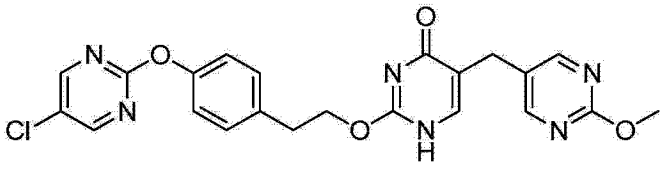
[1463]



[1464] 向 5- 乙基 -2-(4-((2-（三氟甲基）嘧啶 -5- 基）氧基）苯乙氧基）嘧啶 -4(1H)- 酮（30 毫克，0.074 毫摩尔）和 DIPEA(0.052 毫升，0.295 毫摩尔）的 DCM(2 毫升）溶液中添加 MeI(6.00 微升，0.096 毫摩尔）。混合物在室温搅拌过夜。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（3.2 毫克，5.99 微摩尔，产率 8.11%）。LCMS:rt = 3.00min,[M+H+] = 421。

[1465] E145 :2-(4-((5- 氯嘧啶 -2- 基）氧基）苯乙氧基）-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）嘧啶 -4(1H)- 酮，三氟乙酸盐

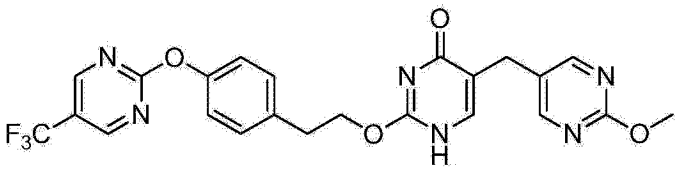
[1466]



[1467] 向 4-((5- 氯嘧啶 -2- 基）氧基）苯乙基氧基甲脒，三氟甲磺酸盐（136 毫克，0.308 毫摩尔）的 DMF(5 毫升）溶液中添加 (Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）丙烯酸甲酯（138 毫克，0.616 毫摩尔）和 Cs_2CO_3(301 毫克，0.924 毫摩尔）。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物（20 毫克，0.034 毫摩尔，产率 11.18%）。LCMS:rt = 2.66min,[M+H+] = 467。

[1468] E146 :5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基）甲基）-2-(4-((5-（三氟甲基）嘧啶 -2- 基）氧基）苯乙氧基）嘧啶 -4(1H)- 酮

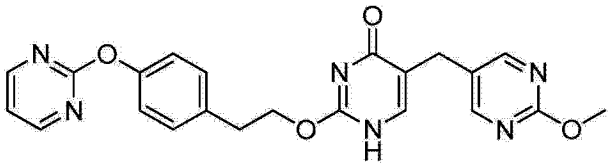
[1469]



[1470] 用与 E145 相同方法由在 1,4- 二噁烷 (10 毫升) 中的 4-((5-(三氟甲基) 嘧啶 -2- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐 (275 毫克,0.579 毫摩尔)、(Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (259 毫克,1.157 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(565 毫克,1.736 毫摩尔) 得到标题化合物 (20 毫克,产率 6.91％)。LCMS:rt = 2.85min,[M+H$^+$] = 501。

[1471] E147 :5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基)-2-(4-(嘧啶 -2- 基氧基) 苯乙氧基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

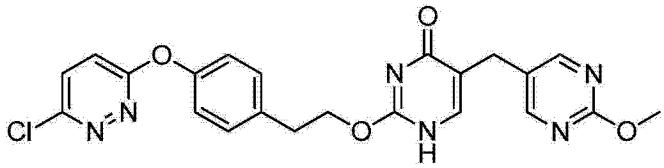
[1472]



[1473] 用与 E145 相同方法由在 DMF(5 毫升) 中的 4-(嘧啶 -2- 基氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐 (307 毫克,0.754 毫摩尔)、(Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (338 毫克,1.507 毫摩尔) 和 Cs_2CO_3(737 毫克,2.261 毫摩尔) 得到标题化合物 (15 毫克,产率 4.60％)。LCMS:rt = 2.28min,[M+H$^+$] = 433。

[1474] E148 :2-(4-((6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基) 苯乙氧基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

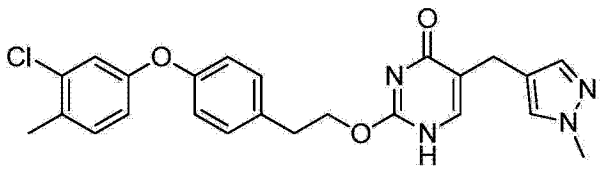
[1475]



[1476] 用与 E145 相同方法由 DMF(5 毫升) 中的 4-((6- 氯哒嗪 -3- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐 (87.8 毫克,0.199 毫摩尔)、(Z)-3- 羟基 -2-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 丙烯酸甲酯 (89 毫克,0.397 毫摩尔) 和 K_2CO_3(82 毫克,0.596 毫摩尔) 得到标题化合物 (15 毫克,产率 16.17％)。LCMS:rt = 2.55min,[M+H$^+$] = 467。

[1477] E149 :2-[(2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

[1478]

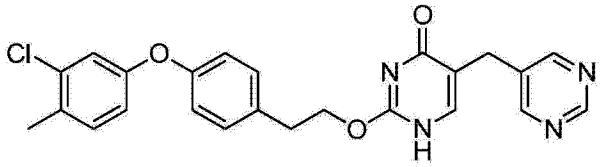


[1479] 向 O-2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (150 毫克,0.359 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (85 毫克,0.431 毫摩尔)

的 NMP(2 毫升）溶液中添加 K_2CO_3(198 毫克，1.436 毫摩尔）。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (24 毫克，产率 14.82％）。LCMS:rt ＝ 3.35min，[M+H$^+$] ＝ 451。

[1480] E150 :2-[(2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基）氧基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

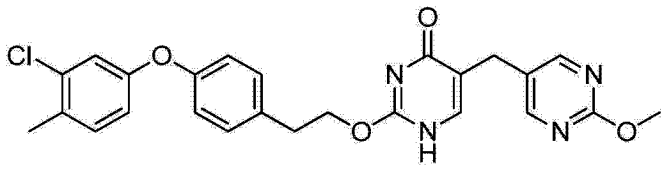
[1481]



[1482] 以与 E149 所描述的方法类似的方法使用 NMP(2 毫升）中的 O-2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基异脲 (150 毫克，0.359 毫摩尔）和 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基）丙酸甲酯 (84 毫克，0.431 毫摩尔）和 K_2CO_3(198 毫克，1.436 毫摩尔）制备，得到标题化合物 (11 毫克，产率 6.83％）。LCMS:rt ＝ 3.33min，[M+H$^+$] ＝ 449。

[1483] E151 :2-[(2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基）氧基]-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

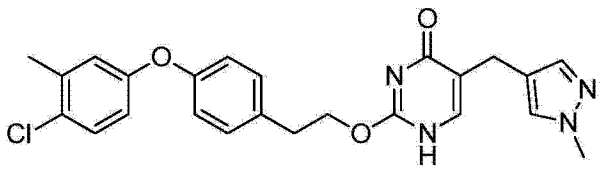
[1484]



[1485] 向 O-2-{4-[(3- 氯 -4- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基异脲 (150 毫克，0.359 毫摩尔）和 2- 甲酰基 -3-[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (89 毫克，0.395 毫摩尔）的 NMP(2 毫升）溶液中添加 K_2CO_3(198 毫克，1.436 毫摩尔）。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (4 毫克，产率 2.33％）。LCMS:rt ＝ 3.54min，[M+H$^+$] ＝ 479。

[1486] E152 :2-[(2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基）氧基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

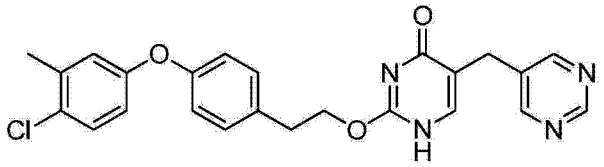
[1487]



[1488] 向 O-2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基异脲 (50 毫克，0.120 毫摩尔）和 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）丙酸甲酯 (30 毫克，0.153 毫摩尔）的 NMP(2 毫升）溶液中添加 K_2CO_3(50 毫克，0.362 毫摩尔）。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。通过 MDAP 纯化然后得到标题化合物 (3 毫克，产率 5.56％）。LCMS:rt ＝ 3.39min，[M+H$^+$] ＝ 451。

[1489] E153 :2-[(2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基）氧基] 苯基 } 乙基）氧基]-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮，三氟乙酸盐

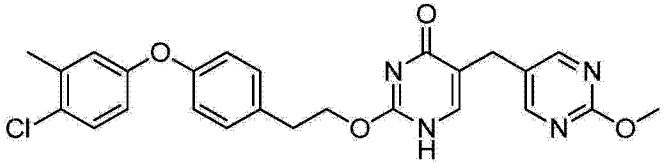
[1490]



[1491] 向 O-2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (50 毫克,0.120 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基) 丙酸甲酯 (27 毫克,0.139 毫摩尔) 的 NMP(1 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(60 毫克,0.434 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (3.7 毫克,产率 5.50%)。LCMS:rt = 3.35min,[M+H$^+$] = 449。

[1492] E154 :2-[(2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

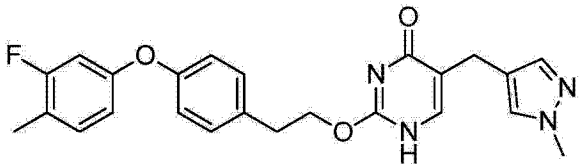
[1493]



[1494] 向 O-2-{4-[(4- 氯 -3- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (100 毫克,0.239 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (64.4 毫克,0.287 毫摩尔) 的 NMP(1 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(132 毫克,0.957 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (9 毫克,产率 7.85%)。LCMS:rt = 3.54min,[M+H$^+$] = 479。

[1495] E155 :2-[(2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

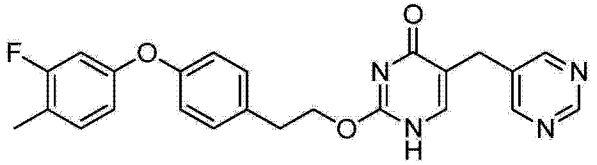
[1496]



[1497] 向 O-2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (150 毫克,0.374 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (88 毫克,0.449 毫摩尔) 的 NMP(2.5 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(207 毫克,1.495 毫摩尔)。在 115℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (13 毫克,产率 8.01%)。LCMS:rt = 3.24min,[M+H$^+$] = 435。

[1498] E156 :2-[(2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-5-(5- 嘧啶基甲基)-4(1H)- 嘧啶酮

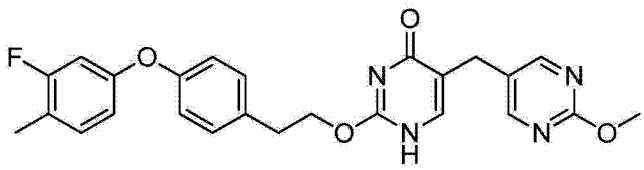
[1499]



[1500] 向 O-2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (100 毫克,0.249 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(5- 嘧啶基) 丙酸甲酯 (58 毫克,0.299 毫摩尔) 的 NMP(2 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(138 毫克,0.997 毫摩尔)。在 115℃下用微波反应器加热混合物 2h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (4 毫克,产率 3.71%)。LCMS:rt = 3.19min,[M+H$^+$] = 433。

[1501] E157 :2-[(2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

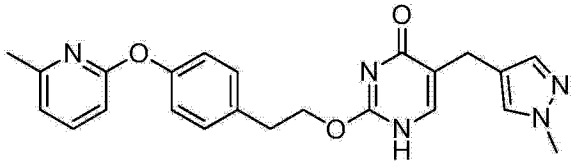
[1502]



[1503] 向 O-2-{4-[(3- 氟 -4- 甲基苯基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (100 毫克,0.347 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (93 毫克,0.416 毫摩尔) 的 NMP(1.5 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(192 毫克,1.387 毫摩尔)。在 115℃下用微波反应器加热混合物 2h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (10 毫克,产率 6.23%)。LCMS:rt = 3.30min,[M+H$^+$] = 463。

[1504] E158 :5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2-[(2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-4(1H)- 嘧啶酮

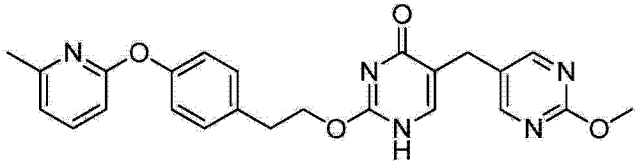
[1505]



[1506] 向 O-2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (200 毫克,0.737 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (174 毫克,0.885 毫摩尔) 的 NMP(3 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(408 毫克,2.95 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (22 毫克,产率 7.15%)。LCMS:rt = 2.38min,[M+H$^+$] = 418。

[1507] E159 :5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-2-[(2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基 } 乙基) 氧基]-4(1H)- 嘧啶酮

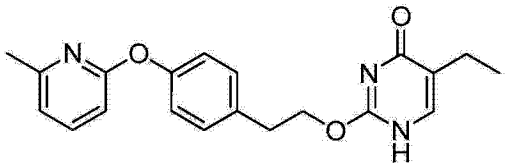
[1508]



[1509] 向 O-2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基 } 乙基异脲 (200 毫克,0.737 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 丙酸甲酯 (182 毫克,0.811 毫摩尔) 的 NMP(3 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(408 毫克,2.95 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (15 毫克,产率 4.57%)。LCMS:rt = 2.54min,[M+H$^+$] = 447。

[1510] E160 :5- 乙基 -2-[(2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基} 乙基) 氧基]-4(1H)- 嘧啶酮

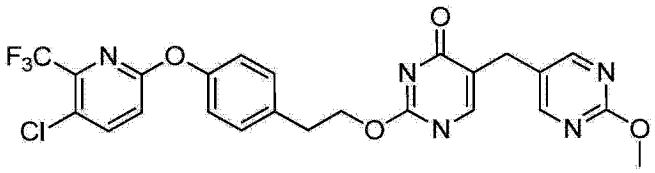
[1511]



[1512] 用与 E125 相同方法由在 DMF(3 毫升) 中的 O-2-{4-[(6- 甲基 -2- 吡啶基) 氧基] 苯基} 乙基异脲 (120 毫克,0.442 毫摩尔)、(2Z)-2- 乙基 -3- 羟基 -2- 丙烯酸乙酯 (63.8 毫克,0.442 毫摩尔) 和 K_2CO_3(122 毫克,0.885 毫摩尔) 得到白色固体的标题化合物 (26 毫克,产率 12.63%)。LCMS:rt = 2.66min,[M+H$^+$] = 466。

[1513] E161 :2-(4-((5- 氯 -6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙氧基)-5-((2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 甲基) 嘧啶 -4(1H)- 酮

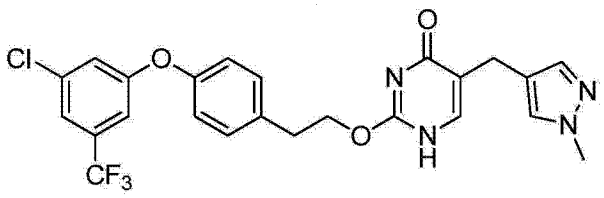
[1514]



[1515] 向 4-((5- 氯 -6-(三氟甲基) 吡啶 -2- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐 (250 毫克,0.264 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 丙酸甲酯 (71.1 毫克,0.317 毫摩尔) 的 1,4- 二噁烷 (2 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(110 毫克,0.793 毫摩尔)。在 80℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (3.6 毫克,6.74 微摩尔,产率 2.55%)。LCMS:rt = 3.31min,[M+H$^+$] = 534。

[1516] E162 :2-{[2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基} 苯基) 乙基] 氧基}-5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4(1H)- 嘧啶酮

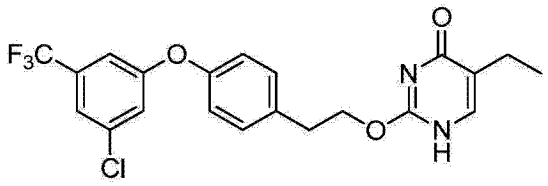
[1517]



[1518] 向 O-2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基} 苯基) 乙基异脲 (200 毫克,0.424 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 丙酸甲酯 (100 毫克,0.509 毫摩尔) 的 NMP(3 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(234 毫克,1.696 毫摩尔)。在 130℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (54 毫克,产率 25.2%)。LCMS:rt = 3.57min,[M+H$^+$] = 505。

[1519] E163 :2-{[2-(4-{[3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 氧基} 苯基) 乙基] 氧基}-5- 乙基 -4(1H)- 嘧啶酮

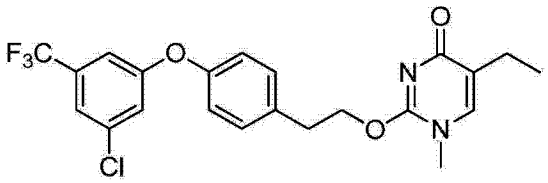
[1520]



[1521] 用与E125相同方法（除了反应温度为130℃）由在DMF(3.0毫升）中的O-2-(4-{[3-氯-5-(1-氟-1-甲基乙基）苯基]氧基}苯基）乙基异脲(300毫克,0.836毫摩尔）、(2Z)-2-乙基-3-羟基-2-丙烯酸乙酯(181毫克,1.254毫摩尔）和K_2CO_3(289毫克,2.091毫摩尔）得到白色固体的标题化合物(110毫克,0.251毫摩尔,产率30.0%）。LCMS:rt = 3.93min,[M+H$^+$] = 439。

[1522] E164:2-{[2-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基）苯基]氧基}苯基）乙基]氧基}-5-乙基-1-甲基-4(1H)-嘧啶酮

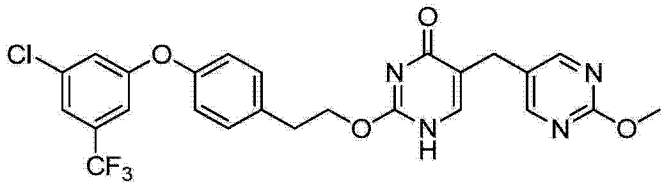
[1523]



[1524] 用与E141相同方法（除了反应时间为3h)由在DCM(2毫升）中的2-{[2-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基）苯基]氧基}苯基）乙基]氧基}-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮(100毫克,0.228毫摩尔）、DIPEA(0.099毫升,0.570毫摩尔）和MeI(0.028毫升,0.456毫摩尔）得到标题化合物(18毫克,0.032毫摩尔,产率13.93%）。LCMS:rt = 3.68min,[M+H$^+$] = 453。

[1525] E165:2-{[2-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基）苯基]氧基}苯基）乙基]氧基}-5-{[2-(甲基氧基）-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

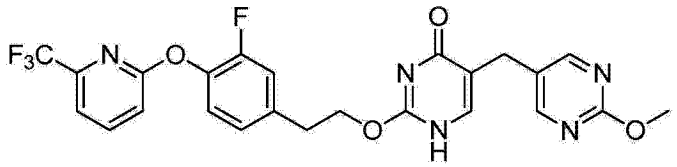
[1526]



[1527] 向O-2-(4-{[3-氯-5-(三氟甲基）苯基]氧基}苯基）乙基异脲(230毫克,0.488毫摩尔）和2-甲酰基-3-[2-(甲基氧基）-5-嘧啶基]丙酸甲酯(131毫克,0.585毫摩尔）的NMP(3毫升）溶液中添加K_2CO_3(270毫克,1.950毫摩尔）。在130℃下用微波反应器加热混合物1h。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(38毫克,0.071毫摩尔,产率14.63%）。LCMS:rt = 3.68min,[M+H$^+$] = 533。

[1528] E166:2-{[2-(3-氟-4-{[6-(三氟甲基）-2-吡啶基]氧基}苯基）乙基]氧基}-5-{[2-(甲基氧基）-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

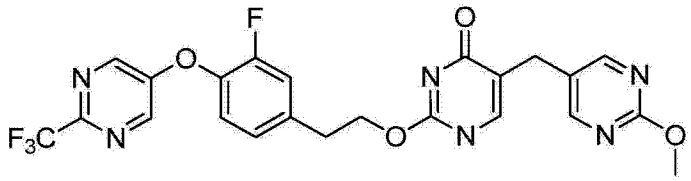
[1529]



[1530] 在160℃下用微波反应器加热0-2-(3-氟-4-{[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基}苯基)乙基异脲(44毫克,0.089毫摩尔)、(2E)-3-羟基-2-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-丙烯酸甲酯(30.1毫克,0.134毫摩尔)和K_2CO_3(37.1毫克,0.268毫摩尔)在NMP(15毫升)中的混合物1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(10毫克,产率21.63%)。LCMS:rt = 3.13min,[M+H+] = 518。

[1531] E167:2-(3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙氧基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

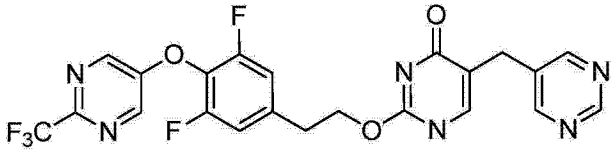
[1532]



[1533] 向3-氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐(50毫克,0.109毫摩尔)和2-甲酰基-3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)丙酸甲酯(30毫克,0.134毫摩尔)的1,4-二噁烷(1毫升)溶液中添加K_2CO_3(60毫克,0.434毫摩尔)。在100℃下用微波反应器加热混合物0.5h。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(13.5毫克,产率23.82%)。LCMS:rt = 2.97min,[M+H+] = 519。

[1534] E168:2-(3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙氧基)-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮

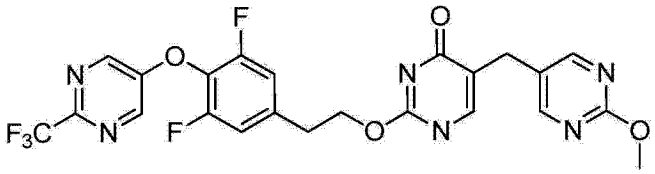
[1535]



[1536] 向3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐(100毫克,0.210毫摩尔)和2-甲酰基-3-(嘧啶-5-基)丙酸甲酯(60毫克,0.309毫摩尔)的1,4-二噁烷(1毫升)溶液中添加K_2CO_3(116毫克,0.842毫摩尔)。在80℃下用微波反应器加热混合物0.5h。然后通过MDAP纯化得到标题化合物(36毫克,0.071毫摩尔,产率33.8%)。LCMS:rt = 2.82min,[M+H+] = 507。

[1537] E169:2-(3,5-二氟-4-((2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)氧基)苯乙氧基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

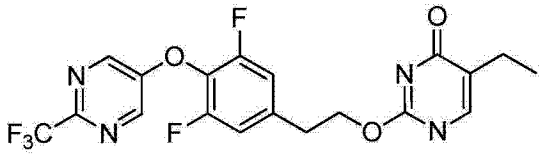
[1538]



[1539] 向 3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐 (200 毫克,0.421 毫摩尔) 和 2- 甲酰基 -3-(2- 甲氧基嘧啶 -5- 基) 丙酸甲酯 (113 毫克,0.505 毫摩尔) 的 1,4- 二噁烷 (2 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(233 毫克,1.683 毫摩尔)。在 80℃下用微波反应器加热混合物 0.5h。然后通过 MDAP 纯化得到标题化合物 (65 毫克,产率 28.8%)。LCMS:rt = 3.05min,[M+H$^+$] = 537。

[1540] E170 :2-(3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙氧基)-5- 乙基嘧啶 -4(1H)- 酮

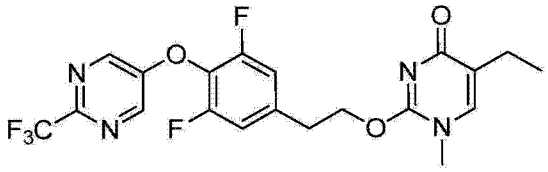
[1541]



[1542] 向 3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙基氧基甲脒,三氟乙酸盐 (50 毫克,0.105 毫摩尔) 和 2- 甲酰基丁酸甲酯 (17 毫克,0.131 毫摩尔) 的 1,4- 二噁烷 (0.5 毫升) 溶液中添加 K_2CO_3(58.2 毫克,0.421 毫摩尔)。在 80℃下用微波反应器加热混合物 1h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (14.6 毫克,产率 31.4%)。LCMS:rt = 3.15min,[M+H$^+$] = 443。

[1543] E171 :2-(3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙氧基)-5- 乙基 -1- 甲基嘧啶 -4(1H)- 酮

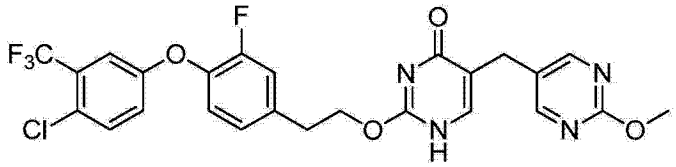
[1544]



[1545] 向 2-(3,5- 二氟 -4-((2-(三氟甲基) 嘧啶 -5- 基) 氧基) 苯乙氧基)-5- 乙基嘧啶 -4(1H)- 酮 (30 毫克,0.068 毫摩尔) 和 DIPEA(0.03 毫升,0.172 毫摩尔) 的 DCM(1.5 毫升) 溶液中添加 MeI(0.025 毫升,0.407 毫摩尔)。该溶液在室温搅拌过夜。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物 (12 毫克,0.026 毫摩尔,产率 38.8%)。LCMS:rt = 3.10min,[M+H$^+$] = 457。

[1546] E172 :2-{[2-(4-{[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 氧基 }-3- 氟苯基) 乙基] 氧基 }-5-{[2-(甲基氧基)-5- 嘧啶基] 甲基 }-4(1H)- 嘧啶酮

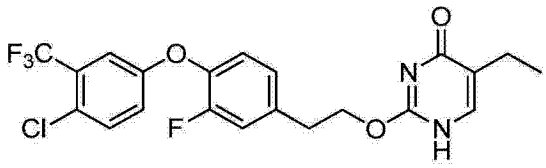
[1547]



[1548] 在160℃下在微波条件下加热O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基异脲(200毫克,0.380毫摩尔)、(2Z)-3-羟基-2-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-丙烯酸甲酯(170毫克,0.759毫摩尔)和K_2CO_3(115毫克,0.835毫摩尔)在NMP(5毫升)中的混合物1.5h。然后通过反相快速色谱纯化得到标题化合物(32毫克,0.055毫摩尔,产率14.54%)。LCMS:rt = 3.53min,[M+H$^+$] = 551。

[1549] E173:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮

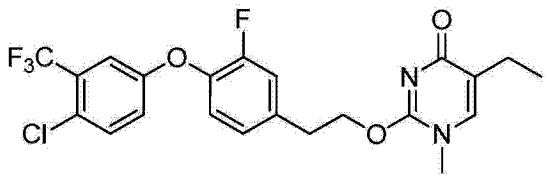
[1550]



[1551] 用与E125相同方法由DMF(3毫升)中的O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基异脲(250毫克,0.664毫摩尔)、(2Z)-2-乙基-3-羟基-2-丙烯酸乙酯(191毫克,1.327毫摩尔)和K_2CO_3(183毫克,1.327毫摩尔)得到白色固体的标题化合物(60毫克,0.131毫摩尔,产率19.79%)。LCMS:rt = 3.80min,[M+H$^+$] = 457。

[1552] E174:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-1-甲基-4(1H)-嘧啶酮

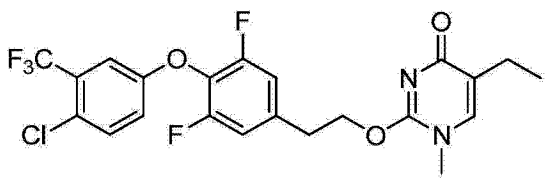
[1553]



[1554] 用与E141相同方法(除了反应时间为3h)由在DCM(2毫升)中的2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3-氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮(60毫克,0.131毫摩尔)、DIPEA(0.046毫升,0.263毫摩尔)和MeI(0.012毫升,0.197毫摩尔)得到标题化合物(13毫克,0.022毫摩尔,产率16.92%)。LCMS:rt = 3.59min,[M+H$^+$] = 471。

[1555] E175:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-1-甲基-4(1H)-嘧啶酮

[1556]

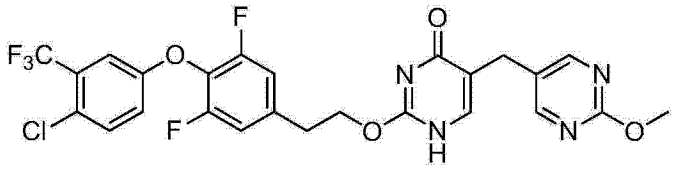


[1557] 用与E141相同方法(除了反应时间为3h)由在DCM(2毫升)中的

2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基]氧基}-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮(60毫克,0.126毫摩尔)、DIPEA(0.044毫升,0.253毫摩尔)和MeI(0.012毫升,0.190毫摩尔)得到标题化合物(11毫克,0.018毫摩尔,产率14.44%)。LCMS:rt = 3.62min,[M+H+] = 489。

[1558] E176:2-{[2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基]氧基}-5-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-4(1H)-嘧啶酮

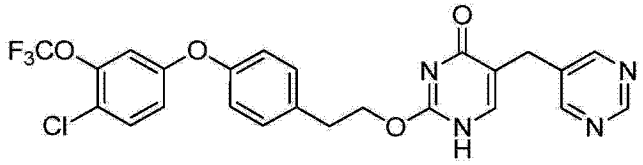
[1559]



[1560] 用与E125相同方法(除了反应温度为130℃)由在DMF(3毫升)中的O-2-(4-{[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氧基}-3,5-二氟苯基)乙基异脲(143毫克,0.362毫摩尔)、(2Z)-3-羟基-2-{[2-(甲基氧基)-5-嘧啶基]甲基}-2-丙烯酸乙酯(129毫克,0.543毫摩尔)和K_2CO_3(125毫克,0.906毫摩尔)得到白色固体的标题化合物(31毫克,0.054毫摩尔,产率15.04%)。LCMS:rt = 3.61min,[M+H+] = 569。

[1561] E177:2-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙氧基)-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮

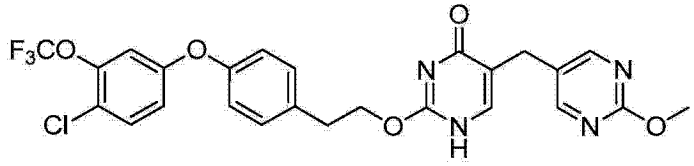
[1562]



[1563] 在110℃下在微波条件下加热4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙基氧基甲脒(80毫克,0.213毫摩尔)、(Z)-3-羟基-2-(嘧啶-5-基甲基)丙烯酸甲酯(124毫克,0.640毫摩尔)和Cs_2CO_3(174毫克,0.534毫摩尔)在1,4-二噁烷(2毫升)中的混合物2h。冷却后,所述混合物用塞力特硅藻土过滤。将滤液浓缩并通过反相快速色谱纯化以得到标题化合物(48毫克,0.093毫摩尔,产率43.3%)。LCMS:rt = 3.48min,[M+H+] = 519。

[1564] E178:2-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙氧基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

[1565]

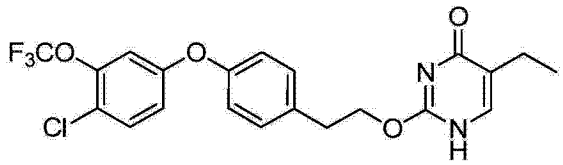


[1566] 用与E177相同方法(除了反应温度为120℃,反应时间为4小时)由在1,4-二噁烷(2毫升)中的4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙基氧基甲脒(100毫克,0.267毫摩尔)、(Z)-3-羟基-2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)丙烯酸甲酯(180毫克,0.803毫摩尔)和Cs_2CO_3(260毫克,0.798毫摩尔)得到标题化合物(28毫克,0.042毫摩尔,产率

15.83%)。LCMS:rt = 3.63min,[M+H+] = 549。

[1567] E179:2-(4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙氧基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

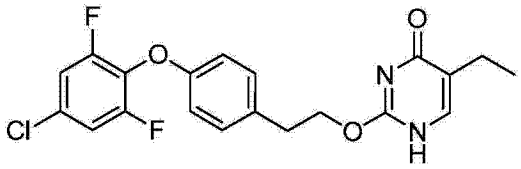
[1568]



[1569] 用与E177相同方法(除了反应温度为100℃,反应时间为1.5h)由在1,4-二噁烷(2毫升)中的4-(4-氯-3-(三氟甲氧基)苯氧基)苯乙基氧基甲脒(35毫克,0.093毫摩尔)、(Z)-2-(羟基亚甲基)丁酸甲酯(24.31毫克,0.187毫摩尔)和Cs_2CO_3(60.9毫克,0.187毫摩尔)得到标题化合物(22毫克,0.039毫摩尔,产率41.4%)。LCMS:rt = 3.85min,[M+H+] = 455。

[1570] E180:2-(4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙氧基)-5-乙基嘧啶-4(1H)-酮

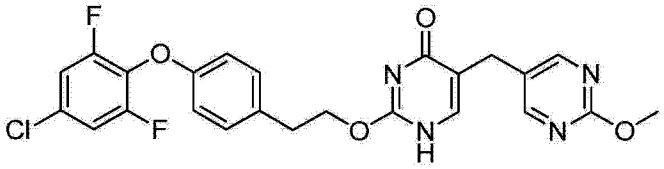
[1571]



[1572] 用与E177相同方法(除了反应温度为100℃)由在1,4-二噁烷(2毫升)中的4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐(200毫克,0.419毫摩尔)、(Z)-2-(羟基亚甲基)丁酸甲酯(110毫克,0.845毫摩尔)和Cs_2CO_3(280毫克,0.859毫摩尔)得到标题化合物(56毫克,0.138毫摩尔,产率32.8%)。LCMS:rt = 3.61min,[M+H+] = 407。

[1573] E181:2-(4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙氧基)-5-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)嘧啶-4(1H)-酮

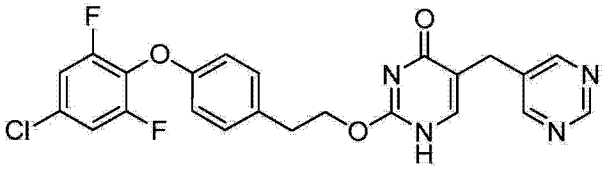
[1574]



[1575] 用与E177相同方法由在1,4-二噁烷(2毫升)中的4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐(100毫克,0.210毫摩尔)、(Z)-3-羟基-2-((2-甲氧基嘧啶-5-基)甲基)丙烯酸甲酯(100毫克,0.446毫摩尔)和Cs_2CO_3(140毫克,0.430毫摩尔)得到标题化合物(60毫克,0.120毫摩尔,产率57.1%)。LCMS:rt = 3.39min,[M+H+] = 501。

[1576] E182:2-(4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙氧基)-5-(嘧啶-5-基甲基)嘧啶-4(1H)-酮

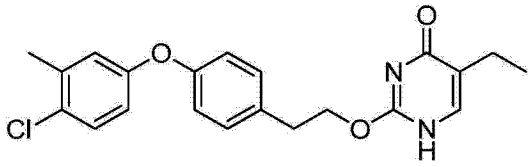
[1577]



[1578] 用与E177相同方法由在1,4-二噁烷(2毫升)中的4-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)苯乙基氧基甲脒,三氟甲磺酸盐(100毫克,0.210毫摩尔)、(Z)-3-羟基-2-(嘧啶-5-基甲基)丙烯酸甲酯(85毫克,0.438毫摩尔)和Cs_2CO_3(140毫克,0.430毫摩尔)得到标题化合物(48毫克,0.102毫摩尔,产率48.6%)。LCMS:rt = 3.20min,[M+H$^+$] = 471。

[1579] E183:2-[(2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙基)氧基]-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮

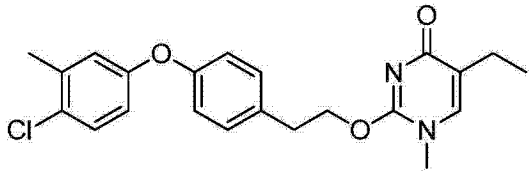
[1580]



[1581] 在110℃下在微波条件下加热O-2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙基异脲(130毫克,0.427毫摩尔)、(2Z)-2-乙基-3-羟基-2-丙烯酸乙酯(123毫克,0.853毫摩尔)和K_2CO_3(118毫克,0.853毫摩尔)在DMF(3毫升)中的混合物1.5h。冷却后,过滤混合物,并通过MDAP纯化得到白色固体的标题化合物(50毫克,产率30.5%)。LCMS:rt = 3.80min,[M+H$^+$] = 385。

[1582] E184:2-[(2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙基)氧基]-5-乙基-1-甲基-4(1H)-嘧啶酮

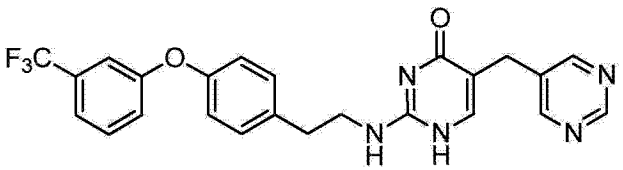
[1583]



[1584] 向2-[(2-{4-[(4-氯-3-甲基苯基)氧基]苯基}乙基)氧基]-5-乙基-4(1H)-嘧啶酮(30毫克,0.078毫摩尔)和DIPEA(0.027毫升,0.156毫摩尔)在DCM(2毫升)中的混合溶液中添加MeI(9.75微升,0.156毫摩尔)。在室温搅拌所述混合物3h,并用水淬灭。用DCM萃取水层。合并的有机层用无水Na_2SO_4干燥、过滤、浓缩并通过MDAP纯化得到油状的标题化合物(8毫克,产率25.7%)。LCMS:rt = 3.56min,[M+H$^+$] = 399。

[1585] E185:5-嘧啶-5-基甲基-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-1H-嘧啶-4-酮

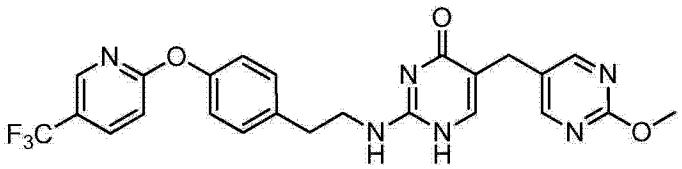
[1586]



[1587] 将 2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (40 毫克,0.171 毫摩尔,1 当量) 和 2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (53 毫克,0.188 毫摩尔,1.1 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 120℃下搅拌 6h。反应期间蒸发乙醇并向混合物中添加吡啶 (300 微升),并将反应混合物搅拌 3h。蒸发吡啶并添加 0.5 毫升 EtOH。形成沉淀物,其为起始物料。蒸发母液,通过 Biotage SP-1Snap Si 10 克用 MeOH 的 DCM 梯度溶液纯化 :1%,1 倍 CV ;1 - 5%,18 倍 CV ;5 - 10%,20 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物,其不够纯,因此进行 HPLC/MS 纯化。HPLC/MS 纯化后收集所需产物的合并级分,并冻干得到 5- 嘧啶 -5- 基甲基 -2-{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.0087 毫摩尔,产率 :5.1%,HPLC-MS/UV :$[M+H]^+$ = 468.45 ;rt:10.90min ;纯度 :94.9%)。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 2.78(t, J = 7.17Hz, 2H), 3.41-3.47(m, 2H), 3.50(s, 2H), 6.99(d, J = 8.40Hz, 2H), 7.22(d, J = 8.34Hz, 1H), 7.24-7.31(m, 3H), 7.44(d, J = 7.82Hz, 1H), 7.56(s, J = 7.92Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.94(s, 1H)。

[1588] E186 :5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2-{2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮

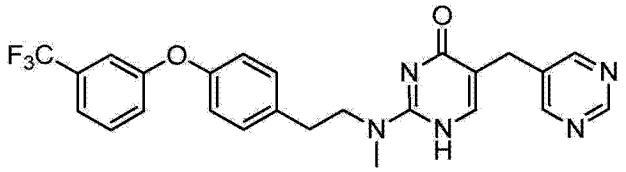
[1589]



[1590] 将 2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基] 乙胺 (0.246 毫摩尔,1.3 当量) 和 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.189 毫摩尔,1 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌 16 小时。蒸发溶剂,且粗产物用 Waters 质量定向自动纯化系统 (Waters Mass Direct Autopurification System) 纯化,得到 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2-{2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.090 毫摩尔 ;产率 :36%, HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$ = 499.34 ;rt:10.40min ;纯度 :94%)。^{1}H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.93(t, J = 7.05, 2H), 3.51(s, 2H), 3.58-3.74(m, 2H), 3.95(s, 1H), 5.31(br. s., 1H), 6.98-7.13(m, 3H), 7.22-7.32(m, 2H), 7.61-7.67(m, 1H), 7.89(dd, J = 8.50, J = 2.64, 1H), 8.38(m, 1H)。

[1591] E187 :2-(甲基 -{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基)-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1592]

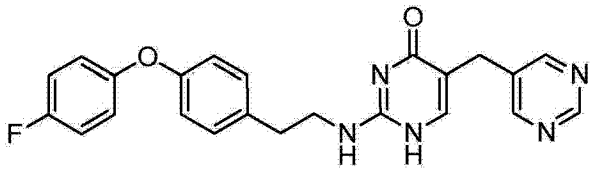


[1593] 将 2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克,0.128 毫摩尔,1 当量) 和甲基 -{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 胺 (56.7 毫克,0.192 毫摩尔,1.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物,且粗残留物进行 HPLC/MS 纯化。HPLC/MS 纯化后收集所需产物的合并级分,并冻干

得到 2-(甲基 -{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 氨基)-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.069 毫摩尔，产率 :54 %，HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 482.48；rt:11.27min；纯度 :96 %)。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 2.80(t,J = 6.68Hz,2H),2.94(s,3H),3.52(s,2H),3.69(t,J = 7.09Hz,2H),7.00(d,J = 8.76Hz,2H),7.19(d,J = 8.10Hz,1H),7.24(s,1H),7.30(d,J = 8.45Hz,2H),7.44(d,J = 7.75Hz,1H),7.58(t,J = 8.10Hz,1H),7.66(s,1H),8.66(s,2H),8.95(s,1H)。

[1594] E188 :2-{2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

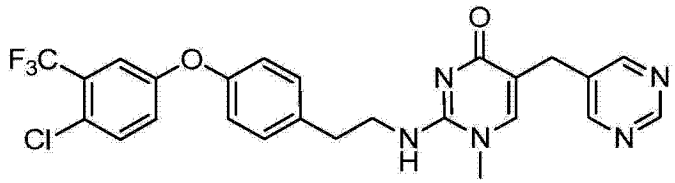
[1595]



[1596] 将 2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克，0.128 毫摩尔，1 当量) 和 2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (44.4 毫克，0.192 毫摩尔，1.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物，且粗残留物进行 HPLC/MS 纯化。HPLC/MS 纯化后收集所需产物的合并级分，并冻干得到 2-{2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.068 毫摩尔；产率 :53.1 %，HPLC-MS/UV :$[M+H]^+$= 418.45；rt:9.78min；纯度 :98 %)。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 2.75(t,J = 7.50Hz,2H),3.39-3.49(m,2H),3.51(s,2H),6.46(br.s,1H),6.90(d,J = 8.57Hz,2H),6.97-7.05(m 2H),7.15-7.25(m,4H),7.66(s,1H),8.66(s,2H),8.97(s,1H),10.92(br.s.,1H)。

[1597] E189 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1- 甲基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1598]

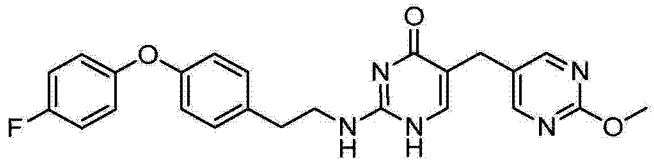


[1599] 将 2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (18.6 毫克，0.079 毫摩尔，1 当量) 和 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (39.3 毫克，0.119 毫摩尔，1.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌 48h。蒸发反应混合物，且粗残留物通过 Biotage SP-1Snap Si 10 克纯化，采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液，流速为 15 毫升 /min :1 %，1 倍 CV，然后 1-5 %，20 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发得到所需产物，其不够纯，因此进行 HPLC/MS 纯化。HPLC/MS 纯化后收集所需产物的合并级分，并冻干得到 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1- 甲基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.0095 毫摩尔；产率 :10 %，HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 516.93；rt:11.49min；纯度 :96 %)。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 2.82(t,J = 8.17Hz,2H),3.40-3.52(m,4H),6.92(m,1H),7.05(d,J = 8.59Hz,2H),7.22(dd,J = 9.11,J =

2.72,1H),7.28(d,J＝8.29,2H),7.38-7.44(m,2H),7.67(d,J＝8.84,1H),8.67(s,2H),8.97(s,1H)。

[1600] E190:2-{2-[4-(4-氟-苯氧基)苯基]-乙基氨基}-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

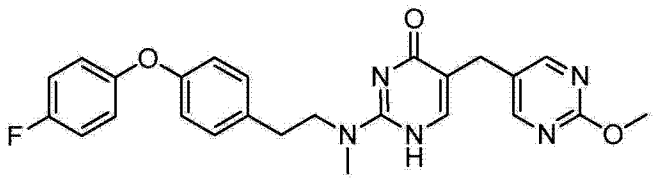
[1601]



[1602] 将2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙胺(0.216毫摩尔,1当量)和5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(0.108毫摩尔,0.5当量)溶解在无水乙醇(300微升)中并在125℃下搅拌16h。蒸发溶剂,且粗产物用Waters质量定向自动纯化系统纯化,得到2-{2-[4-(4-氟-苯氧基)苯基]-乙基氨基}-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮(0.090毫摩尔;产率:18%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$＝448.34;rt:10.25min;纯度:94%)。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.88(t,J＝7.17,2H),3.51(s,2H),3.55-3.67(m,2H),3.95(s,3H),5.11(br.s.,1H),6.87-7.05(m,5H),7.14-7.21(m,2H),7.23-7.30(m,1H),7.65(s,1H),8.39(s,1H)。

[1603] E191:2-({2-[4-(4-氟-苯氧基)苯基]-乙基}-甲基-氨基)-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

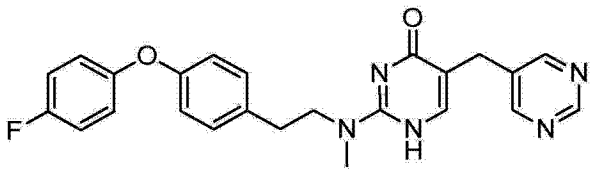
[1604]



[1605] 将2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙胺(0.204毫摩尔,1当量)和5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(0.082毫摩尔,0.4当量)溶解在无水乙醇(200微升)中并在125℃下搅拌16h。蒸发溶剂,且粗产物用Waters质量定向自动纯化系统纯化,得到2-({2-[4-(4-氟-苯氧基)苯基]-乙基}-甲基-氨基)-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮(0.039毫摩尔,产率:19%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$＝462.24;rt:10.59min;纯度:99%)。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.85(t,J＝7.17,2H),2.98(s,2H),3.51(s,2H),3.73(t,J＝6.72,2H),3.95(s,3H),6.85-7.05(m,5H),7.11-7.17(m,2H),7.23-7.28(m,1H),7.65(s,1H),8.37(s,1H),10.09(br.s.,1H)。

[1606] E192:2-{2-[4-(4-氟-苯氧基)苯基]-乙基-甲基-氨基}-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮

[1607]

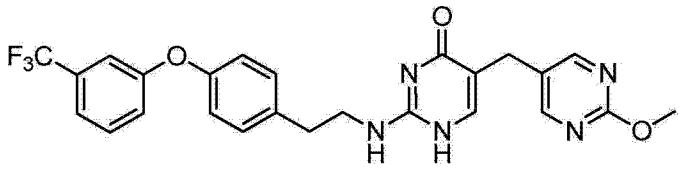


[1608] 将2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]-乙基-甲胺(0.204毫摩尔,1当量)和2-甲

硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.082 毫摩尔,0.4 当量) 溶解在无水乙醇 (200 微升) 中并在 125℃下搅拌 16h。蒸发溶剂,且粗产物在 Biotage SP-1 Snap Si 25 上纯化,采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液,流速为 25 毫升 /min :0-10%,30 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发得到所需产物 2-{2-[4-(4- 氟 - 苯氧基) 苯基]- 乙基 - 甲基 - 氨基 }-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.042 毫摩尔,产率 :20%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 432.14 ; rt:10.14mins ;纯度 :97%)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.89(t,J = 7.17,2H),3.59(s,2H),3.69-3.77(m,2H),6.86-7.05(m,5H),7.10-7.18(m,2H),7.23-7.30(m,2H),7.69(s,1H),8.61(s,1H),9.02-9.05(m,1H),9.95(br.s.,1H)。

[1609] E193 :5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2-{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基) 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮

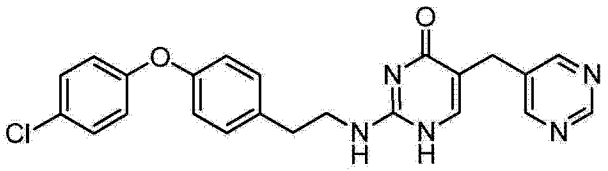
[1610]



[1611] 将 2-[4-(3- 氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙胺 (0.178 毫摩尔,1 当量) 和 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.089 毫摩尔,0.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌 16h。蒸发溶剂,且粗产物用 Waters 质量定向自动纯化系统纯化,得到 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2-{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基) 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.030 毫摩尔,产率 :17%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 498.13 ;rt:11.19min ;纯度 :94%)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.91(t,J = 7.56,2H),3.51(s,1H),3.58-3.67(m,2H),3.94(s,3H),5.28(br.s.,1H),6.93-7.01(m,2H),7.08-7.14(m,1H),7.17-7.24(m,2H),7.29-7.45(m,3H),7.66(s,1H),8.39(s,1H),12.07(br.s.,1H)。

[1612] E194 :2-{2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1613]

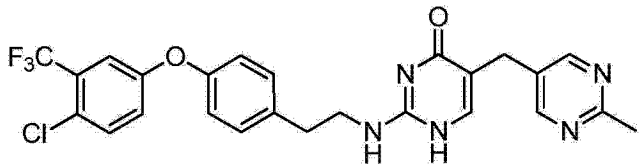


[1614] 将 2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克,0.128 毫摩尔,1 当量) 和 2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (47.5 毫克,0.192 毫摩尔,1.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 130℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物,且粗残留物通过 Biotage SP-1Snap Si 10 克纯化 ;15 毫升 /min ;UV 波长 (收集 :254nm ;监测 :290nm),用 MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0%,1 倍 CV,0 - 8%,15 倍 CV。合并适当级分,并用环己烷研磨产物以得到 2-{2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.077 毫摩尔 ;产率 :60.2%),HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 434.90 ;rt:10.52min ;纯度 :95%)。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 2.77(t,J = 7.12Hz,2H),3.40-3.50(m,2H),3.52(s,2H),

6.34(br. s., 1H), 6.90-7.03(m, 4H), 7.25(d, J = 7.63, 2H), 7.40(d, J = 8.65, 2H), 7.68(s, 1H), 8.66(s, 2H), 8.97(s, 1H), 10.85(br. s., 1H)。

[1615] E195 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

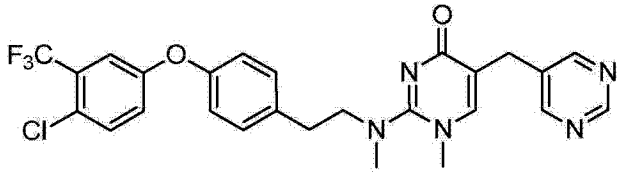
[1616]



[1617] 将 5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克,248.31 克 mol^{-1},0.12 毫摩尔,1 当量) 和 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (57 毫克,315.73 克 mol^{-1}0.18 毫摩尔,1.5 当量) 在 300 微升无水乙醇中在 125℃下搅拌 50 小时。从反应混合物蒸发溶剂,且所得粗产物用制备型 HPLC-MS 纯化。冻干具有适当组成的所收集级分,用 DCM 和乙醚研磨所得的油状产物以得到 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (43 毫克,产率 = 65.5 %, 纯度 = 95 %)MS:$[M+H]^+$= 516.38。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.64(s, 3H), 2.89(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 3.57-3.66(m, 2H), 5.20(br. s., 1H), 6.94(d, J = 7.75Hz, 2H), 7.02(d, J = 9.26Hz, 1H), 7.17-7.30(m, 3H), 7.39(d, J = 8.70Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 8.49(s, 2H), 12.18(br. s., 1H)。

[1618] E196 :2-({2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 甲基 - 氨基)-1- 甲基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1619]

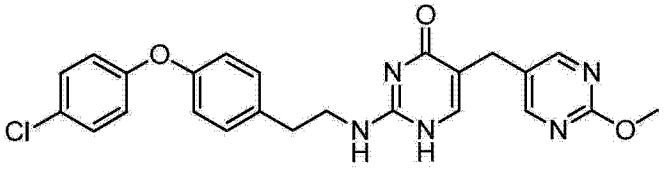


[1620] 将 1- 甲基 -2- 甲硫基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (50 毫克,0.201 毫摩尔,1 当量) 和 {2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 甲基 - 胺 (99.4 毫克,0.302 毫摩尔,1.5 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 130℃下搅拌 48h。蒸发反应混合物,且粗残留物通过 Biotage SP-1Snap Si 10 克纯化 ;15 毫升 / min ;UV 波长 (收集 :254nm ;监测 :290nm),用 MeOH 的 DCM 梯度溶液 :0 %,1 倍 CV,0 - 8 %, 25 倍 CV。合并适当级分,产物纯度不够,因此进行 HPLC/MS 纯化。HPLC/MS 纯化后收集所需产物的合并级分,并冻干得到 2-({2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基 }- 甲基 - 氨基)-1- 甲基 -5- 嘧啶 -5- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.058 毫摩尔 ;产率 :28.9 %, HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 530.95 ;rt:12.13min ;纯度 :99 %)。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d6) δ /ppm 1.38(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.87(t, J = 6.73Hz, 2H), 3.38(t, J = 7.20Hz, 2H), 3.50(s, 2H), 7.02(d, J = 7.20, 2H), 7.18(d, J = 8.17, 1H), 7.31(d, J = 8.17, 2H), 7.37(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.67(d, J = 8.65, 1H), 8.67(s, 2H), 8.97(s, 1H)。

[1621] E197 :2-{2-[4-(4- 氯 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基

甲基)-1H-嘧啶-4-酮

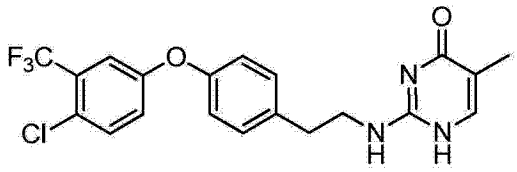
[1622]



[1623] 将5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(30毫克,0.114毫摩尔,1当量)和2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙胺(42.6毫克,0.171毫摩尔,1.5当量)溶解在无水乙醇(300微升)中并在130℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物,且粗残留物(72毫克)进行HPLC/MS纯化。HPLC/MS纯化后收集所需产物的合并级分,并冻干以得到2-{2-[4-(4-氯-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮(0.020毫摩尔;产率:17.5%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$=464.93;rt:10.93min;纯度:95%)。^1H NMR(300MHz;DMSO-d6)δ/ppm 2.77(t,J=7.02Hz,2H),3.39-3.52(m,4H),3.84(s,3H),6.49(br.s.,1H),6.88-7.03(m,4H),7.24(d,J=7.72Hz,2H),7.40(d,J=7.02,2H),7.61(s,1H),8.44(s,2H),10.92(br.s.,1H)。

[1624] E198:2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-5-甲基-1H-嘧啶-4-酮

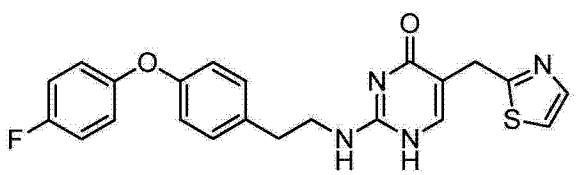
[1625]



[1626] 将5-甲基-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(25毫克,0.16毫摩尔,1当量)和2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(60毫克,0.192毫摩尔,1.2当量)在300微升无水乙醇中搅拌50小时。然后蒸发溶剂,所得粗产物在BIOTAGE SP1纯化装置上通过色谱纯化,使用11克正相二氧化硅KP-NH柱和DCM/MeOH溶剂体系(0-7% MeOH梯度溶液,20个柱体积)。从所收集的适当组成的级分中蒸发溶剂,并用环己烷研磨粗产物以得到白色粉末形式的2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-5-甲基-1H-嘧啶-4-酮(24毫克,产率=33.9%,纯度=96%)。MS:$[M+H]^+$=424.31.。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$)δ/ppm 1.79(s,3H),2.90(t,J=6.24Hz,2H),3.52(s,2H),3.56-3.67(m,2H),6.23(br.s.,1H),6.92(d,J=7.56Hz,2H),7.00(d,J=7.95Hz,1H),7.21(d,J=7.56Hz,2H),7.28(s,1H)7.38(d,J=8.32Hz,1H),7.63(s,1H),11.62(br.s.,1H)。

[1627] E199:2-{2-[4-(4-氟-苯氧基)-苯基]乙基氨基}-5-噻唑-2-基甲基-1H-嘧啶-4-酮

[1628]



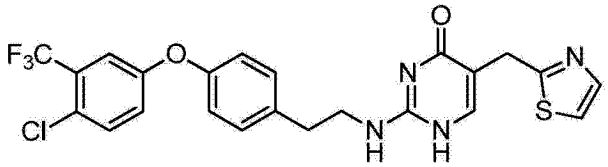
[1629] 在密封小瓶中将2-甲硫基-5-噻唑-2-基甲基-3H-嘧啶-4-酮(30毫克,0.125

毫摩尔）和 2-[4-(4- 氟 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (44 毫克,0.188 毫摩尔）的混合物在 125℃下在乙醇 (0.3 毫升）中加热过夜。

[1630] 通过 UPLC-MS 检测反应混合物,其显示所需产物 $[M+H]^+$= 423.36。将混合物倒入 15 毫升的 DCM 和 15 毫升水中进行萃取。有机层用水和盐水洗涤、通过相分离器过滤并在减压下蒸发溶剂。然后粗产物在固体制备型纯化系统 (SolidPrep purification system) 上在溶剂体系为 DCM:MeOH10:1（等梯度）的 5g 硅胶柱上纯化。蒸发溶剂后,分离出 12 毫克产物。$[M+H]^+$= 423.15（产率＝ 23％, 纯度＝ 93％）。^1H NMR(600MHz ;DMSO) δ /ppm 2.78(t,J ＝ 7.0Hz,2H),3.48(q,J ＝ 6.7Hz 2H),3.87(s,2H),6.40(br.s.,1H),6.92(d,J ＝ 8.5Hz,2H),7.01(m,2H),7.20(m,J ＝ 8.7Hz,2H),7.23(d,J ＝ 8.5Hz,2H),7.48(d,J ＝ 3.3Hz,1H),7.63(d,J ＝ 3.3Hz 1H),7.67(s,1H),10.91(br.s.,1H)。

[1631] E200 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基苯氧基）苯基]- 乙基氨基 }-5- 噻唑 -2- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

[1632]

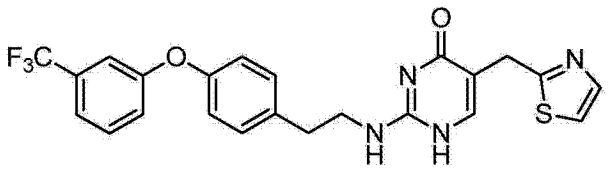


[1633] 在密封小瓶中将 2- 甲硫基 -5- 噻唑 -2- 基甲基 -3H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克,0.125 毫摩尔）和 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (59 毫克,0.188 毫摩尔）的混合物在 125℃下在乙醇 (0.3 毫升）中加热过夜。

[1634] 通过 UPLC-MS 检测反应混合物,其显示所需产物 $[M+H]^+$= 507.32。将混合物倒入 15 毫升的 DCM 和 15 毫升水中进行萃取。有机层用水和盐水洗涤、通过相分离器过滤并在减压下蒸发溶剂。然后粗产物在溶剂体系为 DCM:MeOH 10:1（等梯度）的 5g 硅胶柱上纯化。蒸发溶剂后,分离出 13.5 毫克产物。$[M+H]^+$= 507.04（产率＝ 20 ％, 纯 度 ＝ 93 ％ ）。^1H NMR(600MHz ;DMSO) δ /ppm 2.83(t,J ＝ 7.0Hz,2H),3.49(q,J ＝ 6.7Hz,2H),3.87(s,2H),6.43(br.s.,1H),7.06(d,J ＝ 8.5Hz,2H),7.22(dd,J ＝ 8.9,3.1Hz,1H),7.30(d,J ＝ 8.5Hz,2H),7.40(d,J ＝ 3.0Hz,1H),7.48(d,J ＝ 3.0Hz,1H),7.63(d,J ＝ 3.1Hz,1H),7.67-7.69(m,2H),10.93(br.s.,1H)。

[1635] E201 :5- 噻唑 -2- 基甲基 -2-{2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮

[1636]



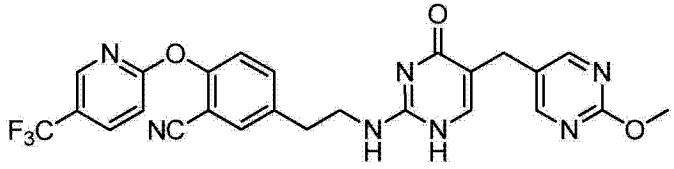
[1637] 在密封小瓶中将 2- 甲硫基 -5- 噻唑 -2- 基甲基 -3H- 嘧啶 -4- 酮 (30 毫克,0.125 毫摩尔）和 2-[4-(3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (53 毫克,0.188 毫摩尔）的混合物在 125℃下在乙醇 (0.3 毫升）中加热过夜。

[1638] 将混合物倒入 15 毫升的 DCM 和 15 毫升水中进行萃取。有机层用水和盐水洗

涤、通过相分离器过滤并在减压下蒸发溶剂。然后粗产物在固体制备型纯化系统在溶剂体系为DCM:MeOH 10:1(等梯度)的5g硅胶柱上纯化。蒸发溶剂后,分离出12毫克产物。$[M+H]^+$= 473.35(产率 = 20 %,纯度 = 93 %)。^1H NMR(600MHz ;DMSO) δ /ppm 2.83(t,J = 7.0Hz,2H),3.50(q,J = 6.7Hz,2H),3.87(s,2H),.6.43(br. s.,1H),7.03(d,J = 8.4Hz,2H),7.23(d,J = 8.20Hz,1H),7.26(s,1H)7.30(d,J = 8.40Hz,2H),7.45(d,J = 7.50Hz,1H),7.48(d,J = 3.1Hz,1H),7.59(t,J = 8.0Hz,1H),7.63(d,J = 3.1Hz,1H),7.67(s,1H),10.93(br. s.,1H)。

[1639] E202 :5-{2-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-二氢-嘧啶-2-基]-氨基}-乙基-2-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基氧基)苯甲腈

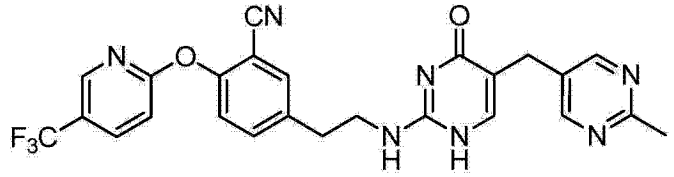
[1640]



[1641] 将5-(2-氨基-乙基)-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯甲腈(0.163毫摩尔,1当量)和5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(0.065毫摩尔,0.4当量)溶解在无水乙醇(200微升)中并在125℃下搅拌16h。蒸发溶剂,且粗产物用Waters质量定向自动纯化系统纯化,得到5-{2-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-二氢-嘧啶-2-基]-氨基}-乙基-2-(5-三氟甲基-嘧啶-2-基氧基)苯甲腈(9.551微摩尔,产率 :5 % ,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 524.09 ;rt:10.36min ;纯度 :97 %)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.98(t,J = 7.56,2H),3.54(s,2H),3.61-3.73(m,2H),3.95(s,3H),5.41(br. s.,1H),7.14-7.31(m,2H),7.50-7.71(m,2H),7.89(d,J = 8.77,1H),8.32-8.46(m,3H),12.07(br. s.,1H)。

[1642] E203 :5-{2-[5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-二氢-嘧啶-2-基氨基]-乙基}-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯甲腈

[1643]

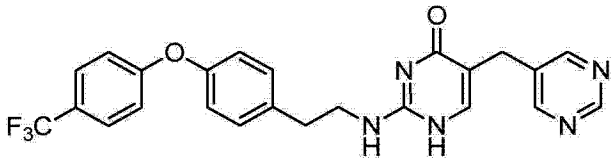


[1644] 将130℃下(密封瓶)加热500微升无水乙醇中的5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(50毫克,0.20毫摩尔,1当量)和5-(2-氨基-乙基)-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯甲腈(80毫克,0.26毫摩尔,1.3当量)24小时。然后蒸发溶剂,且所得粗产物在BIOTAGE SP1纯化装置上通过色谱纯化,使用11克正相二氧化硅KP-NH柱和DCM/10% MEOH的DCM溶液的溶剂体系(梯度10-80%的10% MeOH的DCM溶液,20倍柱体积)。从所收集的适当组成的级分中蒸发溶剂,用环己烷研磨所得油状物得到黄褐色(tain coloured)粉末形式的5-{2-[5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-二氢-嘧啶-2-基氨基]-乙基}-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)-苯甲腈(36毫克,产率= 32.4%,纯度= 92%)。MS:$[M+H]^+$= 508.40。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /

ppm 2.64(s,3H),2.94(t,J = 7.23Hz,2H),3.53(s,2H),3.57-3.66(m,2H),7.14-7.23(m,2H),7.51(d,J = 8.37Hz,2H),7.55-7.64(m,2H),7.96(d,J = 8.60Hz,1H),8.34(s,1H),8.50(s,2H)。

[1645] E204:5-[2-(4-氧代-5-嘧啶-5-基甲基-1,4-二氢-嘧啶-2-基氨基)-乙基]-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯甲腈

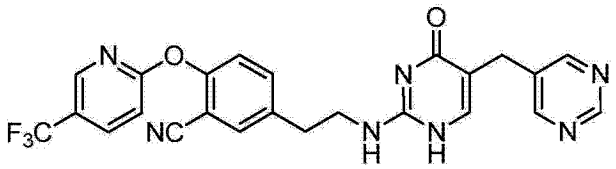
[1646]



[1647] 将2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(50.00毫克,0.142毫摩尔)和2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮(13.33毫克,0.057毫摩尔,0.4当量)溶解在无水乙醇(200微升)中并在125℃下搅拌50h。蒸发溶剂,且粗产物在Biotage SP1Snap Si 10上纯化;采用MeOH的DCM梯度溶液,流速为15毫升/min:0-10%,30倍CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物5-嘧啶-5-基甲基-2-{[2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)苯基]-乙基氨基}-1H-嘧啶-4-酮(0.041毫摩尔,产率:28%,UPLC-MS/UV:[M+H$^+$= 468.37;rt:1.05mins;纯度:98%)。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.91(t,J = 6.72,2H),3.53-3.70(m,4H),5.14(br.s.,1H),6.95-7.07(m,4H),7.17-7.31(m,2H),7.50-7.59(m,2H),7.71(s,1H),8.62(s,2H),9.04(s,1H),12.01(br.s.,1H)。

[1648] E205:5-[2-(4-氧代-5-嘧啶-5-基甲基-1,4-二氢-嘧啶-2-基氨基)-乙基]-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯甲腈

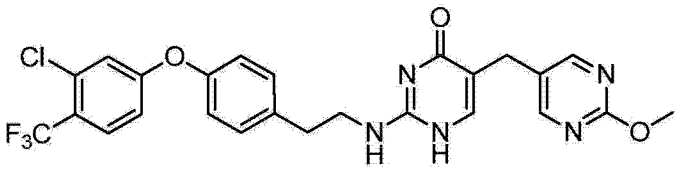
[1649]



[1650] 将5-(2-氨基-乙基)-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯甲腈(0.163毫摩尔,1当量)和2-甲硫基-5-嘧啶-5-基甲基-1H-嘧啶-4-酮(0.065毫摩尔,0.4当量)溶解在无水乙醇(200微升)中并在125℃下搅拌过夜。蒸发溶剂,且粗产物在Biotage SP1Snap Si 10上纯化;采用MeOH的DCM梯度溶液,流速为15毫升/min:0-15%,20倍CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物5-[2-(4-氧代-5-嘧啶-5-基甲基-1,4-二氢-嘧啶-2-基氨基)-乙基]-2-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯甲腈(0.028毫摩尔,产率:17%,HPLC-MS/UV:[M+H]$^+$= 494.17;rt:9.91mins;纯度:91%)。^{1}H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.98(t,J = 6.57,2H),3.52-3.75(m,4H),5.31(br.s.,1H),7.12-7.30(m,3H),7.48-7.56(m,1H),7.57-7.62(m,1H),7.71(s,1H),7.98(dd,J = 8.40,J = 2.55,1H),8.57-5.69(m,2H),9.04(s,1H),11.80(br.s.,1H)。

[1651] E206:2-{2-[4-(3-氯-4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]乙基氨基}-5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

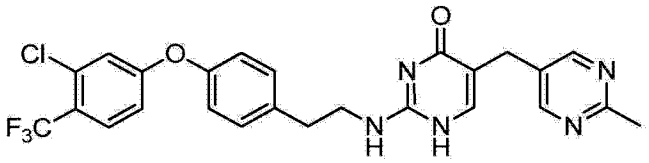
[1652]



[1653] 将 2-[4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (0.317 毫摩尔,1 当量) 和 5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.322 毫摩尔,0.95 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌 50h。蒸发溶剂,且粗产物在 Biotage SP1Snap Si 25 上纯化 ;采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液,流速为 25 毫升 /min :0-10 %,25 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物 2-{2-[4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-5-(2- 甲氧基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.064 毫摩尔,产率 :20 % ,UPLC-MS/UV:[M+H]$^+$= 517.97 ;rt:11.53mins ;纯度 :90 %)。 ^{1}H NMR(300MHz ; $CDCl_3$) δ /ppm 2.92(t,J = 7.76,2H),3.51(s,2H),3.59-3.70(m,2H),3.94(s,3H),5.33(br.s.,1H),6.86(dd,J = 9.07,J = 2.01,1H),6.96-7.03(m,2H),7.23-7.31(m,3H),7.58(d ,J = 8.82,1H),7.67(s,1H),8.39(s,2H)。

[1654] E207 :2-{2-[4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

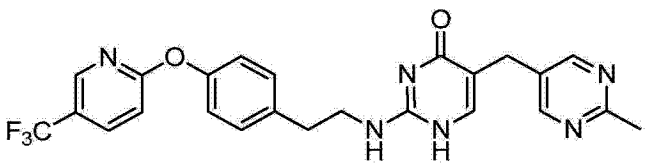
[1655]



[1656] 将 2-[4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (0.317 毫摩尔,1.01 当量) 和 5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.322 毫摩尔,1 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 125℃下搅拌 50h。蒸发溶剂,且粗产物在 Biotage SP1Snap Si 10 上纯化 ;采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液,流速为 15 毫升 /min :0-10 %,25 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物 2-{2-[4-(3- 氯 -4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.145 毫摩尔,产率 :44 % ,HPLC-MS/UV:[M+H]$^+$= 517.97 ;rt:11.53mins ;纯度 :90 %)。 ^{1}H NMR(300MHz ; $CDCl_3$) δ /ppm 2.65(s,3H),2.92(t,J = 6.57,2H),3.53(s,2H),3.57-3.69(m,2H),5.39(br.s.,1H),7.01(d,J = 8.69,1H),7.08(d,J = 8.502H),7.27-7.31(m,2H),7.66(s,1H),7. 89(dd,J = 9.58,J = 2.73,1H),8.36-8.42(m,1H),8.51(s,2H),11.21(br.s.,1H)。

[1657] E208 :5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2-{2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基) 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮

[1658]

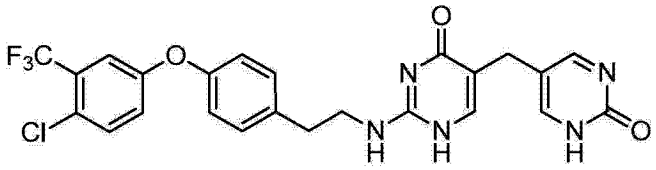


[1659] 将 2-[4-(5- 三氟甲基 - 吡啶 -2- 基氧基)- 苯基]- 乙胺 (0.354 毫摩尔,1 当量) 和 5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.322 毫摩尔,0.9 当量) 溶解

在无水乙醇(300微升)中并在125℃下搅拌50h。蒸发溶剂,且粗产物在Biotage SP1Snap Si 10上纯化;采用MeOH的DCM梯度溶液,流速为15毫升/min:0-10%,25倍CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-2-{2-[4-(5-三氟甲基-吡啶-2-基氧基)苯氧基)-苯基]乙基氨基}-1H-嘧啶-4-酮(0.064毫摩尔,产率:18%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 483.37;rt:0.89min;纯度:93%)。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.66(s,3H),2.93(t,J = 7.39,2H),3.54(s,2H),3.60-3.70(m,2H),5.39(br.s.,1H),7.01(d,J = 8.69,1H),7.08(d,J = 8.502H),7.27-7.31(m,2H),7.66(s,1H),7.89(dd,J = 9.58,J = 2.73,1H),8.36-8.42(m,1H),8.51(s,2H),11.21(br.s.,1H)。

[1660] E209:2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]乙基氨基}-5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

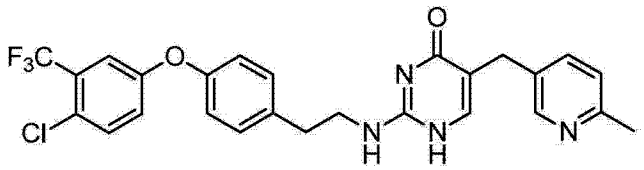
[1661]



[1662] 将2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(0.380毫摩尔,1.00当量)和2-甲硫基-5-(2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮(0.240毫摩尔,0.63当量)溶解在无水吡啶(300微升)中并在150℃下搅拌过夜。蒸发溶剂,且粗产物在Biotage SP1Snap Si 10上纯化;采用MeOH的DCM梯度溶液,流速为15毫升/min:0-10%,25倍CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]乙基氨基}-5-(2-甲基-嘧啶-5-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮(0.041毫摩尔,产率:11%,HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 518.047;rt:10.97min;纯度:85%)。^1H NMR(300MHz;$CDCl_3$) δ/ppm 2.80(t,J = 6.50,2H),3.19-3.22(m,2H),3.41-3.52(m,2H),5.39(br.s.,1H),6.33-6.64(m,1H),6.99-7.10(m,2H),7.22(dd,J = 9.24,J = 3.42,1H),7.26-7.32(m,2H),7.38-7.43(m,1H),7.58-7.72(m,2H),8.11(br.s.,1H),10.93(br.s.,1H)。

[1663] E210:2-{2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙基氨基}-5-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-1H-嘧啶-4-酮

[1664]

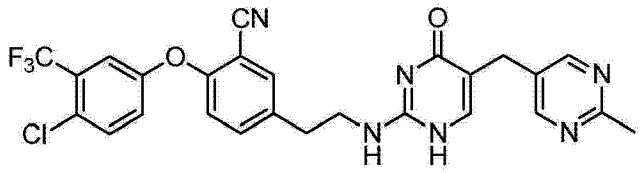


[1665] 在密封小瓶中将5-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-2-甲硫基-1H-嘧啶-4-酮(50毫克,0.202毫摩尔,1当量)和2-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-乙胺(100毫克,0.317毫摩尔,1.57当量)在300微升无水乙醇中在130℃下加热20小时。然后蒸发溶剂,且所得粗产物在BIOTAGE SP1纯化装置上通过色谱纯化,使用10克正相二氧化硅SNAP柱和DCM/20% MEOH的DCM溶液的溶剂体系(梯度5-40%的20% MEOH的DCM溶液,25倍柱体积)。从所收集的适当组分的级分蒸发溶剂,并所获得有粗产物在相同条件下再纯化一次。从所收集的适当组分的级分蒸发溶剂,用环己烷和乙醚研磨所得油状物以得到

2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(6- 甲基 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (51 毫克,产率 = 46.54%,纯度 = 95%)。MS:[M+H]$^+$ = 515.34。^{1}H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.48(s,3H),2.87(t,J = 7.23Hz,2H),3.57(s,2H),3.52-3.62(m,4H),5.55(br. s.,1H),6.93(d,J = 8.23Hz,2H),6.98-7.06(m,2H),7.21(d,J = 8.23Hz,1H),7.28(d,J = 2.84Hz,1H),7.36-7.43(m,2H),7.60(br. s.,1H),8.39(s,1H)。

[1666] E211 :2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)-5-{2-[5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢 - 嘧啶 -2- 基氨基]- 乙基 }- 苯甲腈

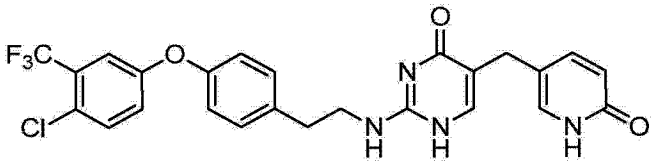
[1667]



[1668] 在密封小瓶中将 5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (50 毫克,0.201 毫摩尔,1 当量) 和 5-(2- 氨基 - 乙基)-2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯甲腈 (110 毫克,1.6 当量) 在 130℃下加热 20 小时。然后蒸发溶剂,且所得粗产物通过在 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化,使用 10 克正相二氧化硅 SNAP 柱和 DCM/20% MEOH 的 DCM 溶液的溶剂体系 (梯度 5-50% 的 20% MEOH 的 DCM 溶液,25 倍柱体积)。从所收集的适当组分的级分中蒸发溶剂,并用环己烷和乙醚研磨所得油状物以得到锡箔色粉末形式的 2-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)-5-{2-[5-(2- 甲基 - 嘧啶 -5- 基甲基)-4- 氧代 -1,4- 二氢 - 嘧啶 -2- 基氨基]- 乙基 }- 苯甲腈 (36 毫克,产率 = 29.7%,纯度 = 90%)。MS:[M+H]$^+$ = 541.34。^{1}H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.65(s,3H),2.94(t,J = 7.02Hz,2H),3.57(s,2H),3.59-3.68(m,2H),5.49(br. s.,1H),6.89(d,J = 8.61Hz,1H),7.15(dd,J = 8.30Hz,J = 2.98Hz,1H),7.38(d,J = 2.76Hz,1H),7.44(dd,J = 8.82Hz,J = 1.91Hz,1H),7.51(d,J = 8.51Hz,1H),7.60(d,J = 2.02Hz,1H),7.71(s,1H),8.53(s,2H)。

[1669] E212 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

[1670]

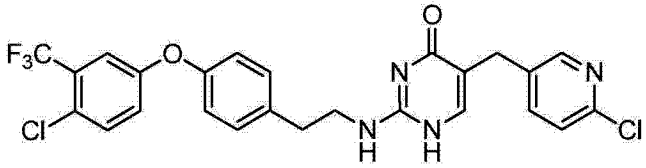


[1671] 将 2- 甲硫基 -5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (20 毫克,0.08 毫摩尔,1 当量) 和 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (40 毫克,0.127 毫摩尔,1.58 当量) 在 300 微升无水吡啶中在 150℃下加热 16 小时。然后蒸发溶剂,且所得粗产物通过在 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化,使用 10 克正相二氧化硅 SNAP 柱和 DCM/30% MEOH 的 DCM 溶液的溶剂体系 (梯度 5-100% 的 30% MEOH 的 DCM 溶液,25 个柱体积)。从所收集的适当组分的级分中蒸发溶剂,并得到 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(6- 氧代 -1,6- 二氢 - 吡啶 -3- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (5.4 毫克,产率 = 11.7%,纯度 = 90%)。MS:[M+H]$^+$ = 517.34。^{1}H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ /ppm 2.81(t,J = 7.032Hz,2H),3.23(s,2H),3.43-3.53(m,2H),6.24(d

, J = 9.45Hz, 1H), 6.36(br. s., 1H), 7.03-7.14(m, 3H), 7.20-7.37(m, 4H), 7.41(d, J = 2.55Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.70(d, J = 8.82Hz, 1H)。

[1672] E213 :5-(6- 氯 - 吡啶 -3- 基甲基)-2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮

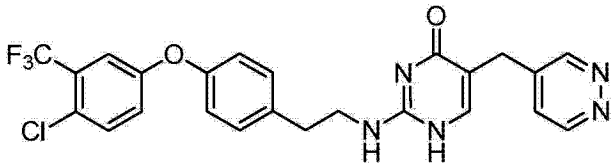
[1673]



[1674] 将 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (0.317 毫摩尔,1.0 当量) 和 5-(6- 氯 - 吡啶 -3- 基甲基)-2- 甲硫基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.190 毫摩尔,0.6 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 130℃下搅拌过夜。蒸发溶剂,且粗产物在 Biotage SP1Snap Si 10 上纯化 ;采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液,流速为 15 毫升 /min :0-7%,15 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物 5-(6- 氯 - 吡啶 -3- 基甲基)-2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.084 毫摩尔,产率 :26%, HPLC-MS/UV:$[M+H]^+$ = 536.33 ;rt:1.24mins ;纯度 :95%)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 2.89(t, J = 7.17, 2H), 3.57(s, 2H), 3.59-3.66(m, 2H), 5.23(br. s., 1H), 6.95(dd, J = 8.51, J = 9.86, 2H), 7.03(dd, J = 9.41J = 2.24, 1H), 7.17-7.23(m, 3H), 7.27-7.30(m, 2H), 7.39(dd, J = 9.07, J = 8.31, 1H), 7.47(dd, J = 8.06, J = 2.51, 1H), 7.65(s, 1H), 8.28(d, J = 2.26, 1H), 12.01(br. s., 1H)。

[1675] E214 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-5- 哒嗪 -4- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

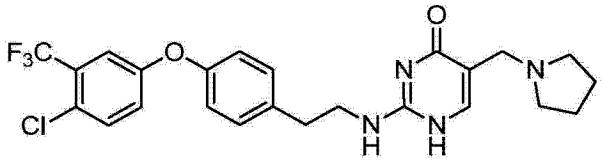
[1676]



[1677] 将 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (0.317 毫摩尔,1.00 当量) 和 2- 甲硫基 -5- 哒嗪 -4- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.341 毫摩尔,1.01 当量) 溶解在无水乙醇 (300 微升) 中并在 150℃下搅拌过夜。蒸发溶剂,粗产物在 Biotage SP1Snap Si 10 上纯化 ;采用 MeOH 的 DCM 梯度溶液,流速为 15 毫升 /min :0-7%,15 倍 CV。合并适当级分并在真空下蒸发以得到所需产物 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基] 乙基氨基 }-5- 哒嗪 -4- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.135 毫摩尔,产率 43%, UPLC-MS/UV:$[M+H]^+$ = 502.30 ;rt:1.07min ;纯度 :95%)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 1.42(s, 1H), 2.89(t, J = 7.33, 2H), 3.55-3.60(m, 2H), 3.62(s, 2H), 6.99(dd, J = 8.40, J = 10.08, 2H), 7.01(dd, J = 9.07J = 3.02, 1H), 7.16-7.28(m, 3H), 7.35-7.42(m, 2H), 7.62-7.70(m, 1H), 8.94(dd, J = 5.42, J = 0.95, 1H), 9.09-9.12(m, 1H)。

[1678] E215 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 吡咯烷 -1- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮

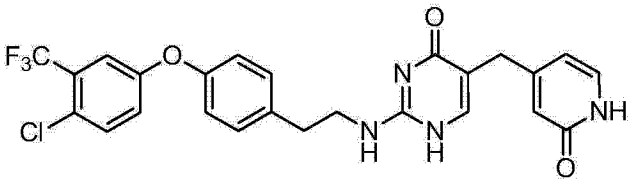
[1679]



[1680] 将 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.122 毫摩尔,1 当量)、低聚甲醛 (3.66 毫克,0.112 毫摩尔,1 当量) 和吡咯烷 (10 微升,0.112 毫摩尔,1 当量) 回流 90 分钟。真空下蒸发溶剂以得到 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5- 吡咯烷 -1- 基甲基 -1H- 嘧啶 -4- 酮 (0.089 毫摩尔,产率 :73 % ,UPLC-MS/UV:$[M+H]^+$= 493.39 ;rt:0.98min ;纯度 :85 %)。^1H NMR(300MHz ;$CDCl_3$) δ /ppm 1.88-1.91(m,4H),2.68-2.76(m,4H),2.90(t,J = 7.51,2H),3.60(s,2H),3.61-3.68(m,2H),6.89-6.96(m,2H),7.02(dd,J = 8.93J = 3.12,1H),7.21-7.23(m,1H),7.30(d,J = 2.97,1H),7.40(d,J = 9.07,1H),7.74(s,1H)。

[1681] E216 :2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(2- 氧代 -1,2- 二氢 - 吡啶 -4- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮

[1682]



[1683] 在密封小瓶中将 2- 甲硫基 -5-(2- 氧代 -1,2- 二氢 - 吡啶 -4- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (100 毫克,0.40 毫摩尔,1 当量) 和 2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙胺 (200 毫克,0.63 毫摩尔,1.58 当量) 在 500 微升无水吡啶中在 150℃下加热 16 小时。然后蒸发溶剂,且所得粗产物通过在 BIOTAGE SP1 纯化装置上的色谱纯化,使用 10 克正相二氧化硅 SNAP 柱和 DCM/30 % MEOH 的 DCM 溶液的溶剂体系 (梯度 5-100 % 的 30 % MEOH 的 DCM 溶液,20 倍柱体积)。从所收集的适当组分的级分中蒸发溶剂,得到 2-{2-[4-(4- 氯 -3- 三氟甲基 - 苯氧基)- 苯基]- 乙基氨基 }-5-(2- 氧代 -1,2- 二氢 - 吡啶 -4- 基甲基)-1H- 嘧啶 -4- 酮 (92 毫克,产率 = 42.15 %,纯度 = 95 %)。MS:$[M+H]^+$ = 517.32。^1H NMR(300MHz ;DMSO-d_6) δ /ppm 2.83(t,J = 7.23Hz,2H),3.31(s,2H),3.45-3.55(m,2H),6.02-6.08(m,2H),6.37(br. s. ,1H),7.41(d,J = 8.46Hz,2H)7.19-7.26(m,2H),7.32(d,J = 8.46Hz,2H),7.42(d,J = 2.87Hz,1H),7.59(s,1H),7.70(d,J = 8.85Hz,1H),10.39(br. s. ,1H),11.27(br. s. ,1H)。

[1684] D. 生物测定和数据

[1685] 本发明化合物是 Lp-PLA_2抑制剂,可用于治疗由 Lp-PLA_2介导的疾病。本发明化合物的生物活性可通过使用用于测定作为 Lp-PLA_2抑制剂的化合物活性的任何适当测定方法以及组织和体内模型来测定。

[1686] 各化合物的生物活性数据以至少一个实验或多个实验的平均值报告。应理解本发明描述的数据可取决于进行实验的人所使用的特定条件和方法而有合理的变化。

[1687] 脂蛋白 - 相关的磷脂酶 A2(Lp-PLA_2) 的生化测定

[1688] (1) 重组人 Lp-PLA_2测定 (rhLp-PLA_2)(也称为“PED6”测定)

[1689] N-((6-(2,4- 二硝基苯基) 氨基)- 己酰基)-2-(4,4- 二氟 -5,7- 二甲基 -4- 硼杂 -3a,4a- 二氮杂 -S- 引达省 (s-indacene, 二环戊二烯并苯)-3- 戊酰基)-1- 十六酰基 -sn- 甘油基 -3- 磷酸乙醇胺, 三乙铵盐 (PED6) 是商业上可获得的荧光标记的磷脂, 其可从 Molecular Probes 商购获得。sn3 位上具有淬灭对硝基苯基 (PNP) 基团, 且 sn2 位上具有 Bodipy 荧光素 (FL) 基团。一旦被 $LpPLA_2$ 切割, Bodipy FL 基团被释放, 然后可以导致荧光增加。因此 $LpPLA_2$ 抑制剂阻止这种切割且没有观察到荧光增加。

[1690] PED6 测定作为未淬灭的 10 微升测定进行。通过将所述化合物的 1:3(体积) 系列稀释液加入 384 孔微量板上的纯 DMSO 中来制备化合物源板。然后通过 ECHO 液体分配器将化合物源板上的 0.01 微升的化合物转移到 384 孔 Greiner 784076(黑色) 板中。将 5 微升的重组人 Lp-PLA_2 酶 (由 50mM HEPES, pH7.4, 150mM NaCl, 1mM CHAPS 组成的试验缓冲液中的 2nM rhLp-PLA_2) 添加到板的含有化合物的各孔中。板以 500rpm 离心 10 秒。30 分钟的预温育后, 将 5 微升的底物 (由 50mM HEPES, pH 7.4, 150mM NaCl, 1mM CHAPS 组成的分析缓冲液中的 4 μM PED6[来自 5mM DMSO 母液]) 添加到 384 孔 Greiner 784076(黑色) 板中。板以 500rpm 离心 10 秒。覆盖板以避光并在室温温育 20min。使用 ViewLux 微量板成像仪以 ex:480/em:540 读板来获得荧光强度。使用 Excel 中的 XL 拟合模块进行 PIC50 数据、曲线和 QC 分析。

[1691] 根据上述测定或如上所述的类似测定测试本发明所有示例化合物, 发现显示出对 Lp-PLA_2 的抑制活性。如下所述化合物一般根据上述 PED6 测定进行测试。各化合物的 pIC_{50} 值以至少一个实验或多个实验的平均值报告。应注意, 上述 PED6 测定中获得的 pIC_{50} 上限是 9.3。如果使用精细测定, 在上述 PED6 测定中显示 pIC_{50} 等于 9.3 的化合物可具有大于 9.3 的 pIC_{50}。

[1692] 对于除了实施例 37、46、147、180 以外的所有化合物, PED6 测定中的 pIC_{50} 值为至少 5.0。

[1693] 对于实施例 2-18、20-32、34-36、52、53、56-61、64、73-80、83-97、100、105-113、115-120、123-126、129-130、133、134、137、141、143、149-157、161、162、164-169、172-178、181、188、195、196、202、204-206、210、212、214 和 216, PED6 测定中的 pIC_{50} 值为至少 8.0。

[1694] 对于实施例 11、20-22、24、25、29、30、31、58、60、74、75、77-79、84、85、87、89、90、93、95、96、97、100、107-113、116、118、119、141、150、151 和 172, PED6 测定中的 pIC_{50} 值为至少 9.0。

[1695] 下表 1 提供一些示例化合物的 pIC50。

[1696]

实施例号	rhLp-PLA$_2$ (PED6 测定) (pIC50)
E 11	9.0
E 20	9.1
E 22	9.1
E 24	9.1
E 58	9.3
E 74	9.2
E 81	7.6
E 112	9.3
E 129	8.4
E 130	8.6
E 133	8.5
E 134	8.6
E 202	8.1
E 212	8.2
E 216	8.5

[1697] (2)PLA2VIIB 测定

[1698] PLA2VIIB(又称为新型丝氨酸依赖性脂肪酶,NSDL)是与人 Lp-PLA$_2$具有 40%氨基酸同一性的丝氨酸水解酶。序列比较显示 PLA VIIB 活性位点的催化三元组位置与 Lp-PLA$_2$的类似。和 Lp-PLA$_2$类似,它能够水解氧化修饰的磷脂且可使用已知的 Lp-PLA$_2$底物进行测定。

[1699] 一旦被磷脂酶切割,它释放荧光 Bodipy 基团。该测定中重组人 PLA2 VIIB 用作磷脂酶源,且筛选化合物以测试其在该测定中的抑制水平。该测定用于测定测试化合物在 PLA2VIIB 和 Lp-PLA$_2$之间的选择程度。

[1700] PLA2VIIB 测定作为未淬灭的 10 微升测定来应用。通过将这些化合物的 1:3(体积)系列稀释液加入 384 孔微量板上的纯 DMSO 中来制备化合物源板。通过 ECHO 液体分配器将化合物源板上的化合物各 0.01 微升转移到 384 孔 Greiner 784076(黑色)板中。将 5 微升的新型丝氨酸依赖性脂肪酶 (NSDL)(由 50mM HEPES,pH7.4,150mM NaCl,1mM CHAPS 组成的试验缓冲液中的 5nM NSDL) 添加到含有化合物的各孔中。板以 500rpm 离心 10 秒。30 分钟的预温育后,通过 BRAVO 液体操作站将 5 微升的底物(由 50mM HEPES,pH 7.4,150mM NaCl,1mM CHAPS 组成的分析缓冲液中的 5μM PED6[来自 5mM DMSO 母液])添加到 384 孔 Greiner 784076(黑色)低容积板中。加入 PED6 后立即使用 ViewLux 微量板读板仪以 ex:480/em:540 开始动态读板。使用 Excel 中的 XL 拟合模块进行 pIC50 数据、曲线和 QC 分析。

[1701] 本发明所有示例化合物在 PLA2VIIB 测定或如上所述的类似测定中检测。除了实施 例 37、39、41、42、43、44、45、46、47、50、67、69、71、102、103、131、140、144、147、158、160、171、180、189、190、192、194、201 和 208 外,所有测试化合物在人重组 Lp-PLA$_2$和 PLA2VIIB 之间具有超过 100 倍的选择性。

[1702] (3) 脂蛋白 - 相关磷脂酶 A2(Lp-PLA$_2$) 人血浆测定(也称为“Thio-PAF 测定”)

[1703] 人血浆测定利用 PAF(磷脂酰胆碱)的硫酯类似物,其中水解导致形成包含游离硫醇基的磷脂。通过与 CPM(7- 二乙基氨基 -3-(4'- 马来酰亚胺基苯基)-4- 甲基香豆素),一

种在硫醇的 Michael 加成后增加荧光的马来酰亚胺，反应来连续测定硫醇的量。该测定可以检测来自血浆的 Lp-PLA_2的活性，如通过 Lp-PLA_2抑制剂的特异性抑制测定的。

[1704] Thio-PAF 测定作为淬灭的 15 微升测定进行。通过将所述各个化合物的 1:3（体积）系列稀释液加入 384 孔微量板上的纯 DMSO 中来制备化合物源板。然后通过 ECHO 液体分配器将化合物源板上的各 0.01 微升化合物转移入 384 孔 Greiner 784076（黑色）低容积板中。添加预先等分和冷冻的 8 微升混合人血浆。板以 500rpm 离心 10 秒。30 分钟的预温育后，通过 BRAVO 液体操作站将 2 微升的底物（由在 50mM HEPES，pH 7.4，150mM NaCl，1mM CHAPS 组成的分析缓冲液中的 2.5mM Thio-PAF、3.2mM NEM(N- 乙基马来酰亚胺）[每天在 DMSO 中新制备] 和 32μM CPM[来自 DMSO 母液]）添加到 384 孔 Greiner 784076（黑色）低容积板中。板以 500rpm 离心 10 秒。覆盖板以避光并在室温温育 2min。用 5 微升的 5％三氟乙酸 (TFA) 水溶液淬灭反应。覆盖板以避光并在室温温育 40min。使用 Envision 微量板读板仪以 ex:380/em:485 读板。使用 Excel 中的 XL 拟合模块进行 pIC50 数据、曲线和 QC 分析。

[1705] 本发明所有示例化合物在 Thio-PAF 测定或如上所述的类似测定中检测。

[1706] 除了实施例 19、27、37、39、41-48、50、52、62、63、66-72、81、83、89、98、101-104、114、125、127-129、131、140、142、144、145、147、158、160、163、170、171、173、179、180、183、184、192、198、215 外，在 Thio-PAF 测定中所有化合物的 pIC_{50}值为至少 5.0。

[1707] 对于实施例 3、4、6-17、20-26、28-32、34-36、56-61、73-75、78-80、84、85、87、88、90、92、93、95、97、105-113、115-120、123-124、126、130、133、134、137-139、141、143、149-154、157、161、162、165、167-169、172、174-178、185-188、193-195、196、202-212、214 和 216，在 Thio-PAF 测定中所述 pIC_{50}值为至少 6.0。

[1708] 对于实施例 9、11-16、20-26、29-31、60-61、73、75、79、85、88、90、92、93、95、97、105、107-111、113、115-116、118-120、134、141、150、151、162、165、167、168、169、172、174-178、188、195、202-204、210、212 和 214，在 Thio-PAF 测定中所述 pIC_{50}值为至少 7.0。

[1709] E. 使用方法

[1710] 本发明化合物是 Lp-PLA_2抑制剂。因此，这些化合物可用于治疗，例如治疗与 Lp-PLA_2的活性有关的病症。因此，本发明的另一方面涉及治疗与 Lp-PLA_2活性有关的病症。本领域技术人员可以理解，特定的病症或其治疗可以涉及与 Lp-PLA_2活性有关的一种或多种基础机制，包括一种或多种本文中描述的机制。

[1711] 在一些实施方式中，本发明的 Lp-PLA_2抑制剂可以用于治疗以下公开专利申请中公开的病症中的任一种：WO96/13484，WO96/19451，WO97/02242，WO97/12963，WO97/21675，WO97/21676，WO 97/41098，WO97/41099，WO99/24420，WO00/10980，WO00/66566，WO00/66567，WO00/68208，WO01/60805，WO02/30904，WO02/30911，WO03/015786，WO03/016287，WO03/041712，WO03/042179，WO03/042206，WO03/042218，WO03/086400，WO03/87088，WO08/048867，US 2008/0103156，US 2008/0090851，US 2008/0090852，WO08/048866，WO05/003118CA 2530816A1)，WO06/063811，WO06/063813，WO 2008/141176，JP 200188847，US 2008/0279846A1，US 2010/0239565A1 和 US 2008/0280829A1。

[1712] 在一个实施方式中，本发明的化合物可用于治疗涉及内皮机能障碍的任何疾病，例如，动脉粥样硬化（例如，外周血管动脉粥样硬化和脑血管动脉粥样硬化）、糖尿病、高血

压、心绞痛和局部缺血和再灌注后的病症。

[1713] 在一个实施方式中，本发明的化合物可用于治疗涉及与酶活性相关联的脂质氧化的任何疾病，例如，除了例如动脉粥样硬化和糖尿病等病症外的其他病症，例如类风湿性关节炎、中风、脑的炎性病症，例如阿尔茨海默氏病、各种神经精神病症如精神分裂症、心肌梗死、局部缺血、再灌注损伤、败血症以及急性和慢性炎症。

[1714] 在一个实施方式中，本发明的化合物可用于治疗涉及活化的单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的疾病，因为所有这些细胞种类表达 Lp-PLA_2，包括涉及活化的巨噬细胞（如 M1、枝状和 / 或其它得到氧化应激的巨噬细胞）的疾病，典型的病症包括但不限于牛皮癣、类风湿性关节炎、伤口愈合、慢性阻塞性肺病 (COPD)、肝硬化、特应性皮炎、肺气肿、慢性胰腺炎、慢性胃炎、主动脉瘤、动脉粥样硬化、多发性硬化、阿尔茨海默氏病和自身免疫疾病如狼疮。

[1715] 在一个实施方式中，本发明提供治疗与 Lp-PLA_2活性有关的疾病的方法，其包括用治疗有效量的 Lp-PLA_2抑制剂治疗需要治疗的受试者。所述疾病可以与单核细胞、巨噬细胞或淋巴细胞的参与增加有关；与溶血磷脂酰胆碱和氧化的游离脂肪酸的形成有关；与相关联的 Lp-PLA_2活性的脂质氧化有关；或与内皮机能障碍有关。

[1716] 在其它实施方式中，本发明的化合物可以用于急性冠状动脉事件（例如由动脉粥样硬化引起的）的初级或次级预防，预防再狭窄的联合治疗或延迟糖尿病或高血压性肾功能不全的发展。预防包括治疗具有这类病症的风险的受试者。

[1717] 在一些实施方式中，本发明的化合物可用于与抗高血脂剂、抗动脉粥样硬化剂、抗糖尿病剂、抗心绞痛剂、抗炎剂或抗高血压剂或用于降低脂蛋白 (a)(Lp(a)) 的药剂结合来治疗本发明描述的疾病。上述药剂的例子包括但不限于，胆固醇合成抑制剂，例如他汀类；抗氧化剂，例如丙丁酚；胰岛素致敏剂；钙通道拮抗剂和抗炎药例如非甾体抗炎药 (NSAID)。用于降低 Lp(a) 的药剂包括 WO 97/02037、WO 98/28310、WO 98/28311 和 WO 98/28312 中所述的氨基磷酸盐。

[1718] 在一个实施方式中，本发明的化合物可与他汀一起使用。他汀类是众所周知的胆固醇降低剂，包括阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀和瑞舒伐他汀。根据医师的判断，这两种药剂可在基本上同时或在不同时间给药。

[1719] 在一些实施方式中，本发明化合物可与抗糖尿病药或胰岛素致敏剂一起使用。在一个实施方式中，本发明化合物可与 PPAR γ 激活剂，例如 GI262570(GlaxoSmithKline) 和格列酮类 (glitazone) 化合物例如罗格列酮、曲格列酮和吡格列酮一起使用。

[1720] 在一个实施方式中，本发明的化合物可用于治疗受试者的神经变性疾病。所述方法包括将含有抑制 Lp-PLA_2活性的药物的药物组合物给药于需要治疗的受试者。示例性的神经变性疾病包括但不限于，阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病。在一些实施方式中，本发明所述神经变性疾病与异常的血脑屏障有关。在一个实施方式中，给药抑制 Lp-PLA_2活性的药剂的受试者是人。

[1721] 在一个实施方式中，本发明提供治疗患有血管性痴呆或具有血管性痴呆风险的受试者的方法。所述方法包括将含有安全和有效量的本发明化合物的药物组合物给药药于受试者。在一些实施方式中，所述血管性痴呆与阿尔茨海默氏病有关。

[1722] 在一个实施方式中，本发明提供治疗需要治疗的受试者中与异常血脑屏障 (BBB)

功能、炎症和或小神经胶质活化有关的神经系统病症的方法。所述方法包括将安全和有效量的本发明化合物给药于受试者。在一些实施方式中，所述异常血脑屏障是渗透性血脑屏障。在一个实施方式中，所述疾病是神经变性疾病。这类神经变性疾病例如是但不限于，血管性痴呆、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿舞蹈病。在一些实施方式中，本发明提供治疗受试者的与血脑屏障 (BBB) 泄漏有关的疾病的方法。示例性的疾病包括但不限于，脑出血、脑淀粉样血管病。在一个实施方式中，所述神经变性疾病是阿尔茨海默氏病。在一些实施方式中，所述神经变性疾病是血管性痴呆。在一个实施方式中，所述神经变性疾病是多发性硬化症 (MS)。

[1723] 在一个实施方式中，本发明提供降低受试者脑中 β 淀粉样蛋白（称为“Aβ”）积聚的方法。所述方法包括将含有安全和有效量的本发明化合物的药物组合物给药于需要治疗的受试者。在一些实施方式中，所述 β 淀粉样蛋白是 Aβ-42。

[1724] 在一些实施方式中，当给药受试者安全和有效量的本发明化合物时，所述方法还可以包括将可用于治疗正在治疗的受试者的神经变性疾病或可能是合并症的另一种治疗剂给药于受试者。例如，当所述神经变性疾病类似于阿尔茨海默氏病时，受试者可用靶向阿尔茨海默氏病的其他药剂治疗，所述药剂例如ARICEPT®或多奈哌齐、COGNEX®或他克林、EXELON®或利凡斯的明、REMINYL®或加兰他敏、抗淀粉样蛋白疫苗、Aβ 降低疗法、思维练习或刺激。

[1725] 在一个实施方式中，本发明涉及通过将安全和有效量的本发明化合物给药于需要治疗的受试者治疗代谢性骨病的方法。示例性的代谢性骨病包括与骨质和骨密度损失有关的疾病，包括但不限于骨质疏松症和骨质减少相关疾病。示例性的骨质疏松症和骨质减少相关疾病包括但不限于，骨髓异常、血脂异常、佩吉特氏病、II 型糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗、甲状旁腺功能亢进和相关疾病。在一些实施方式中，需要治疗的受试者是人。

[1726] 认为预防本文描述的骨质疏松症和 / 或骨质减少疾病的方法可能受到抑制 Lp-PLA_2的表达和 / 或抑制 Lp-PLA_2的蛋白活性的影响。因此，本发明的一些实施方式提供通过阻断酶活性来抑制 Lp-PLA_2的方法。在一个实施方式中，提供了通过降低和 / 或下调 Lp-PLA_2RNA 的表达从而抑制 Lp-PLA_2的方法。在一些实施方式中，预防和 / 或降低骨质损失和 / 或骨密度损失导致预防或减少与代谢性骨病例如骨质疏松症和 / 或骨质减少疾病有关的症状。

[1727] 在一个实施方式中，所述方法还包括将用于治疗代谢性骨病的其他治疗剂给药于需要治疗的受试者。例如，当所述代谢性骨病是骨质疏松症时，可以使用其他治疗剂，例如双膦酸盐类 (bisphosphates)（例如，阿仑膦酸盐、伊班膦酸盐、利塞膦酸盐、降血钙素、雷洛昔芬、选择性雌激素调节剂 (SERM)、雌激素疗法、激素替代疗法 (ET/HRT) 和特立帕肽）。

[1728] 本发明的一方面提供通过给药安全和有效量的本发明化合物治疗眼病的方法。本发明适用的眼病可以与血视网膜内屏障 (iBRB) 的破坏有关。示例性的眼病涉及糖尿病性眼病和包括黄斑水肿、糖尿病性视网膜病等的病症。此外，在一个实施方式中，本发明涉及通过给药本发明化合物以抑制 Lp-PLA_2治疗眼病的方法。示例性的眼病包括但不限于，视网膜中央静脉阻塞、视网膜分枝静脉阻塞、伊 - 加综合征（白内障后和手术后）、色素性视网膜炎、平坦部炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变 (birdshot retinochoroidopathy)、视网膜外层膜 (epiretinal membrane)、脉络膜肿瘤、囊性黄斑水肿、旁中心凹毛细血管扩张

(parafoveal telengiectasis)、牵引性黄斑病、玻璃体黄斑牵引综合征、视网膜剥离、视神经视网膜炎、特发性黄斑水肿等。

[1729] 此外，本发明的一些实施方式提供用于治疗受试者的糖尿病性黄斑水肿的方法，所述方法包括将安全和有效量的本发明化合物给药于需要治疗的受试者。

[1730] 在一个实施方式中，本发明提供用于治疗患有黄斑水肿或具有黄斑水肿风险的受试者的方法。所述方法包括将安全和有效量的本发明化合物给药于受试者。在一些实施方式中，所述黄斑水肿与糖尿病性眼病例如糖尿病性视网膜病有关。在一个实施方式中，所述黄斑水肿与后葡萄膜炎有关。

[1731] 在一个实施方式中，本发明提供治疗青光眼或黄斑变性的方法。所述方法包括将安全和有效量的本发明化合物给药于受试者。

[1732] 在一个实施方式中，本发明提供治疗需要治疗的受试者的与血视网膜内屏障破坏有关的疾病的方法。所述方法包括将安全和有效量的本发明化合物给药于受试者。

[1733] 在一个实施方式中，全身性炎性疾病例如青少年类风湿性关节炎、炎性肠病、川崎病、多发性硬化、结节病、多动脉炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎、系统性红斑狼疮、伏－小柳－原田综合征、莱姆病、Bechet 病、强直性脊柱炎、慢性肉芽肿性疾病、起止点炎(enthesitis) 可能是影响视网膜的后葡萄膜炎的根本原因，且其可导致黄斑水肿。本发明涉及通过给药安全和有效量的本发明化合物治疗后葡萄膜炎或这些全身炎性疾病中的任一种的方法。

[1734] 据信，Lp-PLA_2抑制剂对于与 M1/M2 巨噬细胞极化相关的适应症可以具有有益效果。该信念是基于以下研究。由 GSK 进行的一项研究调查了 M1/M2 巨噬细胞极化与不同疾病之间的相关性。在 Martinez FO 等描述的区分 M1 和 M2 表型的 94 种人类标志物用于 GSK 订购的 GeneLogic 数据库（参见 Martinez FO 等，(2006) J Immunol 177, 7303-7311)。Lamb J 等描述的连接制图方法 (Connectivity Map methodology) 用于确定各疾病状态中具有与 M1- 偏爱或 M2- 偏爱巨噬细胞群一致的表达特征的样品分数（参见 Lamb J 等，(2006) Science 313, 1929-1935) (PMID 17008526))。该研究表明，肝硬化、皮肤牛皮癣、特应性皮炎、肺气肿、慢性胰腺炎、慢性胃炎、主动脉瘤具有 M1/M2 不平衡。

[1735] 进行了进一步的研究以研究 Lp-PLA_2抑制剂对于调节 M1/M2 不平衡的影响，在该研究中，大鼠通过用髓磷脂碱性蛋白 (MBP) 抗原进行免疫被诱导发生试验性自身免疫脑脊髓炎 (EAE) 并用已知 Lp-PLA_2抑制剂 5-((9- 甲氧基 -4- 氧代 -6,7- 二氢 -4H- 嘧啶并 [6,1-a] 异喹啉 -2- 基）氧基）-2-(3-（三氟甲基）苯氧基）苯甲腈进行治疗（参见 PCT 申请 PCT/CN2011/001597)。对于预防性治疗，在第 0 天开始化合物给药，而在治疗性治疗中在第 7 天开始。随后监测大鼠的 EAE 症状。大鼠用 MBP 免疫以发生 EAE 且每天监测症状。血浆 Lp-PLA_2活性和 LysoPC 浓度在整个 EAE 过程的不同时间点测定。

[1736] 对照组和化合物处理的 EAE 小鼠中的促炎性 (M1) 和抗炎性 (M2) 标志物进行活体外分析。在 MBP 免疫后第 13 天收获脾巨噬细胞并通过实时 PCR 测定各种标志物的表达。收获 CNS 浸润细胞并通过实时 PCR 分析巨噬细胞的 M1 和 M2 标志物的表达。用化合物处理导致 M1 标志物的减少和 M2 标志物的增加，这可能表明抗炎和组织修复的可能性。

[1737] 因此，在一个实施方式中，本发明提供治疗与巨噬细胞极化，特别是 M1/M2 巨噬细胞极化相关的疾病。与巨噬细胞极化相关的示例性疾病是，但不限于，肝硬化、皮肤牛皮癣、

特应性皮炎、肺气肿、慢性胰腺炎、慢性胃炎、主动脉瘤、动脉粥样硬化、多发性硬化和其它与巨噬细胞极化相关的自身免疫疾病。

[1738] 本发明的一方面提供本发明化合物在制备用于实施本发明所述方法的药剂中的用途。本发明的另一方面提供用于实施本发明所述治疗方法的本发明化合物。

[1739] F. 组合物

[1740] 在给药于受试者前，本发明化合物可配制成药物组合物。因此，本发明的一个方面涉及含有本发明化合物和一种或多种药学可接受赋形剂的药物组合物。根据本发明的另一方面，用于制备药物组合物的方法包括将式 (I) 或式 (IA) 的化合物或其盐、其溶剂合物等与一种或多种药学可接受赋形剂混合。

[1741] 药物组合物可以以单位剂量形式存在，其中每一单位剂量包含预定量的活性成分。取决于所治疗的病症、给药途径以及患者的年龄、体重和病症，这样一个单位可以包含例如，0.5 毫克到 1g、优选 1 毫克到 700 毫克，更优选 5 毫克到 100 毫克的所述式 (I) 或式 (IA) 化合物或其盐、溶剂合物等，或者药物组合物可以以多个单位剂量形式存在，其中每一单位剂量包含预定量的活性成分。在一个实施方式中，所述单位剂量组合物是包含本发明上述的日剂量或亚剂量或者其适当部分的活性成分的那些单位剂量组合物。此外，这类药物组合物可通过制药领域技术人员熟知的任何方法制备。

[1742] 药物组合物可以适用于通过任何适当途径给药，例如通过口服（包括口腔或舌下）、直肠、鼻、局部（包括口腔、舌下或透皮）、阴道或胃肠外（包括真皮下、肌肉内、静脉内或皮内）途径。这类组合物可以通过任何制药领域中已知的方法制备，例如通过使式 (I) 的化合物与载体或赋形剂结合。

[1743] 适应于口服的药物组合物可以作为离散单元存在如胶囊或片剂、粉末或颗粒、水或非水液体中的溶液或悬浮液、可食用泡沫 (foams or whips) 或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[1744] 本发明化合物的治疗有效量将取决于许多因素，例如包括预期接受者的年龄和体重、需要治疗的精确病症及其严重性、制剂性质和给药途径，且将最终取决于处方医生的判断。然而，用于治疗贫血的所述式 (I) 或式 (IA) 化合物或其盐、溶剂合物等的有效量将通常为 0.1 到 100 毫克 /kg 接受者体重 / 天，更通常为 1 到 10 毫克 /kg 体重 / 天。因此，对于 70kg 的成年哺乳动物，每天的实际量通常为 70 到 700 毫克，且该量可以以单剂量 / 天或多个亚剂量 / 天，如二、三、四、五或六剂量 / 天给予。或给药可以间断地进行，例如每隔一天一次、一周一次或一月一次。盐或溶剂合物等的有效量可根据式 (I) 化合物本身的有效量的比例来确定。预期类似剂量可适用于治疗上述其他病症。

[1745] 本发明药物组合物可以包含一种本发明化合物。在一个实施方式中，所述药物组合物可以包含一种以上的本发明化合物。例如，在一些实施方式中，所述药物组合物可以包含两种本发明化合物。此外，所述药物组合物还可以任选包含一种或多种另外的药用活性化合物。

[1746] 如本发明所使用的，“药学上可接受的赋形剂”是是指参与赋予所述药物组合物形态或一致性的药学上可接受的原料、组分或载体。当混合时，各赋形剂可与所述药物组合物的其他成分相容，从而避免在给药于受试者时基本上降低本发明化合物效力的相互作用以及避免将导致药学上不可接受的药物成分的相互作用。

[1747] 本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂可以配制成适于通过所需给药途径给药于受试者的剂型。例如，剂型包括适于以下给药途径的那些：(1) 口服给药（包括口腔或舌下），例如片剂、胶囊、囊片、药丸、锭剂、粉末、糖浆、酏剂、悬浮液、溶液、乳剂、小袋和扁囊剂；(2) 肠胃外给药（包括皮下、肌内、静脉内或真皮内），例如无菌溶液、悬浮液和用于重构的粉末；(3) 透皮给药，例如透皮贴片；(4) 直肠给药，例如栓剂；(5) 经鼻吸入，例如干粉、气雾剂、悬浮液和溶液；和 (6) 局部给药（包括口腔、舌下或透皮），例如霜剂、膏剂、洗液、溶液、糊剂、喷雾剂、泡沫和凝胶。这类组合物可通过制药领域任何已知方法制备，例如通过使式 (I) 化合物与载体或赋形剂结合。

[1748] 适于口服给药的药物组合物可作为离散单元存在，例如胶囊或片剂；粉末或颗粒；水或非水液体中的溶液或悬浮液；可食用泡沫 (foams or whips)；或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[1749] 适用的药学上可接受的赋形剂可以根据所选的特定剂型变化。此外，可根据它们在组合物中所起的特定功能而选择适当的药学上可接受的赋形剂。例如，可因为某些药学上可接受的赋形剂促进均匀剂型的制备的能力而选择它们。可因为某些药学上可接受的赋形剂在给药于受试者时促进本发明一种或多种化合物从一个器官或机体的一部分递送或转运到另一个器官或机体的一部分的能力而选择它们。可因为某些药学上可接受的赋形剂增加患者顺应性的能力而选择它们。

[1750] 适当的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、成粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、悬浮剂、乳化剂、增甜剂、调味剂、掩味剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域技术人员应理解某些药物上可接受赋形剂可以提供一种以上功能，并且取决于多少赋形剂存在于制剂中以及什么其他成分存在于制剂中而可以提供其他的功能。

[1751] 技术熟练人员拥有本领域知识和技术，从而能够选择适当量的适当的药物上可接受赋形剂用于本发明。此外，技术熟练人员可获得描述药学上可接受赋形剂并可用于选择适当的药学上可接受赋形剂的许多资源。例子包括 Remington 药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 出版公司)、药物添加剂手册 (The Handbook of Pharmaceutical Additives, Gower 出版有限公司）和药物赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 美国药物协会和药物出版社）。

[1752] 使用本领域技术人员已知的技术和方法制备本发明药物组合物。常用于本领域的一些方法描述在 Remington 药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 出版社）中。

[1753] 一个方面，本发明涉及包含安全和有效量的本发明化合物和稀释剂或填充剂的固体口服剂型，例如片剂或胶囊。适当的稀释剂和填充剂包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、淀粉（例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉）、纤维素及其衍生物（例如微晶纤维素）、硫酸钙和磷酸氢钙。口服固体剂型还可以包含粘合剂。适当的粘合剂包括淀粉（例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉）、明胶、阿拉伯胶、藻酸钠、藻酸、黄芪胶、瓜尔胶、聚维酮和纤维素及其衍生物（例如微晶纤维素）。口服固体剂型还可以包含崩解剂。适当的崩解剂包括交聚维酮、淀粉羟基乙酸钠、交联羧甲纤维素 (croscarmelose)、藻酸和羧甲基纤

维素钠。口服固体剂型还可以包含润滑剂。适当的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石。