[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07C 47/55 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03808511.9

[45] 授权公告日 2006 年 12 月 13 日

[11] 授权公告号 CN 1289455C

[22] 申请日 2003.4.16 [21] 申请号 03808511.9
[30] 优先权
[32] 2002.4.18 [33] EP [31] 02008228.5
[86] 国际申请 PCT/EP2003/003969 2003.4.16
[87] 国际公布 WO2003/087026 英 2003.10.23
[85] 进入国家阶段日期 2004.10.15
[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 M·勃兰特 G·费尔蒂希
H-W·克雷尔
T·冯希尔施霍夫德特 E·福斯
审查员 张 靖

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 王 旭

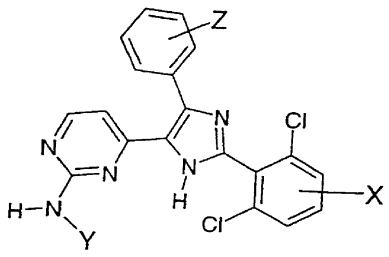
权利要求书 18 页 说明书 170 页

[54] 发明名称

2-(2,6-二氯苯基)-二芳基咪唑类化合物

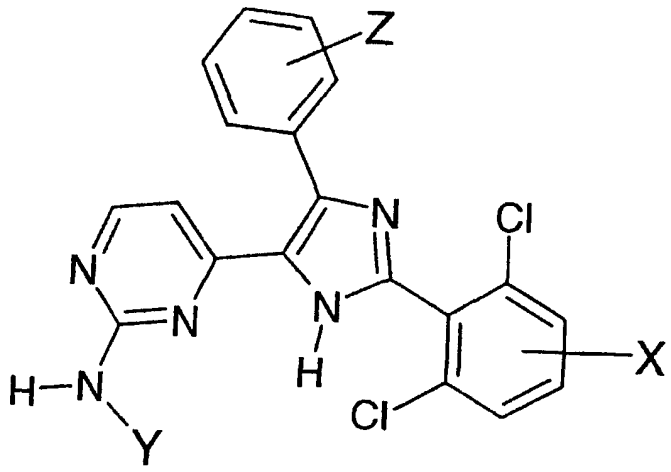
[57] 摘要

通式(I)化合物是治疗癌症和癌症相关疾病有价值的治疗药。



(I)

1．通式(I)化合物及其药用盐



(I)

其中

X 为氢、OR^1、SR^2、$(SO)R^2$、$(SO_2)R^2$、或基团 A^1-Q;

A^1 表示 C_1-C_3-亚烷基;

Q 为 OR^1 或 SR^2;

R^1 选自氢、C_1-C_3-烷基、二甲基膦酰基甲基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基、3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或基团 A^1-Q^1;

Q^1 表示羧基; 或者

在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 为羟基;

R^2 为 C_1-C_6-烷基;

Y 为氢或基团 A^2-R;

A^2 为 C_1-C_5-亚烷基, 其可以任选地被 C_1-C_6-烷基、苯基或羟基取代;

R 表示羟基、直链或支链 C_1-C_6-烷氧基、氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、叔-丁氧基羰基氨基、羧基、C_1-C_6-烷氧基羰基、三唑基、1-吡咯烷基、吗啉代、4-甲基哌嗪-1-基、O-A^1-NR^3R^4、S-A^1-NR^3R^4、呋喃-3-基、噻吩-2-基或 3-甲基噻吩-2-基;

R^3、R^4独立地选自氢或C_1-C_6-烷基;

Z表示独立地选自下组的一个或两个取代基：卤素、羟基、烯丙氧基、甲基、C_1-C_5-烷氧基、甲氧基甲氧基、(2-甲氧基乙氧基)甲氧基、甲硫基、乙氧基甲氧基、乙炔基、和

苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代。

2．按照权利要求1的化合物，其中

对于R^1、R^2、R^3、R^4和A^2的烷基为甲基、乙基或丙基;

对于R和Z的烷氧基为甲氧基、乙氧基或异丙氧基;

X=A^1-Q表示-CH_2OH或-CH_2-CH_2-OH;

X=-O-A^1-Q^1为-O-CH_2-CH_2-OH或-O-CH_2-COOH;

Y=A^2-R的基团为2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、(R)-3-羟基丁基、(S)-3-羟基丁基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、$(CH_2)_3COOH$、3-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、3-羟基-1-苯基丙基、3-叔-丁氧基乙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、CH_2COOH、$(CH_2)_2COOH$、$CH(C_2H_5)COOH$、$(CH_2)_3COOC(CH_3)_3$、$(CH_2)_2$-N-$COOC(CH_3)_3$、$(CH_2)_3$-N-$COOC(CH_3)_3$、$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2、$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$、(1,2,4-三唑-1-基)乙基、或3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基;

且所述取代基X位于苯环的4-位，而所述取代基Z位于3-或4-位;条件是，

如果Z表示苄氧基或取代的苄氧基，Z位于3-位。

3．按照权利要求1或2的化合物，其中

Z选自3-氯、4-氯、3-溴、3-碘、3-乙炔基、3-甲氧基甲氧基、3-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基、3-甲硫基、3-乙氧基甲氧基、3,4-亚甲二氧基、

3-苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代。

4．按照权利要求 1 的化合物及其药用盐，其中

X 为氢、OR^1、$(SO)CH_3$、$(SO_2)CH_3$、或基团 CH_2-Q;

Q 为 OH;

R^1 选自氢、二甲基膦酰基甲基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基、3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基、或

基团 A^1-Q^1;

A^1 表示亚甲基、亚乙基或亚丙基;

Q^1 表示羧基; 或者在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 还可以是羟基;

R^3、R^4 独立地选自氢、甲基、或乙基,

Y 表示 2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、(R)-3-羟基丁基、(S)-3-羟基丁基、3-羟基-2,2-二甲基丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、3-羟基-1-苯基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基、3-(吡咯烷-1-基)丙基、CH_2COOH、$(CH_2)_2COOH$、$(CH_2)_3COOH$、$CH(C_2H_5)COOH$、$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2、$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$、$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ 或 $(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$;

Z 选自 3-氯、4-氯、3-溴、3-碘、3-乙炔基、3-甲氧基甲氧基、或

3-苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代;

所述的取代基 X 位于苯环的 4-位。

5．按照权利要求 1 的化合物及其药用盐，其中

X 为氢、OR^1、$(SO)CH_3$、$(SO_2)CH_3$、或基团 CH_2-Q;

Q 为 OH;

R^1 选自氢、二甲基膦酰基甲基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、1,3-二羟基-2-丙基、3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基、2-甲氧基乙氧基甲基;或

基团 A^1-Q^1;

A^1 表示亚甲基、亚乙基或亚丙基;

Q^1 表示羧基; 或在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 还可以是羟基;

R^3，R^4 独立地选自氢、甲基、或乙基,

Y 为 2-羟基乙基、3-羟基丙基、(R)-2,3-二羟基-1-丙基、(S)-2,3-二羟基-1-丙基、2-吗啉代乙基、3-吗啉代丙基、2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-(N,N-二甲基氨基)乙基、3-(N,N-二甲基氨基)丙基或 3-(吡咯烷-1-基)丙基;

Z 选自 3-氯、4-氯、3-溴、3-碘、3-乙炔基、3-甲氧基甲氧基;

或 3-苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基或氰基取代;

其中所述的取代基 X 位于苯环的 4-位。

6．按照权利要求 1 的化合物，其选自

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-N-吗啉代乙基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-N-吗啉代丙基]嘧啶-4-基)-N-H-

咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-(3-[N-甲基哌嗪-1-基]丙基氨基)嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-叔-丁氧基羰基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯

基)-5-(2-[3-甲氧基-丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧

啶-4-基)-N-H-咪唑;

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(R)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(S)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丁基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基乙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(3-二甲基氨基丙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(2-二甲基氨基乙基)-硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(3-二甲基氨基丙基)硫代-丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧

啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑;

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-

羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]

嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丁基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙基)硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙基)硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(吗啉-4-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-(吗啉-4-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-(N-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙

氧基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-吗啉-4-基乙氧基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-

甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-

氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羟基丁基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[5-羟基戊基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丁基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基-1-苯基丙基氨

基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-叔-丁氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-叔-丁氧基羰基-氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-叔-丁氧基羰基-氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-叔-丁氧基羰基-氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2 氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-N,N-二甲基氨基乙基)-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-N,N-二甲基氨基丙基)氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(吡咯烷-1-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(吗啉-4-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(叔-丁基羧基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(叔-丁基羧基)乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(叔-丁基羧基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-(叔-丁基羧基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[羧基甲基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-氨基乙氧基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲基氨基丙氧基)-丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(3-N,N-二甲基氨基丙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙基)硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(噻吩-2-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(呋喃-3-基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(外消旋)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

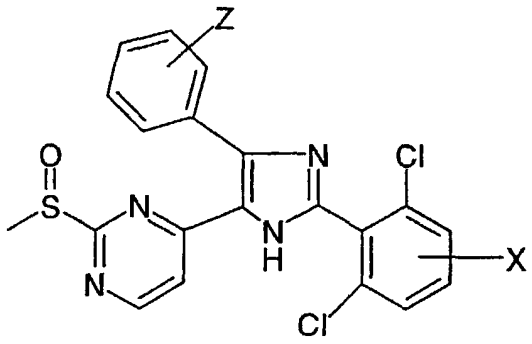
2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑；和

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑。

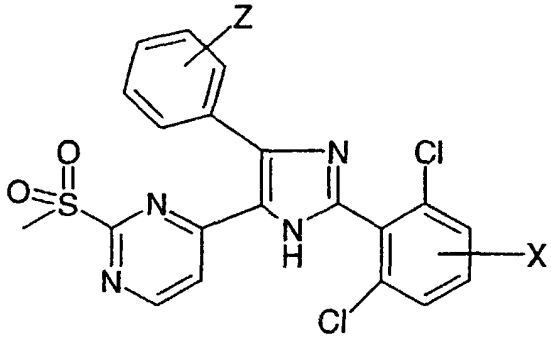
7．按照权利要求 1-5 任何一项的化合物的光学异构体或互变异构体。

8．制备权利要求 1 至 5 之一要求的化合物的方法，其特征在于，加热通式(VI)或(VII)的化合物与胺 $Y\text{-}NH_2$，随后分离所述化合物；



(VI)

或



(VII)

其中取代基 X、Y 和 Z 具有权利要求 1 至 5 之一给出的含义。

9．一种药物组合物，含有权利要求 1 至 7 之一要求的化合物作为活性成分和常规的药物辅剂。

10．权利要求 1 至 7 之一要求的化合物在制备用于治疗由肝细胞生长因子受体激酶介导的疾病的药物中的用途。

11．权利要求 1 至 7 之一要求的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

2-(2,6-二氯苯基)-二芳基咪唑类化合物

技术领域

本发明涉及新的2-(2,6-二氯苯基)-二芳基咪唑类化合物及其药用盐。该类化合物是蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂，具体来说是c-met激酶抑制剂，因此它们是治疗癌症的优秀治疗剂。本发明还涉及用于治疗癌症和癌症相关疾病的含有上述新化合物作为活性物质的药物组合物。

背景技术

蛋白质-酪氨酸激酶(PTKs)，是催化 ATP 的γ-磷酸盐转化为蛋白质底物的酪氨酸残基的酶，它是控制细胞增殖和分化的信号传导途径的关键成份。PTKs 可以分成两大类：受体酪氨酸激酶(RTKs)和非-受体酪氨酸激酶(NRTKs)。RTKs 横跨质膜，并含有结合配体的胞外区和具有催化活性和调控序列的胞内部分。大多数 RTKs，例如肝细胞生长因子受体 c-met，具有单一多肽链，在没有配体的情况下为单体。配体结合于 RTKs 的胞外部分，使单体受体成为二聚体，同时导致细胞质中特定酪氨酸残基自动磷酸化（参见综述：Blume-Jensen, P.和 Hunter, T., Nature 411 (2001) 355-365; Hubbard, S. R., 等, J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987-11990; Zwick, E., 等, Trends Mol. Med. 8 (2002) 17-23）。通常，酪氨酸自动磷酸化或者能够刺激受体固有的催化性激酶活性，或者能够为含有磷酸酪氨酸-识别区的下游信号传导蛋白产生补充位点，例如 Src 同源 2 (SH2)区或磷酸酪氨酸-结合(PTB)区。

蛋白质酪氨酸激酶在导致各种细胞应答例如增殖、凋亡和分化的胞内信号传导途径中发挥重要作用。因此，这些酶成为研发设计用于阻断癌细胞增殖、转移、血管形成和诱导凋亡的新的治疗药物的主要靶点。在临床研究中发展最快的策略是使用单克隆抗体靶向生长因子受体酪氨酸激酶。然而使用小分子酪氨酸激酶抑制剂应当比单克隆抗体具有显著的理论优

势。小分子抑制剂应当具有更好的组织渗透能力，应当具有抗胞内靶点和变异靶点的活性，并可以设计成具有口服生物利用性。几种先导化合物已经显示具有抗这类靶点的有前途的活性，这类靶点例如 EGFR、血管内皮细胞生长因子受体和 bcr-abl。

肝细胞生长因子受体 c-met 首先在 N-甲基-N'-亚硝基胍(nitrosoguanidinic)处理的人骨源性肉瘤细胞系(MUNG-HOS)中鉴定为一种激活的致癌基因，因为该基因具有转化 NIH 3T3 小鼠成纤维细胞的能力。由 c-met 原致癌基因（位于 7 号染色体上）编码的受体是一种双链蛋白质，其由 50 kDa（α）链与 145 kDa（β）通过二硫键结合组成，αβ 复合物为 190 kDa。α 链暴露在细胞表面，而 β 链跨越细胞膜并具有胞内酪氨酸激酶区。该胞内酪氨酸激酶区的存在使该 c-met 归类为细胞表面分子受体酪氨酸激酶(RTK)家族的一员。

肝细胞生长因子(HGF)，又名 Scatter 因子 (SF)，是一种多功能细胞因子，其在不同细胞和组织中引发多种应答。由于其最初的发现和特征鉴定，HGF/SF 已经成为深入研究的主题，特别是考虑到其在癌症发展和进化中作用。现在已有很多证据表明其具有癌症发生、癌症侵入和转移的调控因子的作用（参见综述：Herynk, M. H.和 Radinsky, R., In Vivo 14 (2000) 587-596; Jiang, W., 等, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29 (1999) 209-248; Longati, P., 等, Curr. Drug Targets 2 (2001) 41-55; Maulik, G., 等, CytokineGrowth Factor Rev. 13 (2002) 41-59; Parr, C.和 Jiang, W. G., Histol. Histopathol. 16 (2001) 251-268）。

HGF/SF 结合并诱导成熟 c-met 受体 β 链的酪氨酸磷酸化。据信该事件能够促使含有 src 同源(SH)区的胞内信号传导蛋白，例如 PLC-γ, Ras-GAP, PI-3 激酶 $pp60^{c\text{-}src}$ 和 GRB-2 Socs 复合物与其激活的受体结合。每种含 SH2 的蛋白可能激活一种不同系列的信号传导磷酸肽，由此引发细胞内的不同应答。

C-met 突变在遗传性和散发性人肾乳头癌（human papillary renal carcinomas）中已有详细描述，在卵巢癌、儿童肝细胞癌、转移性头颈鳞状上皮细胞癌、和胃癌中也有报道。C-met 在非-小细胞肺癌和小细胞肺癌细胞中过度表达，在乳腺、结肠和前列腺肿瘤中也有过度表达。由于 c-met

在多种肿瘤的瘤形成中发挥重要作用，因此已经研发多种抑制策略，以治疗性靶向该受体酪氨酸激酶。

抑制蛋白质-酪氨酸激酶 c-met 用于抑制肿瘤生长和入侵已经用于很多大量报道的临床前试验中(例如, Abounader, R., 等, J. Natl. Cancer Inst. 91 (1999) 1548-1556; Laterra, J., 等, Lab. Invest. 76 (1997) 565-577; Tomioka, D., Cancer Res. 61 (2001) 7518-7524; Wang, R., 等, J. Cell Biology 153 (2001) 1023-1033)。

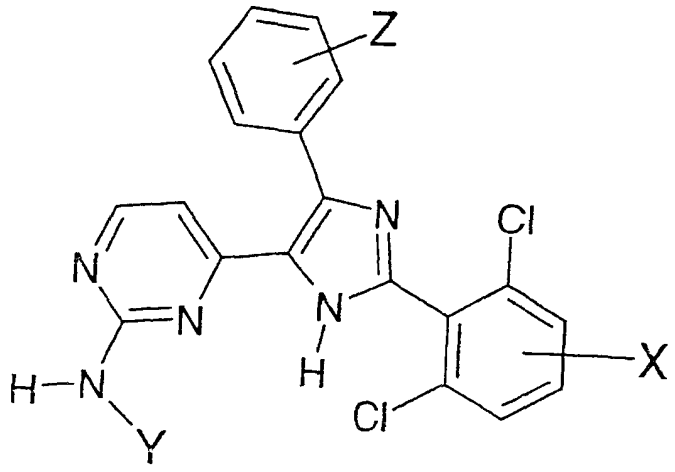
WO 96/18626 公开了酪氨酸激酶和 c-met 激酶的抑制剂，其为 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(吡啶-4 基)-1H-咪唑(实施例 5, 6 和 55)的衍生物。然而，它们显示不利的细胞色素 P450 相互作用，而且还有某些不理想的物理性质例如低生物利用度。

目前发现，本发明的 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(嘧啶-4 基)-1H-咪唑类化合物能够避免上述缺陷，并显示改进的蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂的特性。

发明内容

发明概述

本发明涉及通式(I)化合物及其药用盐



(I)

其中

X 为氢; OR^1; SR^2; $(SO)R^2$; $(SO_2)R^2$; 或基团 A^1-Q;

A^1 表示 C_1-C_3-亚烷基;

Q 为 OR^1; SR^2; SOR^2; SO_2R^2; NR^3R^4; $NHCH_2CH_2NR^3R^4$ 或卤素;

R^1 选自氢; C_1-C_3-烷基; 烯丙基; 二甲基膦酰基甲基; 2,3-环氧-1-丙基; (R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; 1,3-二羟基-2-丙基; 3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基; 2-甲氧基乙氧基甲基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或基团 A^1-Q^1;

Q^1 表示 C_1-C_2-烷氧基; 氰基; 羧基; C_1-C_6-烷氧基羰基; 酰胺(carboxamide); -CO-NR^3R^4; C_1-C_6-烷基硫烷基(sulfanyl); C_1-C_6-烷基亚磺酰基(sulfenyl); C_1-C_6-烷基磺酰基，且

在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 为羟基或 NR^3R^4;

R^2 为 C_1-C_6-烷基; 二甲基膦酰基甲基; 2,3-环氧-1-丙基; 2,3-二羟基-1-丙基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或 A^1-Q^1;

R^3，R^4 独立地选自氢; C_1-C_6-烷基，或

一起形成 5 至 7 元、饱和或不饱和的环，其任选地被甲基取代，且含有一至两个独立地选自 N 或 O 的杂原子;

Y 为氢或基团 A^2-R;

A^2 为 C_1-C_5-亚烷基，其可以任选地被 C_1-C_6-烷基; 苯基或羟基取代;

R 表示羟基; 直链或支链 C_1-C_6-烷氧基; 氨基; 二甲基氨基; 二乙基氨基; 叔-丁氧基羰基氨基; 羧基; C_1-C_6-烷氧基羰基; 三唑基; 氰基; 哌啶子基; 1-吡咯烷基; 吗啉代; 4-甲基哌嗪-1-基; O-A^1-NR^3R^4; S-A^1-NR^3R^4; 4-羧基苯基; 呋喃-3-基; 噻吩-2-基或 3-甲基噻吩-2-基;

Z 表示独立地选自下组的一个或两个取代基：卤素; 羟基; 烯丙氧基; 甲基; C_1-C_5-烷氧基; 甲氧基甲氧基; (2-甲氧基乙氧基)甲氧基; 甲硫基; 乙氧基甲氧基; 亚甲二氧基; 乙炔基; 三甲基甲硅烷基乙炔基; 和苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代。

意外地发现通过在咪唑环的 2-位存在 2,6-二氯苯基残基，尤其提供了按照本发明的化合物的由于 c-met 抑制的药物和抗肿瘤发生活性。

发明详述

对于 R^1、R^2、R^3、R^4 和 A^2 的优选 C_1-C_6-烷基为甲基，乙基和丙基。

对于 Q^1、R 和 Z 的优选 C_1-C_6-烷氧基为甲氧基，乙氧基或异丙氧基。

R^3 和 R^4 一起形成的优选环状系统表示 1-吡咯烷基-，哌啶子基-，吗啉代-或 4-甲基哌嗪-1-基。

优选地，$X=A^1$-Q 表示-CH_2OH 或-CH_2-CH_2-OH。

优选地，$X=-O-A^1-Q^1$ 为 -O-CH_2-CH_2-OH；-O-CH_2-COOH 或 -O-CH_2-CN。

对于 $Y=A^2$-R 的优选基团为 2-羟基乙基；3-羟基丙基，2-甲氧基乙基；3-甲氧基丙基；(R)-2,3-二羟基-1-丙基；(S)-2,3-二羟基-1-丙基；(R)-3-羟基丁基；(S)-3-羟基丁基；2-吗啉代乙基；3-吗啉代丙基；$(CH_2)_3COOH$；2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基；3-羟基-2,2-二甲基丙基；3-羟基-1-苯基丙基；3-叔-丁氧基乙基；2-氨基乙基；3-氨基丙基；4-氨基丁基；2-(N,N-二甲基氨基)乙基；3-(N,N-二甲基氨基)丙基；3-(吡咯烷-1-基)丙基；CH_2COOH；$(CH_2)_2COOH$；$CH(C_2H_5)COOH$；$(CH_2)_3COOC(CH_3)_3$；$(CH_2)_2$-N-$COOC(CH_3)_3$；$(CH_2)_3$-N-$COOC(CH_3)_3$；$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$；$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2；$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$；$(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$；$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$；$(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$；(1,2,4-三唑-1-基)乙基；3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基。

卤素为氟、氯、溴或碘。

优选地，所述取代基 X 位于苯环的 4-位，而所述取代基 Z 优选地位于 3-或 4-位。如果 Z 表示苄氧基或取代的苄氧基，Z 优选位于 3-位。

尤其优选的是通式(I)化合物及其药用盐，其中 Z 选自 3-氯；4-氯；3-溴；3-碘；3-乙炔基；3-甲氧基甲氧基；3-(2-甲氧基乙氧基)甲氧基；3-甲硫基；3-乙氧基甲氧基；3,4-亚甲二氧基；或 3-苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代。

还尤其优选的是通式(I)化合物及其药用盐，其中

X 为氢；OR^1；$(SO)CH_3$；$(SO_2)CH_3$；或基团 CH_2-Q；

Q 为 OH；NR^3R^4 或 $NHCH_2CH_2NR^3R^4$；

R^1 选自氢；二甲基膦酰基甲基；(R)-2,3-二羟基-1-丙基；(S)-2,3-二羟基-1-丙基；1,3-二羟基-2-丙基；3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基；2-甲氧基乙氧基甲基；2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或基团 A^1-Q^1；

A^1 表示亚甲基、亚乙基或亚丙基;

Q^1 表示氰基; 羧基;酰胺; -CO-NR^3R^4; 且在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 还可以是羟基或 NR^3R^4;

R^3，R^4 独立地选自氢; 甲基, 乙基, 2-吗啉代乙基，或

一起形成 5 至 7 元、饱和或不饱和的环，其任选地被甲基取代，且含有一至两个独立地选自 N 或 O 的杂原子;

Y 表示 2-羟基乙基; 3-羟基丙基; 2-甲氧基乙基; 3-甲氧基丙基; (R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; (R)-3-羟基丁基; (S)-3-羟基丁基; 3-羟基-2,2-二甲基丙基; 2-吗啉代乙基; 3-吗啉代丙基; 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基; 3-羟基-1-苯基丙基; 2-氨基乙基; 3-氨基丙基; 4-氨基丁基; 2-(N,N-二甲基氨基)乙基; 3-(N,N-二甲基氨基)丙基; 3-(吡咯烷-1-基)丙基; CH_2COOH; $(CH_2)_2COOH$; $(CH_2)_3COOH$; $CH(C_2H_5)COOH$; $(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$; $(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2; $(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$; $(CH_2)_2$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$; $(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$ 或 $(CH_2)_3$-S-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$;

Z 选自 3-氯; 4-氯; 3-溴; 3-碘; 3-乙炔基; 3-甲氧基甲氧基; 或 3-苄氧基，其任选地被卤素、甲氧基、氰基、硝基、亚甲二氧基、羧基或乙氧基取代;

其中所述的取代基 X 位于苯环的 4-位。

还尤其优选的是通式(I)化合物及其药用盐, 其中

X 为氢; OR^1; $(SO)CH_3$; $(SO_2)CH_3$; 或基团 CH_2-Q;

Q 为 OH; NR^3R^4 或 $NHCH_2CH_2NR^3R^4$;

R^1 选自氢; 二甲基膦酰基甲基; (R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; 1,3-二羟基-2-丙基; 3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基; 2-甲氧基乙氧基甲基;或基团 A^1-Q^1;

A^1 表示亚甲基、亚乙基或亚丙基;

Q^1 表示氰基; 羧基; 且在 A^1 表示 1,2-亚乙基-或 1,3-亚丙基的情况下，Q^1 还可以是羟基或 NR^3R^4;

R^3，R^4 独立地选自氢; 甲基, 乙基, 或一起形成 5 至 7 元、饱和或不饱和的环，其任选地被甲基取代，且含有一至两个独立地选自 N 或 O 的杂原子;

Y 表示 2-羟基乙基; 3-羟基丙基; (R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; 2-吗啉代乙基; 3-吗啉代丙基; 2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基; 2-氨基乙基; 3-氨基丙基; 2-(N,N-二甲基氨基)乙基; 3-(N,N-二甲基氨基)丙基或 3-(吡咯烷-1-基)丙基;

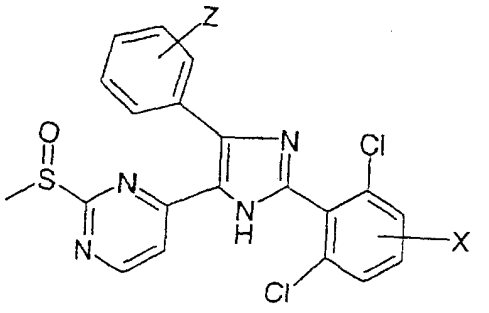
Z 选自 3-氯; 4-氯; 3-溴; 3-碘; 3-乙炔基; 3-甲氧基甲氧基;或 3-苄氧基, 其任选地被卤素、甲氧基或氰基取代;

其中所述的取代基 X 位于苯环的 4-位。

最优选的是如非限定性的实施例 H1.1.1 至 H17.3.5 限定的通式(I)化合物及其药用盐。

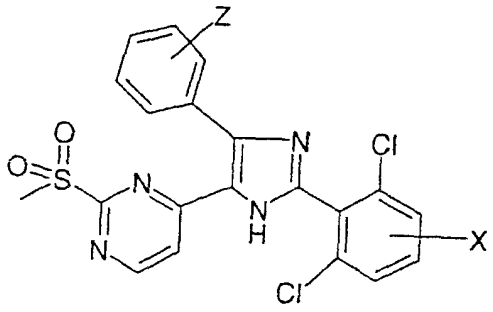
式(I)表示 2-(2,6-二氯苯基)-4-苯基-5-(4-嘧啶基)-1H-咪唑类化合物, 其是 2-(2,6-二氯苯基)-5-苯基-4-(4-嘧啶基)-1H-咪唑类化合物的互变异构体。两种互变异构体表示相同的结构, 它们的命名可以互换地使用, 两种互变异构体都是本发明的一部分。本发明的化合物可以含有一个或多个手性中心, 可以作为外消旋物、外消旋混合物或作为单独的非对映异构体出现, 其中所有可能的异构体, 包括光学异构体, 都包括在本发明的范围内。

通过在 80 至 180℃范围的温度下, 通式(VI)或(VII)化合物与胺 $Y\text{-}NH_2$ 反应, 随后分离该化合物, 可以制备通式(I)化合物, 其中 X, Y 和 Z 具有此前定义的含义。优选地, 使用化学计量的量或过量的胺。反应可以在没有溶剂下, 或在惰性溶剂如二噁烷, 二甲氧基乙烷, N-甲基吡咯烷酮或甲苯中进行。

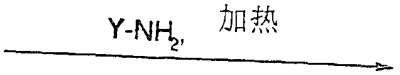


VI

或

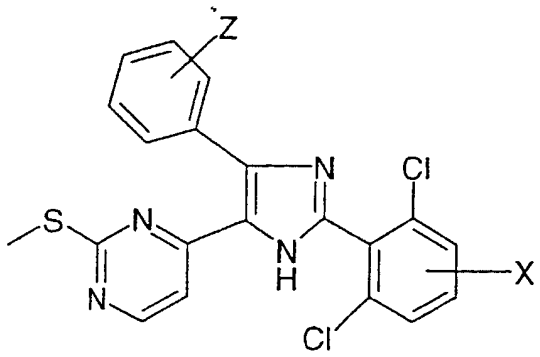


VII



通过氧化通式(V)描述的硫醚的硫醚基，可以获得通式(VI)和(VII)化合物。为了获得式(VI)的亚砜，优选应用 3-氯过苯甲酸进行氧化。对于通式(VII)的砜的合成，优选使用 oxone™(过硫酸氢钾制剂)。

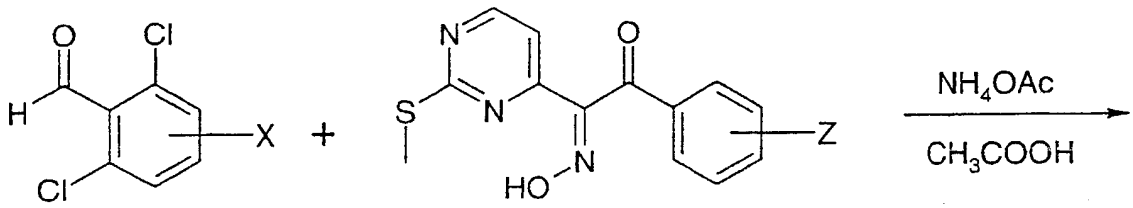
通式(V)的硫醚



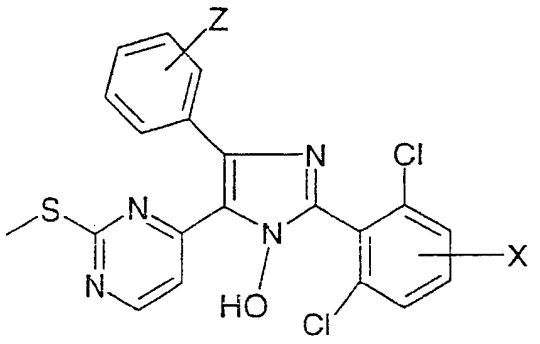
V

可以通过通式(IV)化合物 N-脱氧获得。反应优选在三乙胺存在下应用溴代乙酸乙酯进行(Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3145)。备选地，通过应用在二甲基甲酰胺中的亚磷酸三乙酯可以获得该还原反应。

通过通式(III)化合物与通式(II)化合物反应可以获得通式(IV)化合物，其中取代基 X 和 Z 具有此前定义的含义。该反应为缩合反应，应用其它醛已知的方法，优选地在氨存在下进行。



II III

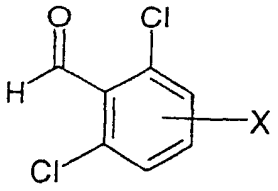


IV

本发明的进一步的实施方案为通式(II)的化合物在制备上述方法描述

的通式(I)化合物的用途，其中取代基 X 具有此前定义的含义。

本发明的进一步的实施方案为通式(II)的化合物，



(II)

其中

X 为氢; OR^1; SR^2; $(SO)R^2$; $(SO_2)R^2$ 或 CH_2-Q;

Q 表示 OR^1; SR^2; SOR^2; SO_2R^2; NR^3R^4; NH-CH_2-$CH_2NR^3R^4$ 或卤素;

R^1 选自氢; C_1-C_3-烷基; 烯丙基; 二甲基膦酰基甲基; (R)-2,3-二羟基-1-丙基; (S)-2,3-二羟基-1-丙基; 1,3-二羟基-2-丙基; 3-羟基-2-羟基甲基-1-丙基; 2-甲氧基乙氧基甲基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基; 三氟甲基磺酰基; 三甲基硅烷基; 三异丙基硅烷基; 叔-丁基二甲基硅烷基; 苯基二甲基硅烷基; 1,3-二-叔-丁基二甲基硅烷氧基-2-丙基; 3-叔-丁基二甲基硅烷氧基-2-叔-丁基二甲基硅烷氧基甲基-1-丙基或基团 A^1-Q^1;

A^1 表示亚甲基、亚乙基或亚丙基;

Q^1 表示氰基; 羧基; $COOCH_3$; $COOCH_2CH_3$;

R^2 为 C_1-C_6-烷基; CH_2-COO-CH_2-CH_3; 二甲基膦酰基甲基; 2,3-环氧-1-丙基; 2,3-二羟基-1-丙基; 2-羟基-1-乙基; 2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基甲基或 A^1-Q^1;

R^3，R^4 独立地选自氢; 甲基; 乙基; 2-吗啉代乙基，或

一起形成 5 至 7 元、饱和或不饱和的环，其任选地被甲基取代，含有一至两个独立地选自 N 或 O 的杂原子;

条件是 X=OR^1 不为 OH 或 O-烯丙基。

优选地，所述取代基 X 位于苯环的 4-位。

2,6-二氯苯甲醛类是制备按照本发明的通式(I)的化合物的有价值的中间体。2,6-二氯-3-羟基苯甲醛和 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛是本领域已知的。2,6-二氯-3-羟基苯甲醛已经从 3-羟基苯甲醛合成 (Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 103-115)，但是合成需要使用高毒性的氯气，并由于过氧化产生副产物。

本发明中公开的方法避免了这些缺点(实施例 A2)。2,6-二氯-4-羟基苯甲醛可以通过 Reimer-Tiemann 反应(J. Med. Chem. 1988, 31, 72-83)或通过溴化/Grignard sequence (WO 01/44154)从 3,5-二氯苯酚制备。Reimer-Tiemann 方法因为非常低的产率(<4%)而无法经济地制备；此外，要求使用氯仿，引起大量的生态学问题。其它已知的溴化/Grignard sequence 需要总共 4 步，包括用溴化学计量的溴化和使用毒性的氯甲基甲基醚保护苯酚。此外，总产率仅为 40%。

本发明提供了制备 2,6-二氯-3-羟基苯甲醛和 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛的改善的方法。该方法特征在于，用锂碱使使保护的 2,4-二氯苯酚或 3,5-二氯苯酚金属化，随后与甲酸的酯或酰胺反应，去保护和分离所述化合物。合适的锂碱为甲基锂, 正-丁基锂, 仲-丁基锂, 叔-丁基锂,二异丙基酰胺锂或二(三甲基甲硅烷基)酰胺锂，优选丁基锂。合适的溶剂为乙醚, 四氢呋喃或 1,2-二甲氧基乙烷, 优选四氢呋喃。金属化步骤在-100℃至-60℃，优选-80℃至-70℃下进行。合适的保护基为三异丙基硅烷基, 叔-丁基二甲基硅烷基或苯基二甲基硅烷基, 优选为三异-丙基硅烷基。适宜的甲酸衍生物为甲酸甲酯、甲酸乙酯、二甲基甲酰胺或 N-甲酰基哌啶, 优选为二甲基甲酰胺。按照本发明，该过程还可以用于制备 2,6-二氯-3-羟基甲基苯甲醛和 2,6-二氯-4-羟基甲基苯甲醛。

本文上述使用的术语“药用盐”是指保持了通式(I)化合物的生物有效性和性质的常规酸加成盐或碱加成盐，它们从合适的非毒性的有机或无机酸或有机或无机碱获得。样品酸加成盐包括衍生于无机酸和有机酸的那些，所述的无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸，所述的有机酸例如对-甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。样品碱加成盐包括衍生于铵、钾、钠和季铵的氢氧化物例如氢氧化四甲基铵的那些。药物化合物(即药物)化学修饰成盐对于药物化学家是公知的技术，以获得化合物改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性(参见例如 H. Ansel 等, 药物剂型和药物传递系统, 第 6 版, (1995), 第 196 页和 1456-1457 页)。

式(I)的化合物和式(I)化合物的药用盐可以用作药物，例如以药物制剂的形式。该药物制剂可以通过口服，例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬

和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或者混悬剂的形式。但是，给药也可以有效地通过例如以栓剂的形式直肠给药，或例如以注射液的形式胃肠外给药。

式(I)化合物可以与用于制备药物制剂的药物惰性的有机或无机载体一起加工。例如，乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石，或者硬脂酸或其盐等可以用作片剂，包衣片剂，糖锭剂，硬和软明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的合适的载体为例如植物油，蜡，脂肪，半固体或者液体多元醇等。但是，根据该活性物质的性质，可能有软明胶胶囊根本不需要任何赋形剂的情况。制备溶液剂和糖浆剂的合适的载体为例如水，多元醇，甘油，植物油等。栓剂的合适的载体为例如天然或者硬化油，蜡，脂肪，半液体(semi-liquid)或者液体多元醇等。

该药物制剂还可以含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，润湿剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，改变渗透压的盐，缓冲剂，掩蔽剂或者抗氧化剂。它们也可以含有其它的治疗上有价值的物质。

含有式(I)化合物或其药用盐与治疗惰性的载体的药物也是本发明的一个目的，以及同样地，还有制备该药物的方法，所述的方法包括将一种或多种式(I)化合物或其药用盐以及，必要时，一种或者多种其它的治疗上有价值的物质，与一种或多种治疗惰性的载体制成盖仑(galenical)给药剂型。

因为它们作为酪氨酸激酶的活性，优选 c-met 激酶的活性，通式(I)化合物是目标用于治疗癌症和其它与 c-met 受体或相关激酶受体有关的疾病的治疗药物的有价值的成分。典型的通式(I)化合物以 0.5 nM 至 5 μM 的 IC_{50} 阻断 c-met 激酶的磷酸化活性。

因此，按照本发明的化合物的剂量可以在宽的范围内变化，还将根据每个具体病例的个体需要调节。在口服给药的情况下，成人剂量可以在每天大约 0.01 mg 至大约 1000 mg 通式(I)化合物(或其药用盐的对应量)的范围内变化。每日剂量可以单剂量给药或分剂量给药，当发现指示时，也可以超过该上限。

下列实施例和制备是举例说明本发明，不是为了限制本发明的范围。

实施例

A 合成取代的 2,6-二氯苯甲醛

实施例 A1

2,6-二氯-4-羟基苯甲醛 (A1)

制备 3,5-二氯三异丙基甲硅烷氧基苯 (A1.1)

在 0℃下，向搅拌中的 4.08 g (25 毫摩尔) 3,5-二氯苯酚和 6.70 g (62.5 毫摩尔) 2,6-二甲基吡啶在 75 ml 无水二氯甲烷的溶液中，加入 9.96 g (32.5 毫摩尔) 三异丙基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯(triflate)，在该温度下搅拌混合物 2 小时。用水(15 ml)水解后，用饱和 NaCl 洗涤有机层，通过 $MgSO_4$ 干燥，并蒸发至干燥。应用异-己烷作为洗脱液在硅胶上层析粗产物，以定量的产率回收作为无色油的 A1.1。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.03-1.15 (m, 18 H, CH3); 1.16-1.35 (m, 3 H CH); 6.73-6.80 (m, 2 H, $CH_{arom.}$); 6.92-6.98 (m, 1 H, $CH_{arom.}$)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=12.7 (CH); 18.0 (CH_3); 119.0, 121.6 ($CH_{arom.}$); 135.2, 157.4 ($C_{arom.}$)

放大

在 1 小时内，在 0℃下，向 200 g 3,5-二氯苯酚和 330 ml 2,6-二甲基吡啶在 3.0 升无水二氯甲烷的溶液中加入 400 g 三异丙基-甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯，在该温度下搅拌混合物 3 小时。用 1.0 升水水解后，用饱和 NaCl 洗涤有机层，通过 $MgSO_4$ 干燥，并蒸发至干燥(70℃/80 毫巴)。将剩余物置于石油醚中，通过硅胶过滤，得到 360 g (92%) A1.1，其为无色油。

制备 2,6-二氯-4-羟基苯甲醛 (A1)和 2,6-二氯-4-三异丙基甲硅烷氧基-苯甲醛 (A1.2)

在保持温度低于-67℃的氮气氛下，将正-BuLi (2.5 M，在己烷中, 9.4 ml, 23 毫摩尔)溶液加入到搅拌中的 7.49 g (23 毫摩尔) A1.1 在无水 THF (30 ml)的溶液中。在-78℃搅拌 45 分钟后，保持温度低于-65℃下加入 2.14 g (29 毫摩尔)无水二甲基甲酰胺。将混合物升温至-10℃。用 NaCl-饱和的 2 N HCl (25 ml)水解后，进行相分离，通过 $MgSO_4$ 干燥有机层，蒸发至干燥。向剩余物中加入己烷 (20 ml)，过滤出沉淀的 A1 (4.37 g, 23 毫摩尔)，并用己烷 (5 ml)洗涤，熔点：229-230℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) δ=6.94 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.25 (s, 1 H, CH=O), 11.46 (s (br), 1 H, OH)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, DMSO-D_6) δ=117.0 ($CH_{arom.}$); 120.7, 137.8, 162.1 ($C_{arom.}$); 187.2 (CH=O)

通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 20:1)从异-己烷母液中分离出少量的 2,6-二氯-4-三异丙基甲硅烷氧基苯甲醛 (A1.2)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.05-1.17 (m, 18 H, CH_3); 1.19-1.39 (m, 3 H, CH); 6.88 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.41 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=12.7 (CH); 17.9 (CH_3); 121.5 ($CH_{arom.}$); 123.4, 138.9, 160.4 ($C_{arom.}$); 187.9 (CH=O)

可以通过使用用在 THF 中的 n-Bu_4NF 的标准方法，获得酚式羟基的去保护，并通过硅胶柱色谱 (异-己烷/乙酸乙酯 1:1) 纯化 (参见实施例 A3)。

放大

在温度低于-65℃的氮气氛下，向 360 g A1.1 在 2.6 升无水四氢呋喃的溶液中，加入 440 ml 正-BuLi (2.7 M，在己烷中)。在-70℃搅拌 2 小时后，保持温度低于-65℃下加入 120 ml 无水二甲基甲酰胺。将混合物升温至室温过夜。加入 700 ml 4 M HCl 后，在室温下剧烈搅拌混合物 1 小时。然后进行相分离(加入固体 NaCl 可能是必需的)，通过硫酸镁干燥有机层，在真空下减压。沉淀物从甲苯/四氢呋喃重结晶，得到 154 g (70%) A1。

实施例 A2

2,6-二氯-3-羟基苯甲醛 (A2)

制备 2,4-二氯三异丙基甲硅烷氧基苯 (A2.1)

类似于实施例 A1.1 描述的反应，但从 2,4-二氯苯酚开始，以定量产率得到无色油状题述化合物。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.07-1.18 (m, 18 H, CH_3); 1.20-1.40 (m, 3 H CH); 6.82 (d, 8.8 Hz, 1 H, $CH_{arom.}$); 7.07 (dd, 8.8 Hz, 2.5 Hz, 1 H, $CH_{arom.}$); 7.34 (d, 2.5 Hz, 1 H, $CH_{arom.}$)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=13.0 (CH); 18.0 (CH_3); 120.8 ($CH_{arom.}$);

125.9 ($C_{arom.}$); 126.2 ($C_{arom.}$); 127.6, 130.1 ($CH_{arom.}$); 151.0 ($C_{arom.}$)

制备 2,6-二氯-3-羟基苯甲醛 (A2)

类似于实施例 A1.1 描述的反应，但从 A2.1 开始，得到白色色固体状题述化合物。

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) δ=7.19 (d, 8.8 Hz, 1 H, $CH_{arom.}$); 7.39 (d, 8.8 Hz, 1 H, $CH_{arom.}$); 10.33 (s, 1 H, CH=O), 10.92 (s (br), 1 H, OH)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, DMSO-D_6) δ=121.1 ($CH_{arom.}$); 121.9, 123.8 ($C_{arom.}$); 130.2 ($CH_{arom.}$); 131.6 ($CH_{arom.}$); 153.5 ($C_{arom.}$); 190.5 (CH=O)

实施例 A3

2,6-二氯-4-羟基甲基苯甲醛 (A3)

制备 3,5-二氯(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯 (A3.1)

类似于实施例 A1.1 描述的反应，但从 3,5-二氯苯甲醇开始，以定量产率得到无色油状题述化合物。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=0.96-1.25 (m, 21 H, i-Pr); 4.78 (s, 2 H, OCH_2); 7.23 (s, 2 H, $CH_{arom.}$)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=12.1 (CH); 18.1 (CH_3); 64.0 (OCH_2); 124.2, 127.0 ($C_{arom.}H$); 134.9, 145.3 ($C_{arom.}$)

制备 2,6-二氯-4-(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯甲醛 (A3.2)

类似于实施例 A1.1 描述的反应，但从 A3.1 开始，并用冰水代替 HCl 水溶液水解，得到无色油状题述化合物，在冰上放置后固化(洗脱液: 异-己烷/乙酸乙酯 20:1)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.03-1.28 (m, 21 H, i-Pr); 4.82 (s, 2 H, OCH_2); 7.37 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.48 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=12.0 (CH); 18.1 (CH_3); 63.6 (OCH_2); 126.8 ($C_{arom.}H$); 128.6, 137.2, 149.0 ($C_{arom.}$); 188.8 (CH=O)

放大

在保持温度在-70℃的氮气氛下，向 70 g A3.1 在 220 ml 无水四氢呋喃的溶液状加入 131 ml 正-BuLi (1.6 M，在己烷中)。在-75℃下搅拌 45 分钟后，保持温度低于-65℃下加入 28 ml 无水二甲基甲酰胺。在-75℃下再搅拌混合物 30 分钟，然后在 3 小时内升温至 0℃。在 0℃下 2 小时后，加入 150 ml 冰水和 150 ml 乙醚。进行相分离，用 100 ml 乙醚萃取水相。用 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层，通过硫酸钠干燥，并蒸发至干燥。产率：73 g (95%) A3.2，为棕色油，在冰上放置后固化。

制备 2,6-二氯-4-羟基甲基苯甲醛 (A3)

将 426 mg (1.2 毫摩尔) A3.2 (426 mg, 1.2 毫摩尔)溶解于无水四氢呋喃 (20 ml)中，在室温下加入正- Bu_4NF (1.3 ml, 1 M 在 THF 中, 1.3 毫摩尔)，搅拌过夜。在真空下浓缩后，通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 2:1)分离 134.0 mg A3，其为无色固体，熔点： 109-110℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.99 (t, 4.4 Hz, 1 H, OH); 4.74 (d, 4.4 Hz, 2 H, OCH_2); 7.40 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.48 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=63.4 (OCH_2); 127.5 ($C_{arom.}H$); 129.2, 137.4, 147.9 ($C_{arom.}$); 188.7 (CH=O)

放大

向 65 g (0.18 摩尔) A3.2 在 1100 ml 乙醇的 50℃溶液中，加入 180 ml 0.25 N HCl，在 85℃下搅拌混合物 6 小时。在真空下除去乙醇，由此得到沉淀的产物。加入 700 ml 乙酸乙酯/石油醚(2:1)，用水和 NaCl 水溶液洗涤有机层，并通过硫酸镁干燥。溶液减少至大约 100 g，加入 200 ml 温的汽油醚，马上升温至 50℃。在室温下放置过夜，过滤沉淀的 A3，用石油醚/乙酸乙酯 (15:1)洗涤。产率: 24.3 g (66%)。通过柱色谱纯化母液得到另外 4 g A3。

实施例 A4

制备 (3,5-二氯-4-甲酰基苯氧基)乙酸甲酯(A4)

在 60℃搅拌 382 mg (2.0 毫摩尔) A1、337 mg (2.2 毫摩尔)溴代乙酸甲

酯和 387 mg (2.8 毫摩尔)碳酸钾在 6 ml 丙酮中的混合物 2 小时。过滤且除去溶剂后，通过硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化剩余物。产率: 508 mg (97%) A4, 无色固体。

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) δ=3.72 (s, 3 H, CH_3); 5.04 (s, 2 H, CH_2); 7.28 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.29 (s, 1 H, CH=O)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, DMSO-D_6) δ=52.1 (CH_3), 65.2 (CH_2); 116.5 ($CH_{arom.}$); 123.1, 137.5, 161.1 ($C_{arom.}$); 168.3 (C=O); 187.8 (CH=O)。

实施例 A5

制备 (3,5-二氯-4-甲酰基苯氧基)乙酸乙酯(A5)

类似于实施例 A4 描述的反应，但是与溴代乙酸乙酯反应，得到 94% A5。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.32 (t, 7.2 Hz, 3 H, CH_3); 4.30 (q, 7.2 Hz, 2 H, CH_2); 4.68 (s, 2 H, CH_2); 6.92 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.41 (s, 1 H, CH=O)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=14.3 (CH_3); 62.1, 65.5 (CH_2); 116.4 ($CH_{arom.}$); 123.8, 139.2, 160.9 ($C_{arom.}$); 167.3 (C=O); 187.8 (CH=O)。

实施例 A6

制备(3,5-二氯-4-甲酰基苯氧基)乙腈 (A6)

类似于实施例 A4 描述的反应，但是与溴代乙腈反应，得到 87% A6。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=4.87 (s, 2 H, CH_2); 7.02 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.42 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=53.7 (CH_2); 113.7 (CN); 116.4 ($CH_{arom.}$); 125.1, 139.3, 159.1 ($C_{arom.}$); 187.5 (CH=O)

实施例 A7

制备二甲基 (3,5-二氯-4-甲酰基苯氧基甲基)氧化膦 (A7)

向 191 mg (1.00 毫摩尔) A1 在 4 ml 无水二甲基甲酰胺的溶液中加入 139 mg (1.1 毫摩尔) 氯甲基二甲基氧化膦和 194 mg (1.4 毫摩尔)碳酸钾。

在微波反应器中加热混合物至 200℃ 10 分钟。除去溶剂且通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇 95:5)纯化后，得到 149 mg (53%) A7，其为无色固体，熔点：136-139℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.52 (d, 13.5 Hz, 6 H, PCH_3); 4.53 (d, 6.6 Hz, 2H, PCH_2); 7.36 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.29 (s, 1 H, CH=O)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=14.0 (d, 69.0 Hz, PCH_3); 67.3 (d, 78.7 Hz, PCH_2); 116.5 ($CH_{arom.}$); 122.9, 137.4 ($C_{arom.}$); 162.1 (d, 10.3 Hz, $C_{arom.}$); 187.6 (CH=O)。

^{31}P-NMR (101.3 MHz, DMSO-D_6): δ=39.2 (C_3P-O)。

实施例 A8

制备(rac)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8)

向 6.64 g (35.0 毫摩尔) A1、10.03 g (38.0 毫摩尔) 三苯膦和 5.06 g (38.0 毫摩尔) (rac)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-甲醇在 100 ml 无水四氢呋喃的溶液中，加入 6.48 g (37.0 毫摩尔)偶氮二羧酸二乙酯在 20 ml 无水四氢呋喃中的溶液。除去溶剂后，硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯 4:1)纯化，得到 6.12 g (57%) A8，其为无色油在冰上放置后固化。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.41 (s, 3 H, CH_3); 1.46 (s, 3 H, CH_3); 3.75-4.61 (m, 5 H, CHOR und CH_2OR); 6.95 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.41 (s, 1 H, CH=O)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=25.3, 26.8 (CH_3); 66.4, 69.6, 73.6 (CH, CH_2); 110.3 (C); 116.3 ($CH_{arom.}$); 123.4, 139.2, 161.8 ($C_{arom.}$); 187.8 (CH=O)。

制备(R)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8.1)

类似于实施例 A8 描述的反应，但是从(R)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-甲醇开始，以 63%的产率得到 A8.1。

制备(S)-2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯甲醛 (A8.2)

类似于实施例 A8 描述的反应，但是从(S)-2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-甲醇开始，以 55%的产率得到 A8.2。

实施例 A9

制备 2,6-二氯-4-甲硫基苯甲醛 (A9)

制备 2,6-二氯-4-硫代甲基苄腈(A9.1)

在-78℃下，将 7.1 g (101 毫摩尔) 硫代甲酸钠加入到 20.0 g (93 毫摩尔) 2,6-二氯-4-硝基苄腈(Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 2nd, Tahoori, A. (Ed.) 1972, 5, 125-139)在 250 ml 无水 2-丁酮的溶液中。使搅拌的悬浮液升温至室温过夜。在真空下除去所有的挥发成分，加入水(200 ml)，用 CH_2Cl_2 (每次 100 ml)萃取混合物三次。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机层，在减压下浓缩至 1/3。12.0 g (59%) A9.1 在-78℃下放置过夜后沉淀，未经过进一步纯化使用。通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 9:1)分析纯化的样品。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.52 (s, 3 H, SCH_3); 7.18 (s, 2 H, $CH_{arom.}$)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=14.9 (SCH_3); 109.5 ($C_{arom.}$); 113.8 (CN); 124.0 ($CH_{arom.}$); 138.4, 149.0 ($C_{arom.}$)

制备 2,6-二氯-4-硫代甲基苯甲醛 (A9)

将 11.82 g (54 毫摩尔) A9.1 在 65 ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液冷却至-3℃，保持温度低于 1℃下缓慢加入 9.24 g (65 毫摩尔) 二异丁基氢化铝在 65 ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液。在 0℃下搅拌 30 分钟后，使反应升温至室温，再搅拌 75 分钟。将反应混合物倒入冰(250 g)和 HCl (300 ml, 1:1)的混合物中，剧烈搅拌 1 小时。进行相分离，水层用 CH_2Cl_2 (每次 200 ml)萃取两次。用 5% $NaHCO_3$ (每次250 ml)洗涤合并的有机层两次，用饱和NaCl (250 ml)洗涤一次，通过 Na_2SO_4 干燥，蒸发至干燥。硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化回收 10.7 g (48 毫摩尔) A9，其为浅黄色固体，熔点：87.5-89.5℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.53 (s, 3 H, SCH_3); 7.16 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.43 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=14.8 (SCH_3); 125.6 ($CH_{arom.}$); 125.7, 137.8, 148.4 ($C_{arom.}$); 188.0 (CH=O)

实施例 A10

2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯甲醛 (A10)

向 100 mg (0.452 毫摩尔) A9 在 6 ml 二氯甲烷和 4 ml 乙酸乙酯中-40℃的溶液中，在 5 分钟内加入 142 mg (0.452 毫摩尔) 3-氯过氧苯甲酸 (55%) 在 4 ml 乙酸乙酯中的溶液。在-40℃搅拌 2 小时后，将混合物升温至室温，然后加入水和乙酸乙酯。用 0.1 M NaOH 洗涤有机层两次，通过硫酸钠干燥，并在真空下除去溶剂。通过硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯 1:1)纯化剩余物，得到 35 mg (33%) A10, 熔点： 100-102℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.82(s, 3H, CH_3), 7.65(s, 2H, 3-H/5-H), 10.50(s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=43.7 (CH_3), 124.5 (C-3/C-5), 132.1 (C-1), 137.7 (C-2/C-6), 152.5 (C-4), 187.9 (CHO)。

实施例 A11

2,6-二氯-4-甲磺酰基苯甲醛 (A11)

实施例 A10 的色谱分离得到另外 20 mg (17%) A11, 熔点： 125-128℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=3.14 (s, 3H, CH_3), 7.94 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.50(s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=44.6 (CH_3), 128.6 (C-3/C-5), 135.1 (C-1), 137.9 (C-2/C-6), 145.2 (C-4), 187.9 (CHO)。

实施例 A12

2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯甲醛 (A12)

向 3.00 g (15.7 毫摩尔) A1 和 1.4 ml (19.7 毫摩尔) 2-溴乙烷在 50 ml 无水二甲基甲酰胺的溶液中加入 3.06 g (22.1 毫摩尔)碳酸钾，将混合物加热至 80℃ 2 小时。每 30 分钟，加入 0.2 ml 2-溴乙烷，直到通过 TLC (己烷/乙酸乙酯 1:1)观察不到 A1。在真空下除去溶剂，在乙酸乙酯和水之间分配剩余物。通过硫酸钠干燥有机层，并蒸发至干燥。用乙醚处理剩余物，

过滤得到 3.03 g (82%) A12, 熔点： 83-85℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=4.02(t, 2H, 2'-H), 4.13(t, 2H, 1'-H), 6.96(s, 2H, 3-H, 5-H), 10.50(s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=60.9 (C-2'), 70.3 (C-1'), 116.2 (C-3,C-5), 123.1 (C-1), 139.1 (C-2,C-6), 161.9 (C-4), 187.7 (CHO)。

实施例 A13

2,6-二氯-4-(2,3-二羟基-1-丙氧基)苯甲醛 (A13)

类似于实施例 A12 中描述的反应，但是与 3-溴-丙烷-1,2-二醇和氢化钠反应，通过制备级 HPLC 在 RP 18 (甲醇-水-梯度)上纯化，得到 25% A13, 熔点： 52-55℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.5-2.8 (br, 2H, OH), 3.75 (mc, 1H, 3'-H), 3.88 (mc, 1H, 3'-H), 4.11 (mc, 1H, 2'-H), 4.11 (s, 2H, 1'-H), 7.92 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.40 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=63.6 (C-3'), 70.26 (C-1'), 70.34 (C-2'), 116.6 (C-3/C-5), 123.7 (C-1), 139.5 (C-2/C-6), 162.0 (C-4), 188.1 (CHO)。

实施例 A14

3,5-二氯-4-甲酰基苯基三氟甲烷磺酸盐 (A14)

将 500 mg (2.62 毫摩尔) A1 在 4.0 ml 无水吡啶中的溶液冷却至 0℃，加入 812 mg (2.88 毫摩尔) 三氟甲烷磺酸盐脱水物，在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰和 8 ml 6 M HCl 的混合物中，用乙酸乙酯萃取。通过硫酸钠干燥有机层，蒸发至干燥，并通过硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯 5:1)纯化剩余物，得到 680 mg (80%) A14，其为无色油。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=7.40 (s, 2H, 2-H/6-H), 10.47 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=121.1 (q, CF3), 123.3 (C-2/C-6), 130.9 (C-4), 138.7 (C-3/C-5), 151.0 (C-1), 187.4 (CHO)。

实施例 A15

制备 3,5-二氯-4-甲酰基苄氧基乙酸乙酯(A15)

在氮气氛下，将 500 mg (2.4 毫摩尔) A3 在 5 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液在冰浴中冷却，加入 73 mg (3.0 毫摩尔) 氢化钠，搅拌混合物 10 分钟。加入 410 mg (2.6 毫摩尔) 溴代乙酸乙酯后，将混合物加热到 110 ℃ 8 小时。在真空下除去溶剂，将剩余物置于乙酸乙酯中，用水洗涤。通过硫酸钠干燥有机层，并蒸发至干燥。通过硅胶柱色谱(庚烷/乙酸乙酯 4:1)纯化剩余物，得到 40 mg (6%) A15。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ=1.24 (t, 6 Hz, 3 H, CH_3); 4.11 (s, 2 H, CH_2); 4.19 (q, 6 Hz, 2 H, CH_2); 4.60 (s, 2 H, CH_2); 6.96 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.42 (CH=O)

^{13}C-NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ=12.7 (CH_3); 60.5 (CH_2), 66.9 (CH_2); 70.2 (CH_2); 126.5 (C-2/C-6); 128.3 (C-4); 136.1 (C-3/C-5); 143.4 (C-1); 168.7 (COOR), 187.4 (CH=O)

实施例 A16

制备 2,6-二氯-4-溴甲基苯甲醛 (A16)

将 21.0 mg (0.8 毫摩尔)三溴化磷加入到搅拌中的 480 mg (2.3 毫摩尔) A3 在 20 ml 无水四氢呋喃的溶液中，在室温下搅拌溶液 3 小时。水解(15 ml)后，进行相分离，有机层用饱和 NaCl (10 ml)洗涤，硫酸镁干燥。通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化得到 236 mg (0.9 毫摩尔) A16。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=4.38 (s, 2 H, CH_2Br); 7.42 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.46 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=29.9 (CH_2Br); 130.0 ($C_{arom.}$); 130.2 ($C_{arom.}H$); 137.3, 144.1 ($C_{arom.}$); 188.3 (CH=O)

实施例 A17

制备 2,6-二氯-4-氯甲基苯甲醛 (A17)

将 289 mg (2.5 毫摩尔) 甲磺酰氯加入到搅拌中的 470 mg (2.3 毫摩尔) A3 和 255 mg (2.5 毫摩尔) 三乙胺在 20 ml 无水二氯甲烷的溶液中，在室温下搅拌溶液过夜。水解(15 ml)后，进行相分离，有机层用饱和 NaCl (10

ml)洗涤，硫酸镁干燥。通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化得到236 mg (0.9 毫摩尔) A17。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=4.52 (s, 2 H, CH_2Cl); 7.42 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.46 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=43.8 (CH_2Cl); 129.6 ($C_{arom.}H$); 130.0, 137.3, 143.7 ($C_{arom.}$); 188.3 (CH=O)

实施例 A18

制备 2,6-二氯-4-对-甲苯磺酰氧基苯甲醛(A18)

在 0-5℃下，将 488 mg (2.56 毫摩尔)对-甲苯磺酰氯在 5 ml 溶剂中的溶液加入到 500 mg (2.44 毫摩尔) A3 和 617 mg 三乙胺在 20 ml 无水二氯甲烷的溶液中，在 1 小时内升温至室温。用水洗涤有机层几次，通过硫酸镁干燥，并蒸发至干燥。硅胶层析(庚烷/乙酸乙酯 3:1)剩余物，得到 180 mg (21%) A18, 熔点： 77-80℃。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.48 (s, 3H, CH_3), 5.03 (s, 2H, OCH_2), 7.24 (s, 2H, 3-H/5-H), 7.38 (d, 2H, 2'-H/6'-H), 7.79 (d, 2H, 3'-H/5'-H), 10.42 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=22.1 (CH_3), 69.2 (CH_2), 128.4 (C-2'/C-6'), 129.0 (C-3/C-5), 130.5 (C-3'/C-5'), 130.7, 133.0, 137.5, 140.4, 146.0 ($C_{arom.}$), 188.5 (CHO)。

实施例 A19

制备 N-(3,5-二氯-4-甲酰基)苄基吗啉 (A19)

向 215 mg (0.8 毫摩尔) A16 和 75 mg (0.9 毫摩尔) 吗啉在 5 ml 乙腈的溶液中加入 119 mg (0.9 毫摩尔)碳酸钾，在 80℃下搅拌得到的混合物 4 小时。过滤后，在真空下除去溶剂，通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 4:1)得到 94 mg (0.3 毫摩尔) A19。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.45 (d, 4.6 Hz, 4 H, OCH_2); 3.48 (s, 2 H, NCH2); 3.72 (d, 4.6 Hz, 4 H, NCH_2); 7.39 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.46 (s, 1 H, CH=O)

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=53.7 (OCH2); 62.0, 67.0 (NCH2); 129.0 ($C_{arom.}$); 129.9 ($C_{arom.}H$); 137.1, 145.8 ($C_{arom.}$); 188.7 (CH=O)

实施例 A20

制备 3,5-二氯-4-甲酰基苄基硫代乙酸乙酯(A20)

将 200 mg (0.75 毫摩尔) A16、98 mg (0.97 毫摩尔) 三乙胺和 99 g (0.82 毫摩尔) 硫代乙酸乙酯在 4.0 ml 无水四氢呋喃中的溶液在室温下搅拌 8 小时。在真空下除去溶剂后，在乙酸乙酯和水之间分配剩余物。通过硫酸钠干燥有机层并蒸发至干燥。硅胶层析(庚烷/乙酸乙酯 10:1)剩余物，得到 180 mg (79%) A20。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ=1.31 (t, 6 Hz, 3 H, CH_3); 3.08 (s, 2 H, SCH_2); 3.62 (s, 2 H, Ar-CH_2); 4.25 (q, 6 Hz, 2 H, CH_2); 7.41 (s, 2 H, $CH_{arom.}$); 10.48 (CH=O)

^{13}C-NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ=14.2 (CH_3); 32.3 (CH_2), 35.1 (CH_2); 61.6 (CH_2); 129.4 (C-4); 130.0 (C-2/C-6); 137.1 (C-3/C-5); 144.6 (C-1); 169.8 (COOR), 188.3 (CH=O)

实施例 A21

制备 2,6-二氯-4-(2-羟基乙基-硫代甲基)苯甲醛 (A21)

将 67 mg (0.48 毫摩尔)碳酸钾加入到 100 mg (0.373 毫摩尔) A16 和 32 mg (0.41 毫摩尔) 2-硫代乙醇在 4 ml 无水乙腈的溶液中，在 80℃下搅拌 4 小时。在真空下除去溶剂后，将剩余物在乙酸乙酯和水之间分配。通过硫酸钠干燥有机层并蒸发至干燥。硅胶层析(庚烷/乙酸乙酯 5:1)剩余物，得到 30 mg (30%) A21。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.05 (br, 1H, OH), 2.68 (t, 2H, SCH_2), 3.72 (s, 2H, Ar-CH_2), 3.79 (t, CH_2OH), 7.38 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.47 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=34.5 (SCH_2), 35.0 (Ar-CH_2-S), 60.9 (CH_2OH), 128.9 (C-1), 130.0 (C-3/C-5), 137.2 (C-2/C-6), 145.6 (C-4), 188.4 (CHO)。

实施例 A22

制备 4-(2-吗啉代乙基)-3,5-二氯-4-甲酰基苄基胺 (A22)

类似于实施例 A21 描述的反应，但是与 4-(2-氨基乙基)吗啉反应，用乙酸乙酯洗脱，得到 19% A11。

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ=2.41; 2.52; 2.68; 3.66; 3.74; 7.44 ($CH_{arom.}$); 10.48 (CH=O); (在芳香范围内分辨率差)

^{13}C-NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$) δ=50.8 (CH_2-CH_2); 54.0 (CH_2-N); 56.7 (CH_2-CH_2); 57.9 (Ar-CH_2); 66.8 (CH_2O); 129.1 (C-4); 129.6 (C-2/C-6); 137.0 (C-3/C-5); 146.5 (C-1); 188.3 (CH=O)

实施例 A23

制备 2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)-苯甲醛 (A23)

将 82 mg (3.4 毫摩尔) 氢化钠加入到 500 mg (2.6 毫摩尔) A1 和 342 mg (2.7 毫摩尔) 甲氧基乙氧基甲基氯在 5 ml 无水二甲基甲酰胺的冰冷却的溶液中，在 60℃下搅拌混合物 8 小时。蒸馏溶剂，在氨水和乙酸乙酯之间分配剩余物。通过硫酸钠干燥有机层并蒸发至干燥，得到 370 mg (51%) A23，其未经过进一步纯化使用。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=3.38 (s, 3H, CH_3), 3.52-3.62 (m, 2H, OCH_2), 3.78-3.88 (m, 2H, OCH_2), 5.32 (s, 2H, OCH_2O), 7.09 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.42 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, $CDCl_3$) δ=59.5 (CH_3), 68.8, 71.8 (OCH_2), 93.8 (OCH_2O), 118.0 (C-3/C-5), 124.1 (C-1), 139.2 (C-2/C-6), 160.8 (C-4), 188.1 (CHO)。

实施例 A24

制备 2,6-二氯-4-[2-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-1-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基甲基)-乙氧基]-苯甲醛 (A24)

类似于实施例 A8 描述的反应，但是与 1,3-二-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基)丙-2-醇反应，用庚烷/乙酸乙酯 (5:1)洗脱，得到 86% A24。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=-0.01 (s, 6 H, Si-CH_3), 0.02 (s, 6 H, Si-CH_3), 0.82 (s, 18H, Bu), 3.71-3.89 (m, 4H, CH_2OSi), 4.71-4.79 (m, 1H, CH), 7.22 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.27 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=-5.16, -5.14 ($SiCH_3$), 18.2 ($C(CH_2)_3$), 26.0 ($C(CH_2)_3$), 62.2 (CH_2OSi), 80.4 (OCH), 117.6 (C-3/C-5), 122.6 (C-1), 138.0 (C-2/C-6), 162.6 (C-4), 187.9 (CHO)。

实施例 A25

制备 2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯甲醛 (A25)

在室温下将 200 mg (0.4 毫摩尔) A24 和 1 ml (13 毫摩尔) 三氟乙酸在 1 ml 二氯甲烷中搅拌 2 小时。将混合物蒸发至干燥，通过制备级 HPLC 在 RP 18 (甲醇-水-梯度)上纯化，得到 A25。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=3.44-3.66 (m, 4H, CH_2OH), 4.44-4.56 (m, 1H, CH), 4.90 (t, 2H, OH), 7.23 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.28 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=60.1 (CH_2OH), 81.5 (OCH), 117.1 (C-3/C-5), 122.0 (C-1), 137.4 (C-2/C-6), 162.4 (C-4), 187.5 (CHO)。

实施例 A26

制备 2,6-二氯-4-[3-((叔-丁基二甲基硅烷氧基))-2-(叔-丁基二甲基硅烷氧基甲基)-丙氧基]-苯甲醛 (A26)

将 3.43 g (18 毫摩尔) A1、7.40 g (18 毫摩尔) 甲磺酸 3-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-2-(叔-丁基二甲基硅烷氧基甲基)丙酯 (Kim, H. S., 等, J. Med. Chem. 44 (2001) 3092-3108)、3.72 g (27 毫摩尔)碳酸钾和 41 mg (0.15 毫摩尔) 18-冠醚-6 在 40 ml 40℃的二甲基甲酰胺中搅拌过夜。加入 600 ml 乙酸乙酯和 250 ml NaCl 水溶液。用饱和 NaCl 水溶液 (每次 80 ml)洗涤有机层四次，通过硫酸钠干燥，并蒸发至干燥。硅胶柱层析剩余物(庚烷/乙酸乙酯 10:1)，得到 508 mg (27%) A26。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=0.00 (s, 12 H, Si-CH_3), 0.83 (s, 18H, Bu), 2.00-2.10 (m, 1H, CH), 3.60-3.73 (m, 4H, CH_2OSi), 4.05-4.14 (m, 2H, O-CH_2), 7.19 (s, 2H, 3-H/5-H), 10.26 (s, 1H, CHO)。

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=-5.19, -5.14 ($SiCH_3$), 18.3 ($C(CH_2)_3$), 26.1 ($C(CH_2)_3$), 43.6 (CH), 60.0 (CH_2OSi), 67.0 ($O-CH_2$), 116.6 (C-3/C-5), 122.7 (C-1), 138.0 (C-2/C-6), 162.5 (C-4), 188.0 (CHO)。

实施例 A27

制备 2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯甲醛 (A27)

类似于实施例 A25 中描述的反应，但是从 A26 开始得到 A27。

实施例 A28

2,6-二氯-3-羟基甲基苯甲醛 (A28)

制备 2,4-二氯(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯 (A28.1)

类似于实施例 A3.1 中描述的反应，但是从 2,4-二氯苄基醇开始，以定量产率得到无色油状的题述化合物。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=1.1 (d, 7 Hz, 18 H, CH_3); 1.15-1.29 (m, 3 H, CH); 4.83 (s, 2 H, OCH_2); 7.28 (dd, 8 Hz, 2 Hz, 1 H, C5-H); 7.32 (d, 2 Hz, 1 H, C3-H); 7.59 (d, 8 Hz, 1 H, C6-H)

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=12.4 (CH); 18.4 (CH_3); 62.5 (OCH_2); 127.4, 128.5, 128.9 ($C_{arom.}H$); 132.0, 133.1, 138.1 ($C_{arom.}$)

制备 2,6-二氯-3-(三异丙基甲硅烷氧基甲基)苯甲醛 (A28.2)

类似于实施例 A3.2 中描述的反应，但是从 A28.1 开始，得到无色油状的题述化合物，放置过夜后固化(洗脱液: 异-己烷/乙酸乙酯 20:1)。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=1.03-1.15 (m, 18 H, CH_3); 1.15-1.29 (m, 3 H, CH); 4.88 (s, 2 H, OCH_2); 7.44 (d, 8 Hz, 1 H, C5-H); 7.80 (d, 8 Hz, 1 H, C6-H), 10.50 (s, 1 H, C=O)

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=12.3 (CH); 18.4 (CH_3); 62.3 (OCH_2); 129.8 ($C_{arom.}H$); 130.4 ($C_{arom.}$); 131.6 ($C_{arom.}H$); 133.4, 135.0, 140.3 ($C_{arom.}$); 189.5 (C=O)

制备 2,6-二氯-3-羟基甲基苯甲醛 (A28)

将 3.3 g (9.1 毫摩尔) A28.2 溶解于无水四氢呋喃(80 ml)中，在室温下加入正-Bu_4NF (10.0 ml, 1 M 在 THF 中, 10.0 毫摩尔)溶液，搅拌 15 分钟。在真空下浓缩后，通过硅胶柱色谱(异-己烷/乙酸乙酯 2:1)分离 600.0 mg (32%), A28，其为无色固体, 熔点： 93-95℃。

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ=4.82 (s, 2 H, OCH_2); 7.41 (d, 8 Hz, 1 H, C5-H); 7.67 (d, 8 Hz, 1 H, C6-H), 10.48 (s, 1 H, C=O)

^{13}C-NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$) δ=61.7 (OCH_2); 129.5 ($C_{arom.}H$); 130.5 ($C_{arom.}$); 132.1($C_{arom.}H$); 134.2, 135.2, 139.1 ($C_{arom.}$); 189.2 (C=O)

B 合成“Weinreb”-型酰胺

实施例 B1

3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B1)

在 30 分钟内，将 100.0 g (0.447 摩尔) 3-溴苯甲酰氯加入到 48.9 g (0.491 摩尔) N,O-二甲基羟基胺盐酸盐和 140.0 ml (1.00 摩尔) 三乙胺在 650 ml 无水二氯甲烷的冰冷却的溶液中。再搅拌 30 分钟后，加入 370 ml 水，通过硫酸钠干燥有机层。在真空下分级蒸馏，得到 101.4 g (93%) B1, 沸点：114-129℃/0.07 毫巴, 其为无色油。

MS: 246 (API+)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)： δ=3.35 (s, 3H, NCH_3), 3.56 (s, 3H, OCH_3), 7.27 (t, 1H, 5-H), 7.58 (m, 1H, 4-H), 7.60 (m, 1H, 6-H), 7.82 (t, 1H, 2-H)。

实施例 B2

3-碘-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B2)

类似于实施例 B1 中描述的反应，但是从 3-碘代苯甲酰氯开始，得到 B2。

MS: 292 (API+)

实施例 B3

3-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B3)

类似于实施例 B1 中描述的反应，但是从 3-氯代苯甲酰氯开始，得到

B3。

MS: 200 (API+)

实施例 B4

3-苄氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B4)

在 10℃下，向 136.8 g (0.60 摩尔) 3-苄氧基苯甲酸在 1200 ml 二氯甲烷的悬浮液中加入 60.6 g (0.6 摩尔) 三乙胺。保持温度在 10℃至 15℃下，在 15 分钟内加入 64.8 g (0.60 摩尔)氯代甲酸乙酯在 100 ml 二氯甲烷中的溶液。搅拌 40 分钟后，加入 58.2 g (0.60 摩尔) N,O-二甲基羟基胺盐酸盐，在 10℃至 15℃下，在 20 分钟内加入 60.6 g (0.60 摩尔) 三乙胺溶液以实施例 B1 描述的相同方式进一步加工。产率: 131.9 g (81%) B4。

MS: 273 (API+)

实施例 B5

3-羟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B5)

向 100 g (0.37 摩尔) B4 在 750 ml 四氢呋喃的溶液中加入 10 g Pd/C (10%)，在大气压下氢化混合物 2 小时。过滤催化剂，蒸发滤液得到 66.0 g B5 (98%)。

MS: 182 (API+), 180 (API-)

实施例 B6

3-甲氧基甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B6)

将 69.0 g (380 毫摩尔) B5 溶解于 500 ml 无水二甲基甲酰胺中，冷却至 0℃，加入 11.5 g (480 毫摩尔) 氢化钠，使混合物搅拌 10 分钟。在该温度下 30 分钟内加入 31.2 ml (418 毫摩尔) (氯甲基)甲基醚在 100 ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液。在室温下搅拌过夜，蒸去溶剂，将剩余物在 400 ml 二氯甲烷和 100 ml 水之间分配，用 50 ml 碳酸氢钠水溶液洗涤有机层，用水 (每次 80 ml)洗涤两次，最后通过硫酸钠干燥。在真空下除去溶剂后，得到 73.5 g (87%)无色油状 B6，其不经过进一步纯化使用。

MS: 226 (API+)

实施例 B7

3-(4'-氰基苄氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B7)

类似于实施例 B6 中描述的反应，但是从 4-氰基苄基溴开始，得到 B7。

MS: 297 (API+)

实施例 B8

3-(4'-氯苄氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B8)

将 1.81 g (10.0 毫摩尔) B5、1.57 g (11.0 毫摩尔) 4-氯苯甲醇和 3.03 g (15.0 毫摩尔)三丁基膦溶解于 100 ml 四氢呋喃中，在 10℃下加入 3.78 g (15.0 毫摩尔)偶氮二羧基哌啶。在室温下搅拌混合物过夜。除去沉淀物后，蒸发母液至干燥，将剩余物置于乙酸乙酯中。过滤且碳酸氢钠水溶液、2 N HCl 和水洗涤有机相后，通过硫酸钠干燥有机相，在真空下除去溶剂。硅胶层析(正-庚烷/乙酸乙酯 2:1)剩余物，得到 2.8 g (90%) B8。

MS: 306 (API+)

实施例 B9

3-(4'-甲氧基苄氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B9)

类似于实施例 B8 中描述的反应，但是从 4-甲氧基苯甲醇开始，得到 B9。

MS: 302 (API+)

实施例 B10

3-(烯丙氧基)-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B10)

向 10.8 g (59.6 毫摩尔) B5 和 5.42 ml (71.5 毫摩尔) 烯丙基溴在 300 ml 2-丁酮中的溶液中加入 41.1 g (298 毫摩尔)碳酸钾。在 60℃下搅拌 15 小时后，蒸去溶剂，在乙酸乙酯和水之间分配剩余物。通过硫酸钠干燥有机层并在真空下除去溶剂。产率: 12.1 g (92%) B10，其为微黄色油，其不经过进一步纯化使用。

MS: 222 (API+)

实施例 B11

4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B11)

类似于实施例 B1 中描述的反应，但是从 4-氯苯甲酰氯开始，得到 B11。

MS: 200 (API+)

实施例 B12

4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B11)

类似于实施例 B1 中描述的反应，但是从 4-氟苯甲酰氯开始，得到 B12。

MS: 184 (API+)

实施例 B13

4-氯-3-甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B13)

类似于实施例B1中描述的反应，但是从4-氯-3-甲氧基苯甲酰氯开始，得到B13。

MS: 230 (API+)

实施例 B14

3-苄氧基-4-氟-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B14)

类似于实施例B4中描述的反应，但是从3-苄氧基-4-氟苯甲酸开始，得到B14。

MS: 290 (API+)

实施例 B15

3-苄氧基-4-甲基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B15)

类似于实施例B4中描述的反应，但是从3-苄氧基-4-甲氧基苯甲酸开始，得到B15。

MS: 286 (API+)

实施例 B16

3-甲硫基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (B16)

类似于实施例 B4 中描述的反应，但是从 3-甲硫基苯甲酸开始，得到 B16。

MS: 212 (API+)

C 合成“乙酮类”

实施例 C1

1-(3-溴苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C1)

将 19.8 ml (140 毫摩尔) 二异丙基胺溶解于 250 ml 无水四氢呋喃中，冷却至-75℃，在 20 分钟内加入 87.6 ml 正-丁基锂 (1.6 M 在己烷中, 140 毫摩尔)的溶液。在-75℃搅拌 15 分钟后，在-75℃30 分钟内加入 13.1 g (93 毫摩尔) 2-甲硫基-4-甲基嘧啶在 80 ml 无水四氢呋喃中的溶液，再搅拌混合物 15 分钟。然后在-75℃30 分钟内加入 25.1 g (103 毫摩尔) B1 的溶液。使混合物升温至室温，倒入 600 ml 乙酸乙酯/水 (1:1)中。用 50 ml 乙酸乙酯萃取水层，通过硫酸钠干燥合并的有机层。在真空下除去溶剂后，得到 23.3 g (77%) C1, 熔点： 98-101℃。

MS: M=325 (ESI+), M=323 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) “烯醇(enole)” (75%) δ=2.62 (s, 3H, SCH_3), 5.97 (s, 1H, CH=C), 6.66 (s, 1H, 5-H-嘧啶), 8.34 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 14.7 (s, 1H, OH)。

“酮” (25%)δ=2.52 (s, 3H, SCH_3), 4.35 (s, 2H, CH_2), 6.97 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.46 (d, 1H, 6-H-嘧啶)。

实施例 C2

1-(3-碘苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C2)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B2 开始，得到 C2。

MS: 371 (API+)

实施例 C3

1-(3-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C3)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B3 开始，得到 C3。

MS: 279 (API+)

实施例 C4

1-(3-苄氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C4)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B4 开始，得到 C4。

MS: 351 (API+)

实施例 C5

1-(3-羟基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C5)

实施例 C6

1-(3-甲氧基甲氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C6)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B6 开始，得到 C6。

MS: 305 (API+)

实施例 C7

1-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C7)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B7 开始，得到 C7。

MS: 376 (API+)

实施例 C8

1-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C8)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B8 开始，得到 C8。

MS: 385 (API+)

实施例 C9

1-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C9)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B9 开始，得到 C9。

MS: 381 (API+)

实施例 C10

1-(3-烯丙氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C10)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B10 开始，得到 C10。

MS: 301 (API+)

实施例 C11

1-(4-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C11)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B11 开始，得到 C11。

MS: 279 (API+)

实施例 C12

1-(4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C12)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B12 开始，得到 C12。

MS: 263 (API+)

实施例 C13

1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C13)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B13 开始，得到 C13。

MS: 309 (API+)

实施例 C14

1-(3-苄氧基-4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C14)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B14 开始，得到 C14。

MS: 369 (API+)

实施例 C15

1-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C15)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B15 开始，得到 C15。

MS: 365 (API+)

实施例 C16

1-(3-甲硫基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C16)

类似于实施例 C1 中描述的反应，但是从 B16 开始，得到 C16。

MS: 291 (API+)

实施例 C17

1-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-乙酮 (C17)

向 16.3 g (44.0 毫摩尔) C2 在 260 ml 无水 THF 的溶液中，在 10℃、氮气氛下加入 1.5 g (2.2 毫摩尔) 二-(三苯膦)氯化钯(II), 900 mg (4.7 毫摩尔) 碘化酮(I), 12 ml (85 毫摩尔) 三甲基甲硅烷基乙炔和 30 ml 二异丙基胺，搅拌混合物，接着升温至室温。在室温下搅拌过夜后，加入 260 ml 水，用乙醚萃取混合物两次。分离有机层，干燥并蒸发至干燥。硅胶柱层析(异-己烷/乙酸乙酯 3:1)剩余物，得到 12.5 g (83%) C17。

MS: 341 (API+)

D 合成"酮肟"

实施例 D1

1-(3-溴苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D1)

将 12.75 g (39.5 毫摩尔) C1 溶解于 173 ml glacial acid、136 ml 四氢呋喃和 17 ml 水的混合物中。冷却至 5℃后，保持温度在 5℃至 10℃间加入 3.24 g (47.0 毫摩尔)亚硝酸钠在 25 ml 水中的溶液。除去冷却，在室温下搅拌混合物 6 小时。在真空下除去溶剂后，加入 320 ml 水和 320 ml 乙酸乙酯。用 3 N NaOH 调节 pH 至 8。进行相分离，用 50 ml 乙酸乙酯萃取水层。通过硫酸钠干燥合并的有机层，在真空下除去溶剂。用二乙醚处理剩余物，过滤并干燥。产率: 8.33 g (60%) D1, 熔点： 156-158℃。

MS: M=352 (ESI+), M=340 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, D_6-DMSO): δ=2.20 (s, 3H, SCH_3), 7.54 (t, 1H, 5-H-BrPh), 7.66 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.81(m, 1H), 7.92 (m, 2H), 8.70 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 12.9 (s, 1H, OH)。

实施例 D2

1-(3-碘苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D2)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C2 开始，以 88%的产率得到 D2。

MS: 400 (API+), 398 (API-)

实施例 D3

1-(3-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D3)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C3 开始，以 76%的产率得到 D3。

MS: 308 (API+)

实施例 D4

1-(3-苄氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D4)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C4 开始，以 86%的产率得到 D4。

MS: M=380 (API+), M=378 (API-)。

实施例 D5

1-(3-羟基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D5)

将 334 mg (1.0 毫摩尔) D6 溶解于 20 ml 甲醇中，加入 200μl 37% HCl，在室温下搅拌混合物过夜。除去溶剂后，应用庚烷-乙酸乙酯梯度洗脱的硅胶柱色谱回收 190 mg (65%) D5，其为白色固体。

MS: 290 (API+), 288 (API-)

^{1}H-NMR (400 MHz, D_6-DMSO): δ=2.22 (s, 3H, SCH_3), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.37 (t, 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, 5.1

Hz, 1H, 5-H-嘧啶), 8.70 (d, 5.1 Hz, 1H, 6-H-嘧啶), 9.91 (s, 1H, OH), 12.73 (s, 1H, OH)。

^{13}C-NMR (101 MHz, D_6-DMSO): δ=13.6 (SCH_3), 111.6, 114.7, 119.9, 121.9, 130.7, 136.4, 154.2, 158.2, 158.8, 159.4, 171.8, 193.5

实施例 D6

1-(3-甲氧基甲氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D6)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C6 开始，以 79%的产率得到 D6。

MS: 334 (API+), 332 (API-)

实施例 D7

1-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D7)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C7 开始，以 72%的产率得到 D7。

MS: 405 (API+)

实施例 D8

1-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D8)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C8 开始，以 66%的产率得到 D8。

MS: M=414 (API+), 412 (API-)

实施例 D9

1-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基-乙酮(D9)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C9 开始，以 74%的产率得到 D9。

MS: 410 (API+)

实施例 D10

1-(3-烯丙氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D10)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C10 开始，以 84%的产率得到 D10。

MS: 330 (API+), 328 (API-)

实施例 D11

1-(4-氯苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D11)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C11 开始，以 85%的产率得到 D11。

MS: 308 (API+), 306 (API-)

实施例 D12

1-(4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D12)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C12 开始，以 72%的产率得到 D12。

MS: 292 (API+), 290 (API-)

实施例 D13

1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D13)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C13 开始，以 98%的产率得到 D13。

MS: 338 (API+), 336 (API-)

实施例 D14

1-(3-苄氧基-4-氟苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D14)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C14 开始，以 74%的产率得到 D14。

MS: 398 (API+), 396 (API-)

实施例 D15

1-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D15)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C15 开始，以 79%的产率得到 D15。

MS: 394 (API+), 392 (API-)

实施例 D16

1-(3-甲硫基苯基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D16)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C16 开始，以 71%的产率得到 D16。

MS: 320 (API+), 318 (API-)

实施例 D17

1-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-2-羟基亚氨基乙酮(D17)

类似于实施例 D1 中描述的反应，但是从 C17 开始，以 54%的产率得到 D17，熔点： 140-145℃。

MS: 370 (API+), 368 (API-)

E 合成“2,6-二氯苯基-N-羟基咪唑”

实施例 E1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E1.1)

将 27.9 g (79.3 毫摩尔) D1、14.6 g (83.2 毫摩尔) 2,6-二氯苯甲醛和 61.0 g (793 毫摩尔)乙酸铵溶解于 550 ml glacial acid 中，在 100℃搅拌 150 分钟。在真空下蒸去 glacial acid，用乙酸乙酯/水处理剩余物，用浓氨水调节至 pH 8。过滤沉淀物，用乙酸乙酯洗涤，干燥得到 24.8 g (62%) E1，熔点：251-253℃。用乙酸乙酯萃取水层，通过硫酸钠干燥合并的有机层。在真空下除去溶剂后，用二乙醚处理，得到 8.9 g (22%) E1.1。

MS: M=509 (API+), 507 (API-)

实施例 E1.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E1.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 A1 开始，以 85%的产率得到 E1.2。

MS: M=525 (API+), 523 (API-)

实施例 E1.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E1.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 A3 开始，以 99%的产率得到 E1.3。

MS: M=539 (API+), 537 (API-)

实施例 E1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E1.4)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 A23 开始，以 72%的产率得到 E1.4。

MS: M=613 (API+), 611 (API-)

实施例 E2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E2.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D2 开始，以 76%的产率得到 E2.1。

MS: M=555 (API+), 553 (API-)

实施例 E2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E2.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D2 和 A1 开始，以 99%的产率得到 E2.2。

MS: M=571 (API+), 569 (API-)

实施例 E2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E2.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D2 和 A3 开始，以 99%的产率得到 E2.3。

MS: M=585 (API+), 583 (API-)

实施例 E3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E3.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D3 开始，以 85%的产率得到 E3.1。

MS: M=465 (API+),463 (API-)

实施例 E3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E3.2)

实施例 E3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E3.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D3 和 A3 开始，以 67%的产率得到 E3.3。

MS: M=495 (API+), 493 (API-)

实施例 E4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑

(E4.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 开始，以 63%的产率得到 E4.1。

MS: M=535 (API+), 533 (API-)

实施例 E4.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A1 开始，以 82%的产率得到 E4.2。

MS: M=551 (API+), 549 (API-)

实施例 E4.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A3 开始，以 74%的产率得到 E4.3。

MS: M=563 (API-)

实施例 E4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.4)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A4 开始，以 72%的产率得到 E4.4。

MS: M=623 (API+), 621 (API-)

实施例 E4.5

2-(2,6-二氯-4-[乙氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.5)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A5 开始，以 73%的

产率得到 E4.5。

MS: M=635 (API-)

实施例 E4.6

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.6)

实施例 E4.6.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.6.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A8.1 开始，以 38% 的产率得到 E4.6.1。

MS: M=665 (API+), 663 (API-)

实施例 E4.6.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.6.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A8.2 开始，以 41% 的产率得到 E4.6.2。

MS: M=665 (API+), 663 (API-)

实施例 E4.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.7)

实施例 E4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.7.1)

从实施例 E4.6.2 以 42%的产率分离作为副产物的 E4.7.1 (在 glacial acid 中缩酮的部分去保护)。

MS: M=625 (API+), 623 (API-)

实施例 E4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.7.2)

从实施例 E4.6.1 以 37%的产率分离作为副产物的 E4.7.2 (在 glacial acid 中缩酮的部分去保护)。

MS: M=625 (API+), 623 (API-)

实施例 E4.8

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑(E4.8)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A7 开始，以 79%的产率得到 E4.8。

MS: M=641 (API+), 639 (API-)

实施例 E4.9

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.9)

实施例 E4.10

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.10)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A10 开始，以 54%的产率得到 E4.10。

MS: M=599 (API+), 597 (API-)

实施例 E4.11

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.11)

实施例 E4.12

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.12)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D4 和 A6 开始，以 68%的产率得到 E4.12。

MS: M=590 (API+), 588 (API-)

实施例 E4.13

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.13)

实施例 E4.14

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.14)

实施例 E4.15

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.15)

实施例 E4.16

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.16)

实施例 E4.17

2-(2,6-二氯-4-[2-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-1-(叔-丁基二甲基硅烷氧基甲基)-乙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.17)

类似于实施例E1.1中描述的反应，但是从D4和A24开始，得到E4.17，其未经过进一步纯化使用。

MS: M=853 (API+)

实施例 E4.18

2-(2,6-二氯-4-[3-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-2-(叔-丁基二甲基硅烷基-氧基甲基)-丙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E4.18)

实施例 E5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E5.1)

实施例 E5.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E5.2)

实施例 E5.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E5.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D5 和 A3 开始，以 76%的产率得到 E5.3。

MS: M=475 (API+), 473 (API-)

实施例 E6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 开始，以 99%的产率得到 E6.1。

MS: M=487 (API-)

实施例 E6.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 和 A1 开始，以 99%的产率得到 E6.2。

MS: M=505 (API+), 503 (API-)

实施例 E6.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 和 A3 开始，以 99%的产率得到 E6.3。

MS: M=519 (API+), 517 (API-)

实施例 E6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.4)

实施例 E6.5

2-(2,6-二氯-4-[乙氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.5)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 和 A5 开始，以 71%的产率得到 E6.5。

MS: M=591 (API+), 589 (API-)

实施例 E6.6

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基-苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.6)

实施例 E6.6.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧

基-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.6.1)

实施例 E6.6.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.6.2)

实施例 E6.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.7)

实施例 E6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.7)

实施例 E6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.7)

实施例 E6.8

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.8)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 和 A7 开始，以 86%的产率得到 E6.8。

MS: M=595 (API+), 593 (API-)

实施例 E6.9

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E6.9)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D6 和 A10 开始，以 73%的产率得到 E6.9。

MS: M=551 (API+), 549 (API-)

实施例 E7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E7.1)

实施例 E7.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E7.2)

实施例 E7.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E7.3)

实施例 E7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E7.4)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D7 和 A12 开始，以 84%的产率得到 E7.4。

MS: M=620 (API+), 618 (API-)

实施例 E8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E8.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D8 开始，以 99%的产率得到 E8.1。

MS: M=571 (API+), 569 (API-)

实施例 E8.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-

基)-N-羟基-咪唑 (E8.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D8 和 A1 开始，以 99%的产率得到 E8.2。

MS: M=587 (API+), 585 (API-)

实施例 E8.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E8.3)

实施例 E9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E9.1)

实施例 E9.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E9.2)

实施例 E9.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E9.3)

实施例 E10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E10.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D10 开始，以 94%的产率得到 E10.1。

MS: M=485 (API+), 483 (API-)

实施例 E10.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟

基-咪唑 (E10.2)

实施例 E10.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E10.3)

实施例 E11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E11.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D11 开始，以 96%的产率得到 E11.1。

MS: M=465 (API+), 463 (API-)

实施例 E11.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E11.2)

实施例 E11.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E11.3)

实施例 E12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E12.1)

实施例 E12.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E12.2)

实施例 E12.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E12.3)

实施例 E13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E13.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D13 开始，以 88%的产率得到 E13.1。

MS: M=495 (API+), 493 (API-)

实施例 E13.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E13.2)

实施例 E13.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E13.3)

实施例 E14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E14.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D14 开始，以 93%的产率得到 E14.1。

MS: M=553 (API+), 551 (API-)

实施例 E14.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E14.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D14 和 A1 开始，以 95%的产率得到 E14.2。

MS: M=569 (API+), 567 (API-)

实施例 E14.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E14.3)

类似于实施例E1.1中描述的反应,但是从D14和A3开始,得到E14.3。

MS: M=583 (API+), 581 (API-)

实施例 E15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E15.1)

实施例 E15.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E15.2)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D15 和 A1 开始，以 89% 的产率得到 E15.2。

MS: M=565 (API+), 563(API-)

实施例 E15.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E15.3)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D15 和 A3 开始，以 99% 的产率得到 E15.3。

MS: M=579 (API+), 577 (API-)

实施例 E16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E16.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D16 开始，以 87%的产率

得到 E16.1。

MS: M=475 (API+), 473 (API-)

实施例 E16.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E16.2)

实施例 E16.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E16.3)

实施例 E17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E17.1)

类似于实施例 E1.1 中描述的反应，但是从 D17 开始，以 61%的产率得到 E17.1。

MS: M=525 (API+), 523 (API-)

实施例 E17.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E17.2)

实施例 E17.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-三甲基甲硅烷基乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (E17.3)

F 合成“2,6-二氯苯基-N-H 咪唑”

实施例 F1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.1)

将 78.1 g (130 毫摩尔) E1.1、59.8 g (391 毫摩尔)溴代乙酸甲酯和 181.6

ml (1.3 摩尔) 三乙胺溶解于 3.35 升甲醇中，在 60℃搅拌过夜。在真空下除去溶剂后，在乙酸乙酯/水之间分配剩余物。通过硫酸钠干燥有机层，蒸发至干燥，用二异丙基醚处理剩余物，过滤并干燥。产率: 44.1 g (69%) F1, 熔点： 183-186℃。

MS: M=493 (ESI+), M=491 (ESI-)

^{1}H-NMR (250 MHz, D_6-DMSO): δ=2.18 (s, 3H, SCH_3), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.5-7.8 (m, 5H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, 2-H-BrPh), 8.56 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 13.4 (s, 1H, OH)。

实施例 F1.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.2)

在 100℃下，将 1.34 g (3.0 毫摩尔) E1.2 和 6.71 ml (38.0 毫摩尔) 亚磷酸三乙酯在 57 ml 无水二甲基甲酰胺中搅拌 2 小时。在真空下除去所有挥发物后，硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 20:1)剩余物，以 70%的产率回收F1.2。

MS: M=509 (API+), 507 (API-)

实施例 F1.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E1.3 开始，以 74%的产率得到 F1.3。

MS: M=523 (API+), 521 (API-)

实施例 F1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F1.4)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E1.4 开始，以 99%的产率得到 F1.4。

MS: M=597 (API+), 595 (API-)

实施例 F2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.1)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E2.1 开始，以 99%的产率得到 F2.1。

MS: M=539 (API+), 537 (API-)

实施例 F2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E2.2 开始，以 58%的产率得到 F2.2。

MS: M=555 (API+), 553 (API-)

实施例 F2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F2.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E2.3 开始，以 56%的产率得到 F2.3。

MS: M=569 (API+), 567 (API-)

实施例 F3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.1)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E3.1 开始，以 64%的产率得到 F3.1。

MS: M=449 (API+), 447 (API-)

实施例 F3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.2)

实施例 F3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F3.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E3.3 开始，以 98%的产率得到 F3.3。

MS: M=479 (API+), 477 (API-)

实施例 F4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E4.1 开始，以 76%的产率得到 F4.1。

MS: M=519 (API+), 517 (API-)

实施例 F4.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.2 开始，以 42%的产率得到 F4.2。得到作为副产物的 34% F4.4。

MS: M=535 (API+), 533 (API-)

实施例 F4.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.3)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E4.3 开始，以 63%的产率得到 F4.3。

MS: M=549 (API+), 547 (API-)

实施例 F4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.4)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.4 开始，以 79%的产率得到 F4.4。从 E4.5 开始，也以 81%的产率回收 F4.4 (甲醇中酯交换反应)。

MS: M=607 (API+), 605 (API-)

实施例 F4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.5)

在 0℃下，向 3.96 g (6.5 毫摩尔) F4.4 在 70 ml 无水 THF 的溶液中加入 3.59 ml 铝氢化锂(1 M 在甲苯中)。通过 HPLC 监控反应，通过加入几滴水终止反应。除去溶剂后，通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯)纯化剩余物，得到 3.40 g (90%) F4.5，其为淡黄色油，放置后固化。

MS: M=579 (API+), 577 (API-)

实施例 F4.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.6)

向 676 mg (1.1 毫摩尔) F4.4 在 20 ml 甲醇的溶液中加入 125 mg (2.2 毫摩尔) KOH 在水中的溶液，搅拌 30 分钟后，加入 100 μl glacial acid。未经进一步纯化处理混合物(实施例 G4.6)，假定 100%产率。

MS: M=591 (ESI-)

实施例 F4.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7)

实施例 F4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7.1)

实施例 F4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.7.2)

实施例 F4.8

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8)

实施例 F4.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8.1)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.7.1 开始，以 78%的产率得到 F4.8.1。

MS: M=609 (API+), 607 (API-)

实施例 F4.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.8.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.7.2 开始，以 70%的产率得到 F4.8.2。

MS: M=609 (API+), 607 (API-)

实施例 F4.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.9)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.8 开始，以 72%的产率得到 F4.9。

MS: M=625 (API+), 623 (API-)

实施例 F4.10

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.10)

实施例 F4.11

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.11)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.10 开始，以 98%的产率得到 F4.11。

MS: M=581 (API+), 579 (API-)

实施例 F4.12

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.12)

实施例 F4.13

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.13)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.12 开始，以 72%的产率得到 F4.13。

MS: M=574 (API+), 572 (API-)

实施例 F4.14

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.13)

实施例 F4.15

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.15)

实施例 F4.16

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.16)

实施例 F4.17

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.17)

实施例 F4.18

2-(2,6-二氯-4-[2-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-1-(叔-丁基二甲基硅烷基-氧基甲基)-乙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.18)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E4.17 开始，以 27%的产率得到 F4.18。

MS: M=837 (API+)

实施例 F4.19

2-(2,6-二氯-4-[3-(叔-丁基二甲基硅烷氧基)-2-(叔-丁基二甲基硅烷基-氧基甲基)-丙氧基]-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F4.19)

实施例 F5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F5.1)

实施例 F5.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F5.2)

实施例 F5.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-

咪唑 (F5.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E5.3 开始，以 55%的产率得到 F5.3。

MS: M=459 (API+), 457 (API-)

实施例 F6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E6.1 开始，以 93%的产率得到 F6.1。

MS: M=473 (API+), 471 (API-)

实施例 F6.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E6.2 开始，以 58%的产率得到 F6.2。

MS: M=489 (API+), 487 (API-)

实施例 F6.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E6.3 开始，以 44%的产率得到 F6.3。

MS: M=503 (API+), 501 (API-)

实施例 F6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.4)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E6.5 开始，以 80%的产率

得到 F6.4。（甲醇中酯交换反应）

MS: M=561 (API+), 559 (API-)

实施例 F6.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.5)

类似于实施例 F4.5 中描述的反应，但是从 E6.4 开始，以 70%的产率得到 F6.5。

MS: M=533 (API+), 531 (API-)

实施例 F6.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.6)

类似于实施例 F4.6 中描述的反应，但是从 E6.4 开始，得到 F6.6。粗产物未经过进一步纯化使用(实施例 G6.6)，假定 100%产率。

MS: M=547 (API+), 545 (API-)

实施例 F6.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7)

实施例 F6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7.1)

实施例 F6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.7.2)

实施例 F6.8

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8)

实施例 F6.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8.1)

实施例 F6.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.8.2)

实施例 F6.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.9)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E6.8 开始，以 62%的产率得到 F6.9。

MS: M=579 (API+), 577 (API-)

实施例 F6.10

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F6.10)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E6.9 开始，以 66%的产率得到 F6.10。

MS: M=535 (API+), 533 (API-)

实施例 F7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.1)

实施例 F7.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.2)

实施例 F7.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.3)

实施例 F7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F7.4)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E7.4 开始，以 62%的产率得到 F7.4。

MS: M=604 (API+), 602 (API-)

实施例 F8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F8.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E8.1 开始，以 59%的产率得到 F8.1。

MS: M=555 (API+), 553 (API-)

实施例 F8.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F8.2)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E8.2 开始，以 63%的产率得到 F8.2。

MS: M=569 (API-)

实施例 F8.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (F8.3)

实施例 F9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.1)

实施例 F9.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.2)

实施例 F9.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F9.3)

实施例 F10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F10.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E10.1 开始，以 86%的产率得到 F10.1。

MS: M=469 (API+), 467 (API-)

实施例 F10.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (E10.2)

实施例 F10.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F10.3)

实施例 F11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E11.1 开始，以 80%的产率得到 F11.1。

MS: M=449 (API+), 447 (API-)

实施例 F11.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.2)

实施例 F11.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F11.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E11.3 开始，以 33%的产率得到 F11.3。

MS: M=479 (API+), 477 (API-)

实施例 F12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F12.1)

实施例 F12.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F12.2)

实施例 F12.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F12.3)

实施例 F13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.1)

类似于实施例 F1.2 中描述的反应，但是从 E13.1 开始，以 81%的产率得到 13.1。

MS: M=479 (API+), 477 (API-)

实施例 F13.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.2)

实施例 F13.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F13.3)

实施例 F14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F14.1)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E14.1 开始，以 87%的产率得到 F14.1。

MS: M=537 (API+), 535 (API-)

实施例 F14.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F14.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E14.2 开始，以 59%的产率得到 F14.2。

MS: M=553 (API+), 551 (API-)

实施例 F14.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F14.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E14.3 开始，以 65%的产

率得到 F14.3。

MS: M=567 (API+), 565 (API-)

实施例 F15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.1)

实施例 F15.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.2)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E15.2 开始，以 87%的产率得到 F15.2。

MS: M=549 (API+), 547 (API-)

实施例 F15.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F15.3)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E15.3 开始，以 83%的产率得到 F15.3。

MS: M=563 (API+), 561 (API-)

实施例 F16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.1)

实施例 F16.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.2)

实施例 F16.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F16.3)

实施例 F17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (F17.1)

类似于实施例 F1.1 中描述的反应，但是从 E17.1 开始，以 99%的产率得到 F17.1。

MS: M=437 (API+), 435 (API-)

实施例 F17.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (F17.2)

实施例 F17.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲硫基-嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (F17.3)

G 合成“2,6-二氯苯基-N-H-咪唑砜” (和亚砜)

实施例 G1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.1)

向 44.3 g (90.0 毫摩尔) F1.1 在 2.15 升甲醇的溶液中，加入 116.2 g (189 毫摩尔) oxone™ (过硫酸氢钾制剂)在 1.71 水中的溶液。在室温下搅拌 5 小时后，蒸去甲醇，将剩余物置于乙酸乙酯中，用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，通过硫酸钠干燥并蒸发至干燥。硅胶层析(正-庚烷/乙酸乙酯梯度 3:1 至 1:1)剩余物，得到 34.1 g (72%) G1.1，熔点： 231-233℃。

MS: M=525 (ESI+), M=523 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): 主要的互变异构体 (57%) δ=3.35 (s, 3H, CH_3), 7.3-7.7 (m, 6H, Ar-H), 7.84 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.64 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 11.2 (s, 1H, NH)。

第二互变异构体 (43%)δ=2.92 (s, 3H, CH_3), 7.3-7.7 (m, 5H, Ar-H), 7.74 (t, 1H, 2-H-Br-Ph), 8.23 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.81 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.4 (s, 1H, NH)。

实施例 G1.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F1.2 开始，以 70%的产率得到 G1.2。

MS: M=541 (API+), 539 (API-)

实施例 G1.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F1.3 开始，以 7%的产率得到 G1.3。

MS: M=555 (API+), 553 (API-)

实施例 G1.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G1.4)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F1.4 开始，以 86%的产率得到 G1.4。

MS: M=629 (API+), 627 (API-)

实施例 G2.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F2.1 开始，以 4%的产率得到 G2.1。

MS: M=571 (API+), 569 (API-)

实施例 G2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F2.2 开始，以 40%的产率得到 G2.2。

MS: M=587 (API+), 585 (API-)

实施例 G2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G2.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F2.3 开始，以 88%的产率得到 G2.3。

MS: M=601 (API+), 599 (API-)

实施例 G3.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F3.1 开始，以 89%的产率得到 G3.1。

MS: M=481 (API+), 479 (API-)

实施例 G3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.2)

实施例 G3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G3.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F3.3 开始，以 62%的产率得到 G3.3。

MS: M=511 (API+), 509 (API-)

实施例 G4.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.1 开始，以 73%的产率得到 G4.1。

MS: M=551 (API+), 549 (API-)

实施例 G4.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.2 开始，以 91%的产率得到 G4.2。

MS: M=567 (API+), 565 (API-)

实施例 G4.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.3 开始，以 24%的产率得到 G4.3。

MS: M=581 (API+), 579 (API-)

实施例 G4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.4)

实施例 G4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.5)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.5 开始，以 94%的产率得到 G4.5。

MS: M=611 (API+), 609 (API-)

实施例 G4.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.6)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.6 开始，以 79%的产率得到 G4.6。

MS: M=625 (API+), 623 (API-)

实施例 G4.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7)

实施例 G4.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7.1)

实施例 G4.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.7.2)

实施例 G4.8

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8)

实施例 G4.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.8.1 开始，以 99%的产率得到 G4.8.1。

MS: M=641 (API+), 639 (API-)

实施例 G4.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.8.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.8.2 开始，以 90%的产率得到 G4.8.2。

MS: M=641 (API+), 639 (API-)

实施例 G4.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.9)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.9 开始，以 91%的产率得到 G4.9。

MS: M=657 (API+), 655 (API-)

实施例 G4.10

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.10)

实施例 G4.11

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.11)

向 400mg (0.7mmol) F.11 在 6ml 二氯甲烷/乙酸乙酯(1:1)的-40℃溶液中，加入 216mg (0.7mmol) MCPBA。在-40℃2 小时后，使混合物升温至室温。用水/乙酸乙酯洗涤溶液，通过硫酸钠干燥并蒸发。柱层析剩余物回收 180mg(44%) G4.11。

MS: M=597 (API+), 595 (API-)

实施例 G4.12

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.12)

实施例 G4.13

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.13)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.13 开始，以 79%的产率得到 G4.13。

MS: M=606 (API+), 604 (API-)

实施例 G4.14

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.14)

实施例 G4.15

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.15)

实施例 G4.16

2-(2,6-二氯-4-羟基乙硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲基硫代嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.16)

实施例 G4.17

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.17)

实施例 G4.18

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲

磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.18)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F4.18 开始，以 82%的产率得到 G4.18。

MS: M=641 (API+)

实施例 G4.19

2-(2,6-二氯-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-(叔丁基二甲基硅烷氧基-甲基)-丙氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G4.19)

实施例 G5.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.1)

实施例 G5.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.2)

实施例 G5.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G5.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F5.3 开始，以 81%的产率得到 G5.3。

MS: M=491 (API+), 489 (API-)

实施例 G6.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.1 开始，以 80%的产率得到 G6.1。

MS: M=505 (API+), 503 (API-)

实施例 G6.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.2 开始，以 53%的产率得到 G6.2。

MS: M=521 (API+), 519 (API-)

实施例 G6.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.3 开始，以 58%的产率得到 G6.3。

MS: M=535 (API+), 533 (API-)

实施例 G6.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.4)

实施例 G6.5

2-(2,6-二氯-4-(羟基乙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.5)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.5 开始，以 85%的产率得到 G6.5。

MS: M=565 (API+), 563 (API-)

实施例 G6.6

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.6)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.6 开始，以 58%的产率得到 G6.6。

MS: M=579 (API+), 577 (API-)

实施例 G6.7

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.7)

实施例 G6.7.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.7.1)

实施例 G6.7.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.7.2)

实施例 G6.8

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8)

实施例 G6.8.1

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8.1)

实施例 G6.8.2

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.8.2)

实施例 G6.9

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯

基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.9)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F6.9 开始，以 77%的产率得到 G6.9。

MS: M=611 (API+), 609 (API-)

实施例 G6.10

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G6.10)

类似于实施例 G4.11 中描述的反应，但是从 F6.10 开始，以 56%的产率得到 G6.10。

MS: M=551 (API+), 549 (API-)

实施例 G7.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G7.1)

实施例 G7.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G7.2)

实施例 G7.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G7.3)

实施例 G7.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G7.4)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F7.4 开始，以 81%的产率得到 G7.4。

MS: M=636 (API+), 634 (API-)

实施例 G8.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F8.1 开始，以 47%的产率得到 G8.1。

MS: M=587 (API+), 585 (API-)

实施例 G8.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F8.2 开始，以 68%的产率得到 G8.2。

MS: M=603 (API+), 601 (API-)

实施例 G8.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G8.3)

实施例 G9.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.1)

实施例 G9.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.2)

实施例 G9.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G9.3)

实施例 G10.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F10.1 开始，以 75%的产率得到 G10.1。

MS: M=501 (API+), 499 (API-)

实施例 G10.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.2)

实施例 G10.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G10.3)

实施例 G11.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F11.1 开始，以 87%的产率得到 G11.1。

MS: M=481 (API+), 479 (API-)

实施例 G11.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.2)

实施例 G11.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G11.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F11.3 开始，以 99%的产率得到 G11.3。

MS: M=511 (API+), 509 (API-)

实施例 G12.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.1)

实施例 G12.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.2)

实施例 G12.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G12.3)

实施例 G13.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F13.1 开始，以 53%的产率得到 G13.1。

MS: M=509.01 (API+), 507 (API-)

实施例 G13.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.2)

实施例 G13.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G13.3)

实施例 G14.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F14.1 开始，以 61%的产率得到 G14.1。

MS: M=569 (API+), 567 (API-)

实施例 G14.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F14.2 开始，以 84%的产率得到 G14.2。

MS: M=585 (API+), 583 (API-)

实施例 G14.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G14.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F14.3 开始，以 80%的产率得到 G14.3。

MS: M=599 (API+), 597 (API-)

实施例 G15.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.1)

实施例 G15.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.2)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F15.2 开始，以 40%的产

率得到 G15.2。

MS: M=581 (API+), 579 (API-)

实施例 G15.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G15.3)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F15.3 开始，以 61%的产率得到 G15.3。

MS: M=595 (API+), 593 (API-)

实施例 G16.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.1)

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)-N-羟基-咪唑 (G16.1.1)

在 0℃下，向 480 mg (1 毫摩尔) E16.1 在 3 ml 二氯甲烷的溶液中加入 246 mg (1 毫摩尔) 3-氯过苯甲酸在 7 ml 二氯甲烷中的溶液，在该温度下搅拌 6 小时。用 5%碳酸氢钠水溶液和水 (分别为 0℃)洗涤后，通过硫酸钠干燥有机层并蒸发至干燥，得到 470 mg G16.1.1 (96%)。

MS: 475 (API+), 473 (API-)

实施例 G16.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.2)

实施例 G16.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-甲亚磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G16.3)

实施例 G17.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

类似于实施例 G1.1 中描述的反应，但是从 F17.1 开始，以 98%的产率得到 G17.1。

MS: M=469 (API+)

实施例 G17.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

实施例 G17.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-甲磺酰基-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (G17.1)

H 合成“2,6-二氯苯基-N-H-咪唑氨基嘧啶”

实施例 H1.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.1)

将 52.4 mg (0.10 毫摩尔) G1.1 和 120.2 mg (1.60 毫摩尔) 3-氨基-1-丙醇加热至 110℃ 60 分钟。通过制备级 HPLC/MS 在 RP 18 (甲醇-水-梯度)上纯化，得到 35.5 mg (68%) H1.1.1。

MS: M=520 (API+)

实施例 H1.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 2-氨基乙醇开始，以 43%的产率得到 H1.1.2。

MS: M=506 (API+)

实施例 H1.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 83%的产率得到 H1.1.3。

MS: M=534 (API+)

实施例 H1.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 69%的产率得到 H1.1.4。

MS: M=520 (API+)

实施例 H1.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 74%的产率得到 H1.1.5。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.1.6

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 84%的产率得到 H1.1.6。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.1.7

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H1.1.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从(S)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 71%的产率得到 H1.1.7。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-N-吗啉代乙基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 N-(2-氨基乙基)吗啉开始，以 85%的产率得到 H1.1.8, 熔点：104-108℃。

MS: M=575 (ESI+), M=573 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, D_6-DMSO): δ=2.4-2.7 (m, 6 H, CH_2N), 3.61 (q, 2H, CH_2NH), 3.70 (t, 4H, OCH_2), 5.67 (br, 1H, NH), 6.67 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (d, 1H, Ar-H), 7.90 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.17 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.6 (br, 1H, NH)。

实施例 H1.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-N-吗啉代丙基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.8)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 N-(3-氨基丙基)吗啉开始，以 89%的产率得到 H1.1.9, 熔点：102-105℃。

MS: M=589 (ESI+), M=587 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, D_6-DMSO): δ=1.79 (quintett, 2H, C-CH_2-C), 2.4-2.6 (m, 6 H, CH_2N), 3.51 (q, 2H, CH_2NH), 3.72 (t, 4H, OCH_2), 5.77 (br, 1H, NH), 6.73 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-7.6 (m, 4H, Ar-H), -7.66 (d, 1H, Ar-H), 7.88 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.13 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.5 (br, 1H, NH)。

实施例 H1.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-(3-[N-甲基哌嗪-1-基]丙基氨基)嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.10)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪开始，以 73%的产率得到 H1.1.10, 熔点： 113-116℃。

MS: M=602 (ESI+), M=600 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, D_6-DMSO): δ=1.79 (quintett, 2H, C-CH_2-C), 2.24 (NCH_3), 2.3-2.7 (m, 10H, CH_2N), 3.49 (q, 2H, CH_2NH), 5.92 (br, 1H, NH), 6.74 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.2-7.6 (m, 4H, Ar-H), 7.66 (d, 1H, Ar-H), 7.89 (t, 1H, 2-H-溴苯基), 8.14 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.4 (br, 1H, NH)。

实施例 H1.1.11

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-叔-丁氧基羰基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.11)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 4-氨基丁酸叔-丁酯开始，以 25%的产率得到 H1.1.11。

MS: M=604 (API+)

实施例 H1.1.12

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.1.12)

向 50 mg (80 μ mol) H1.1.11 中加入 1.96 g KOH 在 2.5 ml 水和 5 ml 乙醇中的 1 ml 溶液，将混合物加热至 110℃ 4 小时。除去醇，将沉淀物溶解于水中，加入浓盐酸直到 pH 值达到 1。用二氯甲烷萃取后，蒸发有机层至干燥，通过制备级 HPLC/MS 在 RP 18 (甲醇-水-梯度)上纯化剩余物，回收 20.5 mg (47%) H1.1.12。

MS: M=548 (API+)

实施例 H1.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.2 开始，以 76%的产率得到 H1.2.1。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.2 和 2-氨基乙醇开始，以 78%的产率得到 H1.2.2。

MS: M=522 (API+)

实施例 H1.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 84%的产率得到 H1.2.3。

MS: M=550 (API+)

实施例 H1.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 75%的产率得到 H1.2.4。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.2 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 66%的产率得到 H1.2.5。

MS: M=552 (API+)

实施例 H1.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.3 开始，以 58%的产率得到 H1.3.1。

MS: M=550 (API+)

实施例 H1.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 H1.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.3 和 2-氨基乙醇开始，以 60%的产率得到 H1.3.2。

MS: M=536 (API+)

实施例 H1.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.3 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 55%的产率得到 H1.3.3。

MS: M=564 (API+)

实施例 H1.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.3 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 55%的产率得到 H1.3.4。

MS: M=550 (API+)

实施例 H1.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧

啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.3.5)

实施例 H1.4.1

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.4 开始，以 62%的产率得到 H1.4.1。

MS: M=622 (API+)

实施例 H1.4.2

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.4 和 2-氨基乙醇开始，以 18%的产率得到 H1.4.2。

MS: M=608 (API+)

实施例 H1.4.3

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[3-甲氧基-丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.4 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 13%的产率得到 H1.4.3。

MS: M=636 (API+)

实施例 H1.4.4

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.4 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 4%的产率得到 H1.4.4。

MS: M=622 (API+)

实施例 H1.4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H1.4.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G1.4 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 25%的产率得到 H1.4.5。

MS: M=638 (API+)

实施例 H2.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.1 开始，以 52%的产率得到 H2.1.1。

MS: M=566 (API+)

实施例 H2.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.1 和 2-氨基乙醇开始，以 59%的产率得到 H2.1.2。

MS: M=552 (API+)

实施例 H2.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.3)

实施例 H2.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.4)

实施例 H2.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.1 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 58%的产率得到 H2.1.5。

MS: M=582 (API+)

实施例 H2.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.2 开始，以 49%的产率得到 H2.2.1。

MS: M=582 (API+)

实施例 H2.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.2 和 2-氨基乙醇开始，以 49%的产率得到 H2.2.2。

MS: M=568 (API+)

实施例 H2.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 61%的产率得到 H2.2.3。

MS: M=596 (API+)

实施例 H2.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 52%的产率得到 H2.2.4。

MS: M=582 (API+)

实施例 H2.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.2 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 39%的产率得到 H2.2.5。

MS: M=598 (API+)

实施例 H2.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.3 开始，以 34%的产率得到 H2.3.1。

MS: M=596 (API+)

实施例 H2.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.3 和 2-氨基乙醇开始，以 36%的产率得到 H2.3.2。

MS: M=582 (API+)

实施例 H2.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.3 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 35%的产率得到 H2.3.3。

MS: M=610 (API+)

实施例 H2.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.3 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 20%的产率得到 H2.3.4。

MS: M=596 (API+)

实施例 H2.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-碘苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H2.3.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G2.3 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 27%的产率得到 H2.3.5。

MS: M=612 (API+)

实施例 H3.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.1)

实施例 H3.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.2)

实施例 H3.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.3)

实施例 H3.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-

咪唑 (H3.1.4)

实施例 H3.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.5)

实施例 H3.1.6

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G3.1 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 25%的产率得到 H3.1.6。

MS: M=492 (API+)

实施例 H3.1.7

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G3.1 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 35%的产率得到 H3.1.7。

MS: M=492 (API+)

实施例 H3.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.1)

实施例 H3.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.2)

实施例 H3.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]-嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H3.2.3)

实施例 H3.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基-乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.4)

实施例 H3.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.2.5)

实施例 H3.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.1)

实施例 H3.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.2)

实施例 H3.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.3)

实施例 H3.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.4)

实施例 H3.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.1.5)

实施例 H3.3.6

(R)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G3.1 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 55%的产率得到 H3.1.6。

MS: M=522 (API+)

实施例 H3.3.7

(S)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H3.3.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G3.3 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 40%的产率得到 H3.3.7。

MS: M=522 (API+)

实施例 H4.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 开始，以 72%的产率得到 H4.1.1。

MS: M=546 (API+)

实施例 H4.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 2-氨基乙醇开始，以 64%的产率得到 H4.1.2。

MS: M=532 (API+)

实施例 H4.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H4.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 98%的产率得到 H4.1.3。

MS: M=560 (API+)

实施例 H4.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 83%的产率得到 H4.1.4。

MS: M=546 (API+)

实施例 H4.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丁基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和(rac)-4-氨基-2-丁醇开始，以 24%的产率得到 H4.1.5。

MS: M=560 (API+)

实施例 H4.1.6

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 62%的产率得到 H4.1.6。

MS: M=562 (API+)

实施例 H4.1.7

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基乙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 2-(2-二甲基氨基

乙基)硫代乙基胺开始，以 69%的产率得到 H4.1.7。

MS: M=619 (API+), 617 (API-)

实施例 H4.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-(3-二甲基氨基丙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.8)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 2-(3-二甲基氨基丙基)硫代乙基胺开始，以 63%的产率得到 H4.1.8。

MS: M=633 (API+), 631 (API-)

实施例 H4.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(2-二甲基氨基乙基)-硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.9)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 3-(2-二甲基氨基乙基)硫代丙基胺开始，以 41%的产率得到 H4.1.9。

MS: M=633 (API+), 631 (API-)

实施例 H4.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-(3-二甲基氨基丙基)硫代-丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.1.10)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.1 和 3-(3-二甲基氨基丙基)硫代丙基胺开始，以 74%的产率得到 H4.1.10。

MS: M=647 (API+), 645 (API-)

实施例 H4.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.2 开始，以 51%的产率得到 H4.2.1。

MS: M=562 (API+)

实施例 H4.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.2 和 2-氨基乙醇开始，以 50%的产率得到 H4.2.2。

MS: M=548 (API+)

实施例 H4.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 53%的产率得到 H4.2.3。

MS: M=576 (API+)

实施例 H4.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 54%的产率得到 H4.2.4。

MS: M=562 (API+)

实施例 H4.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.2 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 40%的产率得到 H4.2.5。

MS: M=578 (API+)

实施例 H4.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.3 开始，以 70%的产率得到 H4.3.1。

MS: M=576 (API+)

实施例 H4.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.3 和 2-氨基乙醇开始，以 57%的产率得到 H4.3.2。

MS: M=562 (API+)

实施例 H4.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.3 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 76%的产率得到 H4.3.3。

MS: M=590 (ESI+)

实施例 H4.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.3 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 75%的产率得到 H4.3.4。

MS: M=576 (ESI+)

实施例 H4.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.3.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.3 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 50%的产率得到 H4.3.5。

MS: M=592 (API+)

实施例 H4.4.1

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.1)

实施例 H4.4.2

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.2)

实施例 H4.4.3

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.3)

实施例 H4.4.4

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.4)

实施例 H4.4.5

2-(2,6-二氯-4-[甲氧基羰基甲氧基]苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.4.5)

实施例 H4.5.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.5 开始，以 68%的产率得到 H4.5.1。

MS: M=606 (API+), 604 (API-)

实施例 H4.5.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.2)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.5 和 2-氨基乙醇开始，以 72%的产率得到 H4.5.2。

MS: M=592 (API+), 590 (API-)

实施例 H4.5.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.3)

实施例 H4.5.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.4)

实施例 H4.5.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.5.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.5 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 35%的产率得到 H4.5.5。

MS: M=622 (API+)

实施例 H4.6.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.6 开始，以 31%的产率得到 H4.6.1。

MS: M=620 (API+)

实施例 H4.6.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.2)

实施例 H4.6.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.3)

实施例 H4.6.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.4)

实施例 H4.6.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羧基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.6.5)

实施例 H4.7.1

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.1)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.1.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.1.2)

实施例 H4.7.2

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.2)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.2.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.2.2)

实施例 H4.7.3

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.3)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.3.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.3.2)

实施例 H4.7.4

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.4)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.4.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.4.2)

实施例 H4.7.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.5)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.5.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.7.5.2)

实施例 H4.8.1

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.2 开始，以 55%的产率得到 H4.8.2.1。

MS: M=636 (API+), 634 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.1.2)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.1 开始，以 55%的产率得到 H4.8.1.1。

MS: M=636 (API+), 634 (API-)

实施例 H4.8.2

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.1 和 2-氨基乙醇开始，以 46%的产率得到 H4.8.1.2。

MS: M=622 (API+), 620 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.2.2)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.2 和 2-氨基乙醇开始，以 87%的产率得到 H4.8.2.2。

MS: M=622 (API+), 620 (API-)

实施例 H4.8.3

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.2 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 58%的产率得到 H4.8.2.3。

MS: M=650 (API+), 648 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.3.2)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.1 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 68%的产率得到 H4.8.1.3。

MS: M=650 (API+), 648 (API-)

实施例 H4.8.4

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.1 和 2-甲氧基-乙基胺

开始，以 20%的产率得到 H4.8.1.4。

MS: M=622 (API+), 620 (API-)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.4.2)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.8.2 和 2-甲氧基-乙基胺开始，以 45%的产率得到 H4.8.2.4。

MS: M=622 (API+), 620 (API-)

实施例 H4.8.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5)

(R)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5.1)

(S)-2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.8.5.2)

实施例 H4.9.1

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.9 开始，以 66%的产率得到 H4.9.1。

MS: M=652 (API+)

实施例 H4.9.2

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.2)

实施例 H4.9.3

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.3)

实施例 H4.9.4

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.4)

实施例 H4.9.5

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.9.5)

实施例 H4.10.1

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.1)

实施例 H4.10.2

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.2)

实施例 H4.10.3

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.3)

实施例 H4.10.4

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.4)

实施例 H4.10.5

2-(2,6-二氯-4-甲硫基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]

嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.10.5)

实施例 H4.11.1

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.1)

类似于实施例 H1.1 中描述的反应，但是从 G4.11 开始，以 59%的产率得到 H4.11.1。

MS: M=608 (API+)

实施例 H4.11.2

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.2)

实施例 H4.11.3

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.3)

实施例 H4.11.4

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.4)

实施例 H4.11.5

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.11.5)

实施例 H4.12.1

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.1)

实施例 H4.12.2

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.2)

实施例 H4.12.3

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.3)

实施例 H4.12.4

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.4)

实施例 H4.12.5

2-(2,6-二氯-4-甲磺酰基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.12.5)

实施例 H4.13.1

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.1)

实施例 H4.13.2

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.2)

实施例 H4.13.3

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.3)

实施例 H4.13.4

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.4)

实施例 H4.13.5

2-(2,6-二氯-4-氰基甲氧基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.13.5)

实施例 H4.14.1

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.1)

实施例 H4.14.2

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.2)

实施例 H4.14.3

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.3)

实施例 H4.14.4

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.4)

实施例 H4.14.5

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代)甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.14.5)

实施例 H4.15.1

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.1)

实施例 H4.15.2

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.2)

实施例 H4.15.3

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.3)

实施例 H4.15.4

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.4)

实施例 H4.15.5

2-(2,6-二氯-4-乙氧基羰基甲硫基甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.15.5)

实施例 H4.16.1

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.1)

实施例 H4.16.2

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.2)

实施例 H4.16.3

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.3)

实施例 H4.16.4

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.4)

实施例 H4.16.5

2-(2,6-二氯-4-羟基乙基硫代甲基苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.16.5)

实施例 H4.17.1

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.1)

实施例 H4.17.2

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.2)

实施例 H4.17.3

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.3)

实施例 H4.17.4

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.4)

实施例 H4.17.5

2-(2,6-二氯-4-(N-吗啉代乙基氨基甲基)苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.17.5)

实施例 H4.18.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G4.18 开始，以 31%的产率得到 H4.18.1。

MS: M=636 (API+)

实施例 H4.18.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.2)

实施例 H4.18.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.3)

实施例 H4.18.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.4)

实施例 H4.18.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.18.5)

实施例 H4.19.1

2-(2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.1)

实施例 H4.19.2

2-(2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.2)

实施例 H4.19.3

2-(2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.3)

实施例 H4.19.4

2-(2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.4)

实施例 H4.19.5

2-(2,6-二氯-4-(3-羟基-2-羟基甲基-丙氧基)-苯基)-4-(3-苄氧基-苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H4.19.5)

实施例 H5.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.1.1)

实施例 H5.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.1.2)

实施例 H5.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.1.3)

实施例 H5.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.1.4)

实施例 H5.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.1.5)

实施例 H5.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H5.2.1)

实施例 H5.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.2.2)

实施例 H5.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.2.3)

实施例 H5.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.2.4)

实施例 H5.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.2.5)

实施例 H5.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.1)

MS: M=486.4 (API+)

实施例 H5.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.2)

MS: M=472.4 (API+)

实施例 H5.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧

啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.3)

MS: M=500.4 (API+)

实施例 H5.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.4)

MS: M=486.4 (API+)

实施例 H5.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-羟基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H5.3.5)

MS: M=502.4 (API+)

实施例 H6.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 开始，以 83%的产率得到 H6.1.1，熔点： 160-162℃。

MS: M=500 (ESI+), M=498 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=5.20 (s, 2H, OCH_2O), 6.63 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 8.22 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 12.9 (s, 1H, NH)。

^{13}C-NMR (62.9 MHz, D_6-DMSO) δ=32.1 (C-2'), 55.5 (OCH_3), 58.6 (CH_2OH), 93.8 (OCH_2O)。

实施例 H6.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-氨基乙醇开始，以 45%的产率得到 H6.1.2。

MS: M=486 (API+)

实施例 H6.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 43%的产率得到 H6.1.3。

MS: M=514 (API+)

实施例 H6.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-甲氧基乙基胺开始，以 47%的产率得到 H6.1.4。

MS: M=500 (API+)

实施例 H6.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丁基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 3-羟基丁基胺开始，以 13%的产率得到 H6.1.5。

MS: M=514 (API+)

实施例 H6.1.6

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 78%的产率得到 H6.1.6。

MS: M=516 (API+)

实施例 H6.1.7

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙基)硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.7)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-(2-二甲基氨基乙基)硫代乙基胺开始，以 55%的产率得到 H6.1.7。

MS: M=573 (ESI+), M=571 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=2.23 (s, 6H, NCH_3), 2.45-2.75 (m, 4 H, $S(CH_2)_2N$), 2.82 (t, 2H, CH_2S), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (q, 2H, CH_2-NH), 5.22 (s, 2H, OCH_2O), 5.54 (t, 1H, NH), 6.86 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.3-7.5 (m, 6H, Ar-H), 8.12 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.5 (br, 1H, NH)。

实施例 H6.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙基)硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.8)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-(2-二甲基氨基乙基)硫代丙基胺开始，以 69%的产率得到 H6.1.8。

MS: M=587 (ESI+), M=585 (ESI-)。

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ=1.95 (quintett, 2H, C-CH_2-C), 2.21 (s, 6H, NCH_3), 2.4-2.7 (m, 4 H, $S(CH_2)_2N$), 2.65 (t, 2H, CH_2S), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (q, 2H, NH-CH_2), 5.20 (s, 2H, OCH_2O), 5.26 (t, 1H, NH), 6.84 (d, 1H, 5-H-嘧啶), 7.05 (m, 1H, Ar-H), 7.3-7.5 (m, 6H, Ar-H), 8.08 (d, 1H, 6-H-嘧啶), 10.8 (br, 1H, NH)。

实施例 H6.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(吗啉-4-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.9)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 4-(2-氨基乙基)吗啉开始，以 91%的产率得到 H6.1.9。

MS: M=555 (API+), 553 (API-)

实施例 H6.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-(吗啉-4-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.10)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 4-(3-氨基丙基)吗啉开始，以 90%的产率得到 H6.1.10。

MS: M=569 (API+), 567 (API-)

实施例 H6.1.11

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-(N-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.11)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪开始，以 86%的产率得到 H6.1.11。

MS: M=582 (API+), 580 (API-)

实施例 H6.1.12

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.12)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-(2-二甲基氨基-乙氧基)乙基胺开始，以 86%的产率得到 H6.1.12。

MS: M=557 (API+), 555 (API-)

实施例 H6.1.13

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-(2-吗啉-4-基乙氧基) 乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.1.13)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.1 和 2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)乙基胺开始，以 79%的产率得到 H6.1.13。

MS: M=599 (API+), 597 (API-)

实施例 H6.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.2 开始，以 43%的产率得到 H6.2.1。

MS: M=516 (API+)

实施例 H6.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.2 和 2-氨基乙醇开始，以 67%的产率得到 H6.2.2。

MS: M=502 (API+)

实施例 H6.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.2 和 3-甲氧基丙基胺开始，以 65%的产率得到 H6.2.3。

MS: M=530 (API+)

实施例 H6.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.2 和 2-甲氧基乙基胺开始，以 67%的产率得到 H6.2.4。

MS: M=516 (API+)

实施例 H6.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.2 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 57%的产率得到 H6.2.5。

MS: M=532 (API+)

实施例 H6.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.3 开始，以 4%的产率得到 H6.3.1。

MS: M=530 (API+)

实施例 H6.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.3 和 2-氨基乙醇开始，以 9%的产率得到 H6.3.2。

MS: M=516 (API+)

实施例 H6.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.3 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 8%的产率得到 H6.3.3。

MS: M=544 (API+)

实施例 H6.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.3 和 2-甲氧基-乙基胺开始，以 4%的产率得到 H6.3.4。

MS: M=530 (API+)

实施例 H6.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.3.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.3 和 2,3-二羟基丙基胺开始，以 7%的产率得到 H6.3.5。

MS: M=546 (API+)

实施例 H6.4.1

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.5 开始，以 57%的产率得到 H6.4.1。

MS: M=560 (API+)

实施例 H6.4.2

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.4.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.5 和 2-氨基乙醇开始，以 48%的产率得到 H6.4.2。

MS: M=546 (API+)

实施例 H6.4.3

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.4.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.5 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 65%的产率得到 H6.4.3。

MS: M=574 (API+)

实施例 H6.4.4

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧

基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.4.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.5 和 2-甲氧基-乙基胺开始，以 59%的产率得到 H6.4.4。

MS: M=560 (API+)

实施例 H6.4.5

2-(2,6-二氯-4-[2-羟基乙氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.4.5)

实施例 H6.5.1

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.6 开始，以 65%的产率得到 H6.5.1。

MS: M=574 (API+)

实施例 H6.5.2

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.5.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.6 和 2-氨基乙醇开始，以 70%的产率得到 H6.5.2。

MS: M=560 (API+)

实施例 H6.5.3

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.5.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.6 和 3-甲氧基-丙基胺开始，以 24%的产率得到 H6.5.3。

MS: M=588 (API+)

实施例 H6.5.4

2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.5.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.6 和 2-甲氧基-乙基胺开始，以 61%的产率得到 H6.5.4。

MS: M=574 (API+)

实施例 H6.5.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-[羧基甲氧基]苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]-嘧啶-4-基-N-H-咪唑 (H6.3.5)

实施例 H6.6.1

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.1)

实施例 H6.6.2

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.2)

实施例 H6.6.3

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.3)

实施例 H6.6.4

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.4)

实施例 H6.6.5

2-(2,6-二氯-4-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基-甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.6.5)

实施例 H6.7.1

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.1)

实施例 H6.7.2

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.2)

实施例 H6.7.3

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.3)

实施例 H6.7.4

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.4)

实施例 H6.7.5

2-(2,6-二氯-4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.7.5)

实施例 H6.8.1

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.9 开始，得到 H6.8.1。MS: M=606 (API+)

实施例 H6.8.2

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.2)

实施例 H6.8.3

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.3)

实施例 H6.8.4

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.4)

实施例 H6.8.5

2-(2,6-二氯-4-(二甲基膦酰基甲氧基)苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.8.5)

实施例 H6.9.1

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G6.10 开始，以 28%的产率得到 H6.9.1。

MS: M=562 (API+)

实施例 H6.9.2

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.2)

实施例 H6.9.3

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.3)

实施例 H6.9.4

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙

基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.4)

实施例 H6.9.5

2-(2,6-二氯-4-甲亚磺酰基苯基)-4-(3-甲氧基甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H6.9.5)

实施例 H7.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.1)

实施例 H7.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.2)

实施例 H7.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.3)

实施例 H7.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.4)

实施例 H7.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.1.5)

实施例 H7.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.1)

实施例 H7.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.2)

实施例 H7.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.3)

实施例 H7.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.4)

实施例 H7.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.2.5)

实施例 H7.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.1)

实施例 H7.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.2)

实施例 H7.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.3)

实施例 H7.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙

基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.4)

实施例 H7.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.3.5)

实施例 H7.4.1

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G7.4 开始，得到 H7.4.1。

MS: M=631 (API+)

实施例 H7.4.2

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.2)

实施例 H7.4.3

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.3)

实施例 H7.4.4

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.4)

实施例 H7.4.5

2-(2,6-二氯-4-(2-羟基乙氧基)苯基)-4-(3-[4'-氰基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H7.4.5)

实施例 H8.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H8.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.1 开始，以 77%的产率得到 H8.1.1。

MS: M=582 (API+)

实施例 H8.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.1 和 2-氨基乙醇开始，以 46%的产率得到 H8.1.2。

MS: M=568 (API+)

实施例 H8.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.1 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 84%的产率得到 H8.1.3。

MS: M=596 (API+)

实施例 H8.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.1 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 83%的产率得到 H8.1.4。

MS: M=582 (API+)

实施例 H8.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.1 和(rac)-2,3-二羟基

丙基-胺开始，以 46%的产率得到 H8.1.5。

MS: M=598 (API+)

实施例 H8.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.2 开始，以 68%的产率得到 H8.2.1。

MS: M=596 (API+)

实施例 H8.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.2 和 2-氨基乙醇开始，以 60%的产率得到 H8.2.2。

MS: M=584 (API+)

实施例 H8.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 67%的产率得到 H8.2.3。

MS: M=612 (API+)

实施例 H8.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 64%的产率得到 H8.2.4。

MS: M=598 (API+)

实施例 H8.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G8.2 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 11%的产率得到 H8.2.5。

MS: M=612 (API+)

实施例 H8.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.1)

实施例 H8.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.2)

实施例 H8.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.3)

实施例 H8.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.4)

实施例 H8.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-氯苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H8.3.5)

实施例 H9.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧

啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.1)

实施例 H9.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.2)

实施例 H9.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.3)

实施例 H9.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.4)

实施例 H9.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.1.5)

实施例 H9.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.1)

实施例 H9.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.2)

实施例 H9.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.3)

实施例 H9.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.4)

实施例 H9.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.2.5)

实施例 H9.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.1)

实施例 H9.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.2)

实施例 H9.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.3)

实施例 H9.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.4)

实施例 H9.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-[4'-甲氧基苄氧基]苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H9.3.5)

实施例 H10.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H10.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G10.1 开始，以 55%的产率得到 H10.1.1。

MS: M=496 (API+)

实施例 H10.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G10.1 和 2-氨基乙醇开始，以 99%的产率得到 H10.1.2。

MS: M=482 (API+)

实施例 H10.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.3)

实施例 H10.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.4)

实施例 H10.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.1.5)

实施例 H10.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.1)

实施例 H10.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶

-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.2)

实施例 H10.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.3)

实施例 H10.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.4)

实施例 H10.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.2.5)

实施例 H10.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.1)

实施例 H10.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.2)

实施例 H10.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.3)

实施例 H10.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.4)

实施例 H10.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-烯丙氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基-丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H10.3.5)

实施例 H11.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 开始，以 49%的产率得到 H11.1.1。

MS: M=476 (API+)

实施例 H11.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-氨基乙醇开始，以 40%的产率得到 H11.1.2。

MS: M=462 (API+)

实施例 H11.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 73%的产率得到 H11.1.3。

MS: M=490 (API+)

实施例 H11.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 73%的产率得到 H11.1.4。

MS: M=476 (API+)

实施例 H11.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和(rac)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 86%的产率得到 H11.1.5。

MS:M=492 (+)

实施例 H11.1.6

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 47%的产率得到 H11.1.6。

MS: M=492 (API+)

实施例 H11.1.7

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-溴苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.7)

实施例 H11.1.8

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[4-羟基丁基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.8)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 4-氨基-1-丁醇开始，以 52%的产率得到 H11.1.8。

MS: M=488 (API+)

实施例 H11.1.9

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[5-羟基戊基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.9)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 5-氨基-1-戊醇开始，以 53%的产率得到 H11.1.9，熔点：188-194℃。

MS: M=504 (API+)

实施例 H11.1.10

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.10)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-氨基-2,2-二甲基-1-丙醇开始，以 73%的产率得到 H11.1.10。

MS: M=504 (API+)

实施例 H11.1.11

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丁基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.11)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和(rac)-4-氨基-2-丁醇开始，以 53%的产率得到 H11.1.11。

MS: M=490 (API+)

实施例 H11.1.12

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基-1-苯基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.12)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和(rac)-3-氨基-3-苯基-1-丙醇开始，以 31%的产率得到 H11.1.12，熔点：129-134℃。

MS: M=552 (API+)

实施例 H11.1.13

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-叔-丁氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.13)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-叔-丁氧基乙基胺开始，以 84%的产率得到 H11.1.13。

MS: M=518 (API+)

实施例 H11.1.14

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-氨基嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.14)

将 30 mg (0.06 毫摩尔) G11.1 的溶液置于高压釜内，加入 10 ml 液态氨。在 40℃下 20 小时后，除去溶剂，通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇氨(methanolic ammonia)95:5)纯化剩余物。产率: 17 mg (64%) H11.1.14。

MS: M=418 (API+)

实施例 H11.1.15

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-叔-丁氧基羰基-氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.15)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 N-BOC-亚乙基二胺开始，以 81%的产率得到 H11.1.15。

MS: M=561 (API+)

实施例 H11.1.16

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-叔-丁氧基羰基-氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.16)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 N-BOC-1,3-二氨基丙烷开始，以 81%的产率得到 H11.1.16。

MS: M=575 (API+)

实施例 H11.1.17

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-叔-丁氧基羰基-氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.17)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 N-BOC-1,4-二氨基丁烷开始，以 75%的产率得到 H11.1.17。

MS: M=589 (API+)

实施例 H11.1.18

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2 氨基乙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.18)

从 H11.1.15，通过在室温下用三氟乙酸处理过夜。以 63%的产率分离作为三氟乙酸盐的产物。

MS: M=461 (API+)

实施例 H11.1.19

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-氨基丙基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.19)

类似于实施例 H11.1.18 中描述的反应，但是从 H11.1.16 开始，以 82%的产率得到 H11.1.19。

MS: M=475 (API+)

实施例 H11.1.20

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(4-氨基丁基)氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.20)

类似于实施例 H11.1.18 中描述的反应，但是从 H11.1.17 开始，以 26%的产率得到 H11.1.20。

MS: M=489 (API+)

实施例 H11.1.21

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(2-N,N-二甲基氨基乙基)-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.21)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 N,N-二甲基亚乙基二胺开始，以 69%的产率得到 H11.1.21，熔点：109-119℃。

MS: M=489 (API+)

实施例 H11.1.22

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-N,N-二甲基氨基丙基)氨基]-嘧啶

-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.22)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 N,N-二甲基-1,3-二氨基丙烷开始，以 67%的产率得到 H11.1.22，熔点：98-113℃。

MS: M=503 (API+)

实施例 H11.1.23

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(吡咯烷-1-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.23)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 1-(3-氨基丙基)吡咯烷开始，以 55%的产率得到 H11.1.23。

MS: M=529 (API+)

实施例 H11.1.24

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(吗啉-4-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.24)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 4-(3-氨基丙基)吗啉开始，以 55%的产率得到 H11.1.24。

MS: M=545 (API+)

实施例 H11.1.25

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.25)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪开始，以 69%的产率得到 H11.1.25, 熔点：113-118℃。

MS: M=558 (API+)

实施例 H11.1.26

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(叔-丁基羧基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.26)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-氨基乙酸叔-

丁酯开始，以 18%的产率得到 H11.1.26。

MS: M=532 (API+)

实施例 H11.1.27

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(叔-丁基羧基)乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.27)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-氨基丙酸叔-丁酯开始，以 62%的产率得到 H11.1.27。

MS: M=546 (API+)

实施例 H11.1.28

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(叔-丁基羧基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.28)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 4-氨基丁酸叔-丁酯开始，以 76%的产率得到 H11.1.28。

MS: M=560 (API+)

实施例 H11.1.29

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-(叔-丁基羧基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.29)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-氨基丁酸叔-丁酯开始，以 47%的产率得到 H11.1.29。

MS: M=560 (API+)

实施例 H11.1.30

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[羧基甲基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.30)

从 H11.1.26，用三氟乙酸在室温下处理过夜。

MS: M=476 (API+)

实施例 H11.1.31

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.31)

类似于实施例 H11.1.29 中描述的反应，但是从 H11.1.27 开始，得到 H11.1.31。

MS: M=490 (API+)

实施例 H11.1.32

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.32)

类似于实施例 H11.1.29 中描述的反应，但是从 H11.1.28 开始，得到 H11.1.32。

MS: M=504 (API+)

实施例 H11.1.33

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(R)-1-羧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.33)

类似于实施例 H11.1.29 中描述的反应，但是从 H11.1.29 开始，得到 H11.1.33。

MS: M=504 (API+)

实施例 H11.1.34

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-氨基乙氧基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.34)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(2-氨基乙氧基)乙基胺开始，以 30%的产率得到 H11.1.34。

MS: M=505 (API+)

实施例 H11.1.35

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲基氨基丙氧基)-丙基氨

基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.35)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)乙基胺开始，以 76%的产率得到 H11.1.35。

MS: M=561 (API+)

实施例 H11.1.36

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.36)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(2-N,N-二甲基氨基乙基)硫代乙基胺开始，以 79%的产率得到 H11.1.36。

MS: M=549 (API+), 547 (API-)

实施例 H11.1.37

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(3-N,N-二甲基氨基丙基)-硫代乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.37)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(3-N,N-二甲基氨基丙基)硫代乙基胺开始，以 87%的产率得到 H11.1.37。

MS: M=563 (API+), 561 (API-)

实施例 H11.1.38

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(2-N,N-二甲基氨基乙基)-硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.38)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-(2-N,N-二甲基氨基乙基)硫代丙基胺开始，以 62%的产率得到 H11.1.38。

MS: M=563 (API+), 561 (API-)

实施例 H11.1.39

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(3-N,N-二甲基氨基丙基)硫代丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.39)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-(3-N,N-二甲

基氨基丙基)硫代丙基胺开始，以 68%的产率得到 H11.1.39。

MS: M=577 (API+), 575 (API-)

实施例 H11.1.40

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(3-甲基噻吩-2-基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.40)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-氨基甲基-3-甲基噻酚开始，以 40%的产率得到 H11.1.40。

MS: M=528 (API+)

实施例 H11.1.41

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(噻吩-2-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.41)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(噻吩-2-基)乙基胺开始，以 74%的产率得到 H11.1.41。

MS: M=528 (API+)

实施例 H11.1.42

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[(呋喃-3-基)甲基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.42)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-氨基甲基呋喃开始，以 45%的产率得到 H11.1.42。

MS: M=498 (API+)

实施例 H11.1.43

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.43)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 2-(1,2,4-三唑-1-基)乙基胺开始，以 49%的产率得到 H11.1.43。

MS: M=513 (API+)

实施例 H11.1.44

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.1.44)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.1 和 3-(1,2,4-三唑-3-基)丙基胺开始，以 81%的产率得到 H11.1.44。

MS: M=527 (API+)

实施例 H11.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.1)

实施例 H11.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.2)

实施例 H11.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.3)

实施例 H11.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.4)

实施例 H11.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.2.5)

实施例 H11.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H11.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G11.3 开始，以 13%的产率得到 H11.3.1。

MS: M=506 (API+), 504 (API-)

实施例 H11.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.2)

实施例 H11.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.3)

实施例 H11.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.4)

实施例 H11.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H11.3.5)

实施例 H12.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.1)

实施例 H12.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.2)

实施例 H12.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.3)

实施例 H12.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.4)

实施例 H12.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.1.5)

实施例 H12.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.1)

实施例 H12.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.2)

实施例 H12.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.3)

实施例 H12.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.4)

实施例 H12.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.2.5)

实施例 H12.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.1)

实施例 H12.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.2)

实施例 H12.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.3)

实施例 H12.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.4)

实施例 H12.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H12.3.5)

实施例 H13.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.1)

实施例 H13.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.2)

实施例 H13.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.3)

实施例 H13.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.4)

实施例 H13.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.1.5)

实施例 H13.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.1)

实施例 H13.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.2)

实施例 H13.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.3)

实施例 H13.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.4)

实施例 H13.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.2.5)

实施例 H13.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.1)

实施例 H13.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.2)

实施例 H13.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.3)

实施例 H13.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.4)

实施例 H13.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(4-氯-3-甲氧基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H13.3.5)

实施例 H14.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.1 开始，以 68%的产率得到 H14.1.1。

MS: M=564 (API+)

实施例 H14.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H14.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.1 和 2-氨基乙醇开始，以 73%的产率得到 H14.1.2。

MS: M=550 (API+)

实施例 H14.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.1 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 80%的产率得到 H14.1.3。

MS: M=578 (API+)

实施例 H14.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.1 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 67%的产率得到 H14.1.4。

MS: M=564 (API+)

实施例 H14.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.1 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 58%的产率得到 H14.1.5。

MS: M=580 (API+)

实施例 H14.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.2 开始，以 58%的

产率得到 H14.2.1。

MS: M=580 (API+)

实施例 H14.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.2 和 2-氨基乙醇开始，以 76%的产率得到 H14.2.2。

MS: M=566 (API+)

实施例 H14.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 77%的产率得到 H14.2.3。

MS: M=594 (API+)

实施例 H14.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 53%的产率得到 H14.2.4。

MS: M=580 (API+)

实施例 H14.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.2 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 48%的产率得到 H14.2.5。

MS: M=596 (API+)

实施例 H14.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.3 开始，以 53%的产率得到 H14.3.1。

MS: M=594 (API+)

实施例 H14.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.3 和 2-氨基乙醇开始，以 39%的产率得到 H14.3.2。

MS: M=580 (API+)

实施例 H14.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.3 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 24%的产率得到 H14.3.3。

MS: M=608 (API+)

实施例 H14.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.3 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 60%的产率得到 H14.3.4。

MS: M=594 (API+)

实施例 H14.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-氟苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H14.3.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G14.3 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 49%的产率得到 H14.3.5。

MS: M=610 (API+)

实施例 H15.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.1)

实施例 H15.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.2)

实施例 H15.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.3)

实施例 H15.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.4)

实施例 H15.1.5

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.1.5)

实施例 H15.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.2 开始，以 71%的

产率得到 H15.2.1。

MS: M=576 (API+)

实施例 H15.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.2 和 2-氨基乙醇开始，以 76%的产率得到 H15.2.2。

MS: M=562 (API+)

实施例 H15.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.2 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 70%的产率得到 H15.2.3。

MS: M=590 (API+)

实施例 H15.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.2 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 70%的产率得到 H15.2.4。

MS: M=576 (API+)

实施例 H15.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.2.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.2 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 53%的产率得到 H15.2.5。

MS: M=592 (API+)

实施例 H15.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.3 开始，以 58%的产率得到 H15.3.1。

MS: M=590 (API+)

实施例 H15.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.3 和 2-氨基乙醇开始，以 45%的产率得到 H15.3.2。

MS: M=576 (API+)

实施例 H15.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.3)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.3 和 3-甲氧基-1-氨基丙烷开始，以 27%的产率得到 H15.3.3。

MS: M=604 (API+)

实施例 H15.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.4)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.3 和 2-甲氧基-1-氨基乙烷开始，以 60%的产率得到 H15.3.4。

MS: M=590 (API+)

实施例 H15.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-苄氧基-4-甲基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H15.3.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G15.3 和(rac)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 55%的产率得到 H15.3.5。

MS: M=606 (API+)

实施例 H16.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.1)

实施例 H16.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.2)

实施例 H16.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.3)

实施例 H16.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.4)

实施例 H16.1.5

(rac)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.1.5)

实施例 H16.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.1)

实施例 H16.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.2)

实施例 H16.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.3)

实施例 H16.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.4)

实施例 H16.2.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.2.5)

实施例 H16.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.1)

实施例 H16.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.2)

实施例 H16.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.3)

实施例 H16.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]

嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.4)

实施例 H16.3.5

(rac)-2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-甲硫基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H16.3.5)

实施例 H17.1.1

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.1)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G17.1 开始，以 69%的产率得到 H17.1.1。

MS: M=464 (API+)

实施例 H17.1.2

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.2)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G17.1 和 2-氨基乙醇开始，以 71%的产率得到 H17.1.2。

MS: M=450 (API+)

实施例 H17.1.3

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.3)

实施例 H17.1.4

2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]-嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.4)

实施例 H17.1.5

(R)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-

基)-N-H-咪唑 (H17.1.5)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G17.1 和(R)-2,3-二羟基丙基胺开始，以 61%的产率得到 H17.1.5。

MS: M=480 (API+)

实施例 H17.1.6

(S)-2-(2,6-二氯苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.1.6)

类似于实施例 H1.1.1 中描述的反应，但是从 G17.1 和(S)-2,3-二羟基丙基-胺开始，以 63%的产率得到 H17.1.6。

MS: M=480 (API+)

实施例 H17.2.1

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基-氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.1)

实施例 H17.2.2

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.2)

实施例 H17.2.3

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.3)

实施例 H17.2.4

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-metoxy 乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.4)

实施例 H17.2.5

2-(2,6-二氯-4-羟基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶

-4-基)-N-H-咪唑 (H17.2.5)

实施例 H17.3.1

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.1)

实施例 H17.3.2

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-羟基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.2)

实施例 H17.3.3

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[3-甲氧基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.3)

实施例 H17.3.4

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2-甲氧基乙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H17.3.4)

实施例 H17.3.5

2-(2,6-二氯-4-羟基甲基苯基)-4-(3-乙炔基苯基)-5-(2-[2,3-二羟基丙基氨基]嘧啶-4-基)-N-H-咪唑 (H117.3.5)

实施例 I ： C-met 自动激活激酶检测(AKA)

检测原理

C-met 是一种典型的酪氨酸激酶，其参与肿瘤的转移、增殖/凋亡和血管形成。该检测是一种 ELISA 型检测，用磷酸-酪氨酸特异性抗体测定 c-met 的磷酸化。

将人结肠腺癌 HT29（已知含有高浓度 c-met）的细胞溶胞液经由抗-hHGF 受体抗体（抗-hHGFR）结合到微滴板(MTP)的孔中。用抗-磷酸-酪氨酸小鼠 IgG 和 POD 标记的山羊抗-小鼠 IgG 检测系统在存在或不存在实

验化合物的情况下检测 c-met 的 ATP-磷酸化。应用经典 POD 底物 TMB，将在 450 nm/620 nm 处的吸收值用于计算酶活性。

材料:

平板: 96-孔聚苯乙烯平板(NUNC) 抗生物素蛋白链菌素(streptavidin)-涂层的微滴板

细胞系/溶胞液: HT29 (ATCC HTB-38), 将人结肠腺癌(流量: 2.5*10 细胞/cm^2)用 PBS 洗涤，用溶胞缓冲液在冰上孵育 10 分钟。收集上清液，用 TBS 稀释。溶胞液在液氮中快速冷冻，储藏于-80℃。

试剂（所有的工作溶液均在 4℃保存，除非另有说明）:

抗-hHGFR 检测储备液: 50 μ g/ml (R&D Systems, Cat.No. BAF 358)，抗体终浓度: 1 μ g/ml

p-Tyr (PY99)小鼠储备液: 200 μ g/ml (Santa Cruz Biotechnology, 单克隆 IgG2b Cat.No. SC-7020)，终浓度: 0.2 μ g/ml

山羊-抗-小鼠 IgG: 2 ml (BIO RAD, Cat.No. 170-6516)

(H+L)-HRP 结合物; 终浓度: 1:2000

封闭试剂: 用于 ELISA 的 Roche Diagnostics GmbH, Cat.No.1112589，在 TBS 中稀释到 1:10

ATP: 腺苷-5'-三磷酸，储备液 10 mM, 储备液 10 mM (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No. 127531)终浓度: 40 μ M

TBS: 三羟甲基氨基甲烷(Tris)-缓冲的盐水，50 mM TRIS pH7.5 (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No. 708976), 150 mM NaCl (SIGMA, Cat.No. S-3014)

洗涤缓冲液 TBS-T: 三羟甲基氨基甲烷-缓冲的盐水, 50 mM TRIS pH7.5 150 mM NaCl, 含 0.5% Tween20

激酶缓冲液: 三羟甲基氨基甲烷缓冲的盐水, 50 mM TRIS pH7.5, 100 mM NaCl, 60 mM $MgCl_2$ (SIGMA Chemical Company, Cat.No. M-1028)

溶胞缓冲液: 50 mM TRIS pH7.5 含 1% 诺乃洗涤剂(Nonidet) P40 (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No.1754599) 0.5%脱氧胆酸 (SIGMA Chemical Company, Cat.No. D-6750)终浓度: 1 mM 1 mM PMSF 储备液 70

mM (Diagnostics GmbH, Cat.No.837091 40 μ l/ml Complete (Roche Diagnostics GmbH, Cat.No. 1836145)终浓度: 40 μ l/ml

TMB: 四甲基联苯胺(Intergen Company, Cat.No. 91000)

样品: 10 mM 在 DMSO 中(储藏于-20℃), 室温下解冻

步骤:

1. 将 50μl 抗-hHGFR 检测抗体在封闭试剂中的溶液加入检测平板(终浓度 1μg/ml), 在室温下将检测平板置于 MTP 振荡器孵育 60 分钟。

2. 从检测平板中除去抗-hHGFR 检测抗体溶液。

3. 向检测平板的每孔中加入 250μl 封闭试剂, 在 4℃下将检测平板孵育 20 小时。

4. 从检测平板中除去封闭试剂。

5. 向检测平板中加入 50μl HT29 溶胞液, 将其置于 MTP 振荡器在 4℃孵育 180 分钟。

6. 用 2×200μl TBS 缓冲液/孔洗涤检测平板。

7. 向检测平板中加入 40μl 0.2% DMSO 在激酶缓冲液中的溶液。

8. 加入 40 μl 样品溶液(溶解于激酶缓冲液中一终浓度 22.5μM)。

9. 将样品溶解于 MTP (1:3 比例)。

10. 将溶解于激酶缓冲液的 10μl ATP(200μM)加入样品 (终浓度 40 μM ATP); 阳性对照: 在 40μl 激酶缓冲液中加入 10μl 200 μM ATP; 阴性对照: 在 40μl 激酶缓冲液加入无 ATP 的 10μl 激酶缓冲液; 将检测平板置于 MTP 振荡器上在室温下孵育 60 分钟。

11. 用 2×200μl TBS 缓冲液和 2×200μl 封闭试剂/孔洗涤检测平板。

12. 将 50μl P-Tyr (PY99)小鼠单克隆抗体 IgG2b 在封闭试剂中的溶液(终浓度 200 ng/ml)加入检测平板, 将检测平板置于 MTP 振荡器在 4℃下孵育过夜。

13. 用 2×200μl TBS 缓冲液和 2×200μl 封闭试剂/孔洗涤检测平板。

14. 向检测平板加入 50μl 山羊抗-小鼠 IgG (H+L)-HRP 结合物在封闭试剂中(1:2000 比例), 将检测平板置于 MTP 振荡器在室温下孵育 60 分钟。

15. 用 6×200μl TBS-T 缓冲液/孔洗涤检测平板。

16. 将如 50μl TMB 溶液，在 MTP 振荡器上在室温下孵育 30 分钟，加入 25μl 1 M H_2SO4。

17. 在 450 nm/620 nm 测定光密度(E)。

18. 按照下式计算抑制%:

$1-[(E_{样品}-E_{阴性对照})/(E_{阳性对照}-E_{阴性对照})\times100]$

本发明的化合物按照上述测试方法试验时，一般对激酶抑制的 IC_{50} 值在约 1 nM 到约 10μM 范围内。

实施例 K

片剂(湿法制粒)

项数	成份	mg/片			
1.	式(I)的化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总计	167	167	167	831

制备步骤

1. 混合 1, 2, 3 和 4 项，用纯水制粒。

2. 在 50℃下干燥颗粒。

3. 将颗粒通过合适的研磨设备。

4. 加入第 5 项，混合 3 分钟; 在合适的压片机上压片。

实施例 L

胶囊剂

项数	成份	mg/胶囊			
1.	式(I)的化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖	159	123	148	-
3.	玉米淀粉	25	35	40	70

4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总计	200	200	300	600

制备步骤

1. 在适当的混合器中混合 1, 2 和 3 项。
2. 加入第 4 和 5 项，混合 3 分钟。
3. 填充在适当的胶囊中。

参考文献：

Abounader, R., et al., J. Natl. Cancer Inst. 91 (1999) 1548-1556

Ansel et. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., (1995), pp. 196 and 1456-1457

Blume-Jensen, P., and Hunter, T., Nature 411 (2001) 355-365

Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 3145

Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 103-115

Herynk, M.H., and Radinsky, R., In Vivo 14 (2000) 587-596

Hubbard, S.R., et al., J. Biol. Chem. 273 (1998) 11987–11990

J. Med. Chem. 1988, 31, 72-83

Jiang, W., et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 29 (1999) 209-248

Kim, H.S., et al., J. Med. Chem. 44 (2001) 3092-3108

Laterra, J., et al., Lab. Invest. 76 (1997) 565-577

Longati, P., et al., Curr. Drug Targets 2 (2001) 41-55

Maulik, G., et al., CytokineGrowth Factor Rev. 13 (2002) 41-59

Parr, C., and Jiang, W.G., Histol. Histopathol. 16 (2001) 251-268

Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem. 2nd, Tahoori, A. (Ed.) 1972, 5, 125-139

Tomioka, D., Cancer Res. 61 2001) 7518-7524

Wang, R., et al., J. Cell Biology 153 (2001) 1023-1033

WO 01/44154

WO 96/18626

Zwick, E., et al., Trends Mol. Med. 8 (2002) 17-23