

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02810746.2

C07D239/70

A61K 31/517

C07D487/04

C07D471/04

A61K 31/519

A61P 25/00

[43] 公开日 2005 年 8 月 3 日

[11] 公开号 CN 1649848A

[22] 申请日 2002.4.30 [21] 申请号 02810746.2

[30] 优先权

[32] 2001. 4. 30 [33] GB [31] 0110569.1

[32] 2001. 4. 30 [33] GB [31] 0110567.5

[32] 2001. 4. 30 [33] GB [31] 0110570.9

[32] 2001. 7. 17 [33] GB [31] 0117399.6

[32] 2001. 7. 17 [33] GB [31] 0117401.0

[32] 2001. 7. 17 [33] GB [31] 0117420.0

[32] 2002. 2. 11 [33] GB [31] 0203201.9

[32] 2002. 3. 22 [33] GB [31] 0206834.4

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002029 2002.4.30

[87] 国际公布 WO2002/088095 英 2002.11.7

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.27

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72] 发明人 罗马诺·迪法比奥

安娜·M·卡佩利 恰拉·马奇奥尼

法布里齐奥·米歇利

亚历山德拉·帕斯奎里洛

贝尼德塔·佩里尼

伊维斯·圣丹尼斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

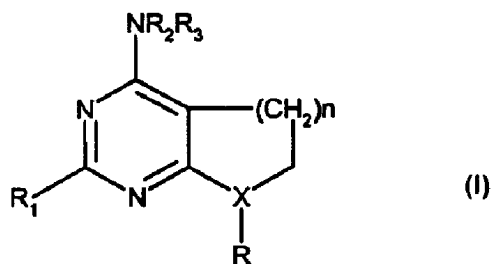
代理人 赵仁临 张平元

权利要求书 8 页 说明书 88 页

[54] 发明名称 作为促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 拮抗剂的稠合嘧啶衍生物

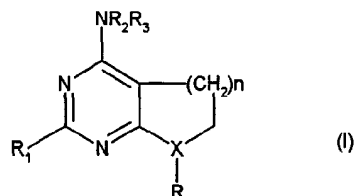
[57] 摘要

本发明提供通式 (I) 化合物, 包括其立体异构体、前药以及药学上可接受的盐或者溶剂化物, 其中各取代基如说明书中定义, 以及它们的制备方法, 含有它们的药物组合物, 以及它们在治疗由促肾上腺皮质激素 - 释放因子 (CRF) 介导的疾病中的用途。



ISSN 1008-4274

1. 通式(I)化合物, 包括其立体异构体、前药以及药学上可接受的盐或者溶剂化物



5

其中

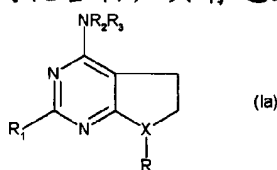
- R 是芳基或杂芳基, 它们可以被 1 到 4 个选自如下基团取代: 卤素, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 卤代 C1-C6 烷氧基, -COR<sub>4</sub>, 硝基, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, 氰基和基团 R<sub>5</sub>;
- 10 R<sub>1</sub> 是氢, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 卤代 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C6 烷氧基, 卤素, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> 或氰基;
- R<sub>2</sub> 是氢, C3-C7 环烷基, 或基团 R<sub>6</sub>;
- R<sub>3</sub> 具有和 R<sub>2</sub> 相同定义, 但 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 不同为氢; 或者
- 15 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成一个饱和或不饱和杂环, 它可被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代, 或
- R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成一个 5-10 员杂芳基, 其中 5 员杂芳基 包含至少一个选自氧, 硫或氮的杂原子和 6-10 员杂芳基包含 1 至 3 氮原子且其中所述 5-10 员杂芳基可以被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代;
- 20 R<sub>4</sub> 是 C1-C4 烷基, -OR<sub>9</sub> 或 -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> 是 5-6 员杂环, 它可以是饱和的或可以含有 1 到 3 个双键, 并可被 1 个或多个 R<sub>8</sub> 基团取代;
- R<sub>6</sub> 是一个可以被一个或多个选自如下基团取代的 C1-C6 烷基: C3-C7 环烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 C1-C6 烷氧基, 羟基, 卤代 C1-C6 烷基;
- 25 R<sub>7</sub> 是 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, C3-C7 环烷基, C1-C6 烷氧基, 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, 苯基, 且可被 1 到 4 个 R<sub>8</sub> 基团

- 取代;
- $R_8$  是 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C2 烷基, 卤素, 硝基, C1-C6 烷氧基或氰基;
- $R_9$  是氢或 C1-C6 烷基;
- 5  $R_{10}$  与  $R_9$  定义相同;
- $X$  是碳原子或氮原子;
- $n$  是 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

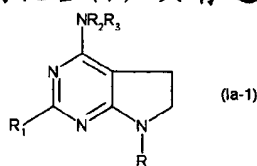
- 10  $R_2$  和  $R_3$  与 N 共同构成饱和或不饱和杂环, 其可被 1 到 3 个  $R_7$  基团取代; 或
- $R_2$  和  $R_3$  与 N 共同构成一个 5-10 员杂芳基, 其中 5 员杂芳基包含至少一个选自氧, 硫或氮的杂原子和 6-10 员杂芳基包含 1 至 3 氮原子且其中所述 5-10 员杂芳基可以被 1 到 3 个  $R_7$  基团取代;

15 3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 具有通式(Ia)结构



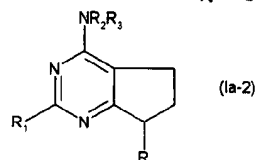
其中  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  和  $X$  根据权利要求 1 所定义。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 具有通式(Ia-1)结构



20 其中  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  根据权利要求 1 所定义。

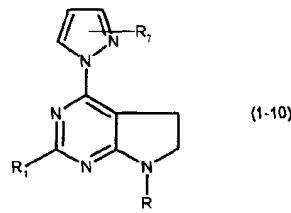
5. 根据权利要求 3 所述的化合物, 具有通式(Ia-2)结构



其中  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  和  $R_3$  根据权利要求 1 所定义。

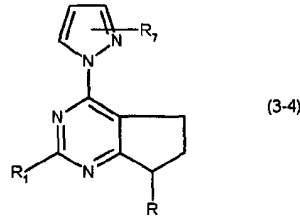
6. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中基团  $NR_2R_3$  代表 5-6 员杂环。

25 7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 具有如下通式结构:



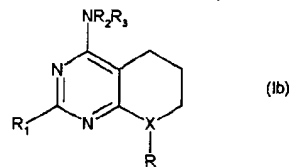
其中 R, R<sub>1</sub> 和 R<sub>7</sub> 根据权利要求 1 所定义。

8. 根据权利要求 6 所述的化合物, 具有如下通式结构



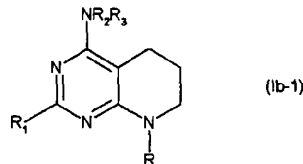
5 其中 R, R<sub>1</sub> 和 R<sub>7</sub> 根据权利要求 1 所定义。

9. 根据权利要求所述的化合物 1, 具有通式(Ib)结构



其中 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 和 X 根据权利要求 1 所定义。

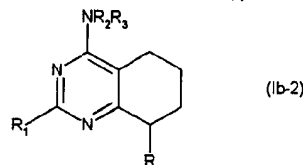
10. 根据权利要求所述的化合物 9, 具有通式(Ib-1)结构



10

其中 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 根据权利要求 1 所定义。

11. 根据权利要求所述的化合物 9, 具有通式(Ib-2)结构



其中 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 根据权利要求 1 所定义。

15 12. 根据权利要求 1 至 11 任一所述的化合物, 其中

R<sub>1</sub> 是 C1-C3 烷基或卤代 C1-C3 烷基。

13. 根据权利要求 1 至 12 任一所述的化合物, 其中

R 为芳基, 选自: 2,4-二氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-三氟甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 2,4,5-三甲基苯基, 2,4-二甲基苯基, 2-甲基-4-甲氧基

基苯基, 2-甲基-4-氯苯基, 2-甲基-4-三氟甲基, 2,4-二甲氧基苯基, 2-甲氧基-4-三氟甲基苯基, 2-甲氧基-4-氯苯基, 3-甲氧基-4-氯苯基, 2,5-二甲氧基-4-氯苯基, 2-甲氧基-4-异丙基苯基, 2-甲氧基-4-三氟甲基苯基, 2-甲氧基-4-异丙基苯基, 2-甲氧基-4-甲基苯基, 2-三氟甲基-4-氯苯基, 2,4-二-三氟甲基苯基, 2-三氟甲基-4-甲基苯基, 2-三氟甲基-4-甲氧基苯基, 2-溴-4-异丙基苯基, 4-甲基-6-二甲基氨基吡啶-3-基, 3,5-二氯-吡啶-2-基, 2,6-二甲氧基-吡啶-3-基和 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基。

14. 根据权利要求 1 至 13 任一所述的化合物, 选自:

10 [7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基丙基)胺;

[7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基丙基)胺;

[7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-丙基丁基)胺;

15 丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺;

[7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丁基乙基胺;

20 丁基-[7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺;

[7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丁基乙基胺;

[7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]环丙基甲基丙基胺;

25 [7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-环丙基甲基丙基胺;

[7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]环丙基甲基丙基胺;

30 环丙基甲基[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]丙基胺;

7-(2,4-二氯苯基)-4-(2-乙基-哌啶-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶;

7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

5 7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

10 7-(2,4-二氯苯基)-4-(5-异丙基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-异丙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

15 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-二甲氧基甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

20 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

4-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

4-(4-溴吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

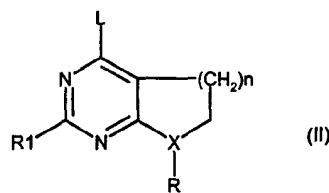
25 7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(4-氯苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(2-硝基苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

30 7-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;

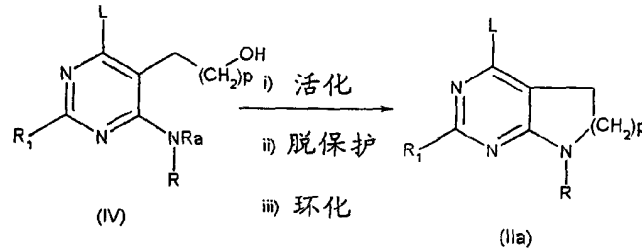
7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吗啉-4-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢--

- 5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;  
 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吡啶-3-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;  
 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吡嗪-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;  
 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-咪唑-5-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;  
 7-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-(1,2,4)三唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶;  
 10 丁基-[7-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-乙基胺;  
 环丙基甲基[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基-胺;  
 环丙基甲基[7-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基胺;  
 15 7-(2,4-二氟苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶;  
 7-(2,4-二氟苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶;  
 [8-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基](1-丙基丁基)胺;  
 20 丁基-[8-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-乙基胺;  
 环丙基甲基[8-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]丙基胺。  
 25 13.一种制备根据权利要求1所述式(I)化合物的方法,包括使用式(II)化合物,其中L为离去基:



与氨基化合物  $R_2R_3NH$ (III)反应,其中 R,  $R_2$  和  $R_3$  根据权利要求1所定义,然后在必要或期望时分离该化合物的盐。

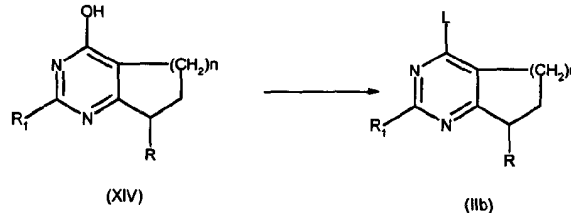
14.根据权利要求 13 所述方法, 用来制备式(IIa)化合物



当 X 为氮原子时相当于式化合物(II), 包括如下步骤:

- i) 通过转化为合适的离去基来活化式(IV)化合物的羟基, 其中 p 为 1 或 2, Ra 是合适的氨基保护基, R 和 R1 根据权利要求 1 所定义;
- ii) 脱去氨基保护基;
- iii) 环化。

15.根据权利要求 13 所示的方法, 用来制备式(IIb)化合物



- 10 当其中 X 为碳原子时相当于式(II)化合物, 包括将式(XIV)化合物的羟基转化为一个离去基, 其中 R 和 R1 根据权利要求 1 所定义。

16.根据权利要求 1 至 12 任一所述化合物在制备用于治疗由 CRF(促肾上腺皮质激素-释放因子)介导的疾病的药物中的用途。

- 15 17.根据权利要求 16 所述的化合物的用途, 用于制备治疗抑郁症和焦虑症的药物。

18.根据权利要求 16 所述的化合物的用途, 用于制备治疗 IBS(刺激性肠道疾病)和 IBD(炎性肠道疾病)的药物。

19.根据权利要求 1 至 12 任一所述化合物, 它用于治疗由 CRF(促肾上腺皮质激素-释放因子)介导的疾病。

- 20 20.根据权利要求 19 所述的化合物, 它用于治疗抑郁症和焦虑症。

21.根据权利要求 19 所述的化合物, 它用于治疗 IBS(应激性肠道疾病)和 IBD(炎性肠道疾病)。

22.一种药物组合物, 包括根据权利要求 1 至 12 任一所述化合物, 和一种或者多种药学上可接受的载体或赋形剂。

23.一种治疗哺乳动物，包括人，特别是治疗由 CRF(促肾上腺皮质激素释放因子)介导的疾病的方法，包括给药有效量的根据权利要求 1 至 12 任一所述的化合物。

24.一种根据权利要求 23 所述的方法，用于治疗抑郁症和焦虑症，包括  
5 给药有效量的根据权利要求 1 至 12 任一所述的化合物。

25.一种根据权利要求 23 所述的方法，用于治疗 IBS(应激性肠道疾病)和 IBD(炎性肠道疾病)，包括给药有效量的根据权利要求 1 至 18 任一所述的化合物。

## 作为促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)

## 拮抗剂的稠合嘧啶衍生物

5

本发明涉及二环衍生物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物以及其在治疗疾病中的用途。

第一个促肾上腺皮质激素-释放因子(CRF)是从羊下丘脑分离得到并证实它是一种41个氨基酸的肽(Vale等,《科学》, 213: 1394-397,1981)。已经发现, CRF能引起内分泌、神经和免疫系统功能产生显著变化。据信CRF是促肾上腺皮质激素("ACTH")、 $\beta$ -内啡肽及其他阿片促黑激素皮质素原("POMC")衍生的肽从垂体前叶的基础释放和应激-释放的主要生理调节剂(Vale等人,《科学》, 213: 1394-397,1981)。

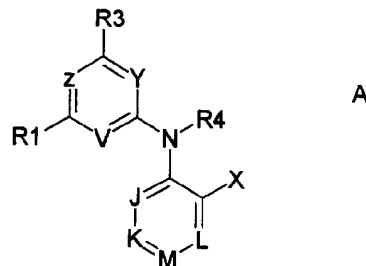
除了刺激 ACTH 和 POMC 产生的作用外, CRF 似乎是重要的中枢神经系统的神经递质任一并在综合身体对应激的全面反应中起着重要作用。

直接向大脑给药 CRF 可以引起与在暴露于应激环境的动物中所观察到的相同的行为、生理和内分泌反应。

因此, 临床资料表明 CRF 受体拮抗剂可能代表新的抗抑郁的和/或抗焦虑的药物, 可用于治疗显示出 CRF 分泌过多的神经精神疾病。

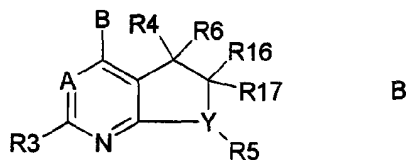
最早的 CRF 受体拮抗剂是肽(参见, 例如 Rivier 等, 美国专利 4,605,642; Rivier 等,《科学》(science), 224:889, 1984)。尽管这些肽证实了 CRF 受体拮抗剂能够减弱 CRF 的药理学应答, 但是 CRF 肽受体拮抗剂存在着肽疗法的常见缺点, 包括缺乏稳定性和口服活性有限。最近报道了小分子 CRF 受体拮抗剂。

WO 95/10506 公开了一种具有一般 CRF 拮抗剂活性的通式(A)结构的化合物:



其中 Y 可以是 CR29; V 和 Z 可以是氮原子和碳原子, R3 可以是一种胺衍生物和 R4 可以和 R29 共同组成 5 员环, 以及当 R29 为 -CH(R30) 时可以是 -CH(R28)。但并没有具体公开上述定义的化合物。

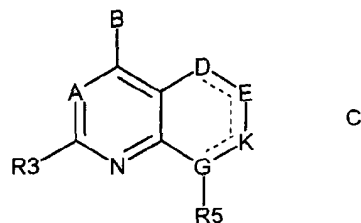
WO 95/33750 也公开了一种具有 CRF 拮抗剂活性的通式(B)结构的化合物,



其中 A 和 Y 可以是氮原子和碳原子和 B 可以是一种胺衍生物。

通式(B)化合物及其制备方法包括在 WO 95/33750 的实验部分中, 其特征在于当其中的 5 员环为饱和环时, 环上除 Y 以外的其他原子上至少有一个非氢取代基。

WO 98/08846 也公开了一种具有 CRF 拮抗剂活性的通式(C)结构的化合物,



其中 A 可以是氮原子, G 可以是氮原子或碳原子, B 可以是氨基衍生物及其他定义的基团。

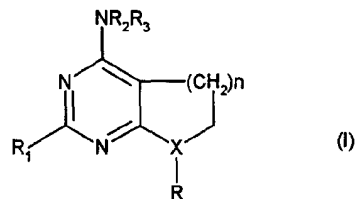
通式(C)化合物, 其中 A 可以是氮原子和 B 可以是氨基衍生物, 其制备方法包括在 WO 98/08846 的实验部分, 其特征在于当其中的 6 员环为饱和环时, 环上除 G 以外的其他原子上至少有一个非氢取代基。

由于 CRF 的生理学重要性, 发展具有显著的与 CRF 受体结合活性并且可以拮抗 CRF 受体的小分子仍然是向往的目标。这些 CRF 受体拮抗剂可以用于治疗内分泌、精神病学和神经病学的病症或疾病, 包括一般的与应激相关的疾病。

虽然通过给药 CRF 受体拮抗剂来调节 CRF 已取得很大进展, 但技术上仍需要有效的小分子 CRF 受体拮抗剂。此外还需要含有所述 CRF 受体拮抗剂的药物组合物以及使用该拮抗剂治疗例如与应激相关的病症的方法。本发明满足了这些需要, 并且具有其它相关优点。

特别地, 本发明涉及一种新的化合物, 它是对促肾上腺皮质激素-释放因子(CRF)受体具有特异性和有效的拮抗剂。

本发明提供了通式(I)化合物, 包括其立体异构体、前药以及药学上可接受的盐或者溶剂化物。



5

其中

- R 是芳基或杂芳基, 它们可以被 1 到 4 个选自如下基团取代:  
 卤素, C1-C6 烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 卤代 C1-C6 烷氧基, -COR<sub>4</sub>, 硝基, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, 氰基, 和基团 R<sub>5</sub>;
- 10 R<sub>1</sub> 是氢, C1-C6 烷基, C2-C6 烯基, C2-C6 炔基, 卤代 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C6 烷氧基, 卤素, NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> 或氰基;
- R<sub>2</sub> 是氢, C3-C7 环烷基, 或基团 R<sub>6</sub>;
- R<sub>3</sub> 具有和 R<sub>2</sub> 相同定义, 但 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 不同为氢; 或者
- 15 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成一个饱和或不饱和杂环, 它可被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代, 或
- R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成一个 5-10 员杂芳基, 其中 5 员杂芳基 包含至少一个选自氧, 硫或氮的杂原子和 6-10 员杂芳基包含 1 至 3 氮原子 且其中所述 5-10 员杂芳基可以被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代;
- 20 R<sub>4</sub> 是 C1-C4 烷基, -OR<sub>9</sub> 或 -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>;
- R<sub>5</sub> 是 5-6 员杂环, 它可以是饱和的或可以含有 1 到 3 个双键, 并可被 1 个或多个 R<sub>8</sub> 基团取代;
- R<sub>6</sub> 是一个可以被一个或多个选自如基团取代的 C1-C6 烷基:  
 C3-C7 环烷基, C1-C6 烷氧基, 卤代 C1-C6 烷氧基, 羟基, 卤代 C1-C6 烷基;
- 25 R<sub>7</sub> 是 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, C3-C7 环烷基, C1-C6 烷氧基, 羟基, 卤素, 硝基, 氰基, C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, 苯基, 且可被 1 到 4 个 R<sub>8</sub> 基团取代;
- R<sub>8</sub> 是 C1-C6 烷基, 卤代 C1-C2 烷基, 卤素, 硝基, C1-C6 烷氧

- 基或氰基；
- R<sub>9</sub> 是氢或 C1-C6 烷基；
- R<sub>10</sub> 与 R<sub>9</sub> 定义相同；
- X 是碳原子或氮原子；
- 5 n 是 1 或 2。

本发明的游离碱氨基化合物的酸加成盐可通过现有技术中的众所周知方法制备，并可从有机酸或无机酸形成。适宜的有机酸包括：马来酸，苹果酸，富马酸，安息香酸，抗坏血酸，琥珀酸，甲磺酸，对甲苯磺酸，乙酸，10 草酸，丙酸，酒石酸，水杨酸，柠檬酸，葡糖酸，乳酸，扁桃酸，肉桂酸，天冬氨酸，硬脂酸，棕榈酸，乙醇酸，谷氨酸，以及苯磺酸。适宜的无机酸包括盐酸，氢溴酸，硫酸，磷酸，以及硝酸。因此，式(I)化合物的“药学上可接受的盐”将包括任何和所有可接受的盐的形式。

溶剂化物可以是，例如，水合物。

15 下文所述内容涉及本发明化合物包括具有通式(I)结构的化合物，以及其药学上可接受的盐，以及其药学上可接受的溶剂化物。

此外，前药也包含在本发明的内容中。前药是指在被给药病患者后在其体内能够释放具有通式 I 结构的化合物的任何以共价键合的载体。前药通常是通过裂解修饰，或者常规处理，或者在体内的方式对其功能基团进行修饰20 来制备的，得到母体化合物。前药包括，例如，本发明的化合物，其中羟基、氨基、巯基与任何基团键合，并且在其对病人给药后，该基团被裂解，形成羟基、氨基、巯基。因此，前药的代表性化合物包括(但不局限于)化合物(I)中羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯，甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。更进一步，在其为羧酸(-COOH)时，可使用其酯的形式，例如甲酯，乙酯等。

25 关于其立体异构体，具有通式(I)结构的化合物可能含有手性中心，并可能存在内消旋体、外消旋体混合物以及独立的对映异构体或者非对映异构体。所有这些异构体及其混合物都包括在本发明中。更进一步地，可能以其多晶型物存在的化合物(I)的一些结晶形式也包含在本发明中。

30 术语 C1-C6 烷基 在本发明中以基团或者其中一部分使用时，表示含有 1 到 6 个碳原子的直链或者支链烷基；例如上述基团包括甲基，乙基，丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，戊基或者己基。

术语 C3-C7 环烷基 是指含有 3 至 7 个碳原子的非芳香单环烃环,例如,环丙基,环丁基,环戊基,环己基 或者环庚基; 并且不饱和 环烷基包括环戊烯基和环己烯基等。

术语卤素是指氟原子,氯原子,溴原子或者碘原子。

- 5 术语卤代 C1-C6 烷基或卤代 C1-C2 烷基是指具有一个或者多个碳原子且其中至少一个氢原子被卤原子取代的烷基,例如三氟甲基等。

术语 C2-C6 烯基定义为含有一个或者多个双键以及 2 到 6 个碳原子的直链或支链基,例如,乙烯基,2-丙烯基,3-丁烯基,2-丁烯基,2-戊烯基,3-戊烯基,3-甲基-2-丁烯基或者 3-己烯基等。

- 10 术语 C1-C6 烷氧基可以是直链或者支链烷氧基,例如甲氧基,乙氧基,丙氧基,丙-2-氧基,丁氧基,丁-2-氧基或者甲基丙-2-氧基等。

术语卤代 C1-C6 烷氧基可能是被至少被一个卤素,优选氟原子取代如前所定义 C1-C6 烷氧基,例如  $\text{OCHF}_2$ , 或者  $\text{OCF}_3$ 。

- 15 术语 C2-C6 炔基定义为含有一个或者多个三键以及 2 到 6 个碳原子的直链或支链基,包括乙炔基,丙炔基,1-丁炔基,1-戊炔基,3-甲基-1-丁炔基等。

术语芳基是指芳香碳环基,例如苯基、联苯基或者萘基。

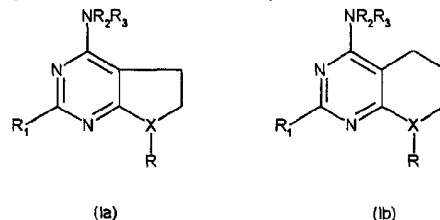
术语杂芳基是指 5-10 员芳香杂环,且含有至少一个选自氮,氧和硫的杂原子,并且含有至少一个碳原子,包括单环或者多环系统。

- 20 代表性杂芳基包括(但不限于)呋喃基,苯氧基呋喃基,噻吩基,苯并噻吩基,吡咯基,吲哚基,异吲哚基,氮杂吲哚基,吡啶基,喹啉基,异喹啉基,噁唑基,异噁唑基,苯并噁唑基,吡唑基,咪唑基,苯并咪唑基,噻唑基,苯并噻唑基,异噻唑基,吡嗪基,嘧啶基,吡嗪基,三嗪基,1,2-二氮杂萘基,2,3-二氮杂萘基和喹唑啉基。

- 25 术语杂环是指 5-7 员单环或者 7-10 员多环基杂环基,可以是饱和的,不饱和的或者芳香性的,并且含有 1-4 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中的氮和硫的杂原子可任选地被氧化,并且其中的氮杂原子可被任选地季铵盐化,包括与苯环稠合的二环或者三环(或者)更多杂环。杂环也可通过杂原子和碳原子相连。杂环还包括如上所定义的杂芳基。因此,除了前面所  
30 列举的杂芳基外,杂环还包括(但不限于)吗啉基,吡咯烷酮基,吡咯烷基,

哌啶基, 乙内酰脲基, 戊内酰胺基, 环氧乙烷基, 环氧丁烷基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 四氢吡啶基, 四氢嘧啶基, 四氢噻吩基, 四氢噻喃基, 四氢嘧啶基, 四氢噻吩基, 四氢噻喃基等。

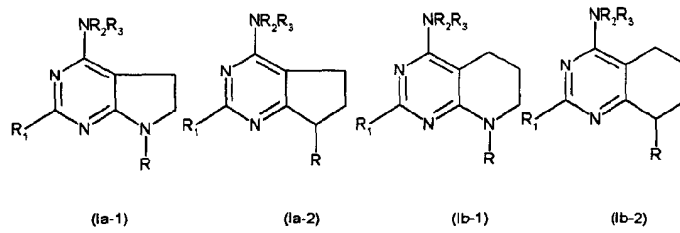
根据上述定义, 术语 5-6 员杂环是指, 含有 1-4 个独立地选自 N, O, S 的杂原子, 且其中 N 和 S 可任选地被氧化, N 可任选地被季铵盐化的, 饱和或不饱和或芳香性的 5-6 员单杂环。杂环还包括前面所定义的杂芳环。杂环可通过杂原子与碳原子相连。因此, 该术语包括(但不限于)吗啉基, 吡啶基, 吡嗪基, 吡唑基, 三唑基, 咪唑基, 噁二唑基, 噁唑基, 吡咯烷酮基, 吡咯烷基, 哌啶基, 乙内酰脲基, 戊内酰胺基, 环氧乙烷基, 环氧丁烷基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 四氢吡啶基, 四氢嘧啶基, 四氢噻吩基, 四氢噻喃基, 四氢嘧啶基, 四氢噻吩基, 四氢噻喃基等。



在一个优选的实施例中, 当如上定义的通式(I)化合物中 n 为 1 时, 本发明的 CRF 受体拮抗剂具有结构(Ia), 而, 当如上定义的通式(I)化合物中 n 为 2 时, 本发明的 CRF 受体拮抗剂具有结构(Ib), 其中 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 如上定义。

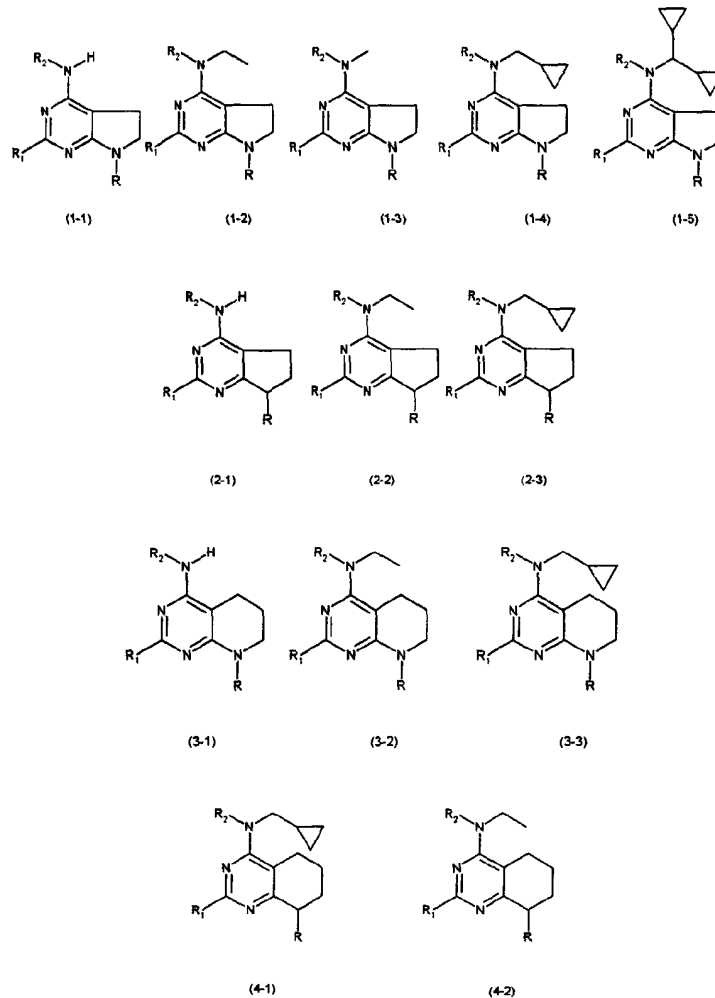
本发明其他代表性的化合物包括通式(I), (Ia)和(Ib)结构的化合物, 其中 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成饱和或不饱和杂环, 它可被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代或 R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 与 N 共同构成一个 5-10 员杂芳基, 其中 5 员杂芳基 包含至少一个选自氧, 硫或氮的杂原子, 和 6-10 员杂芳基包含 1 至 3 氮原子 且其中所述 5-10 员杂芳基可以被 1 到 3 个 R<sub>7</sub> 基团取代, 其中 R<sub>7</sub> 如上定义。

基于 X 的不同选择, 本发明的 CRF 受体拮抗剂包括具有通式(Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2)结构的化合物。



本发明的更具体实施方案包括但不限于，具有通式(Ia-1)，(Ia-2)，(Ib-1)和(Ib-2)结构的化合物，其中基团 NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 代表一个仲胺或叔胺。

特别优选化合物(1-1)，(1-2)，(1-3)，(1-4)，(1-5)，(2-1)，(2-2)，(2-3)，  
5 (3-1)，(3-2)，(3-3)，(4-1)，(4-2)

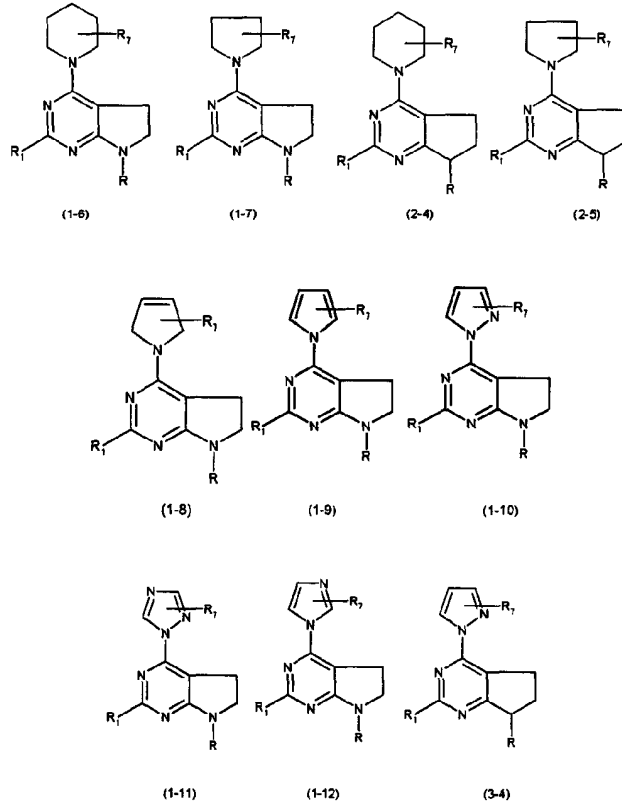


10

其中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R 如上定义，在实验部分给出了这些化合物的实施例。

本发明更具体的实施方案包括，但不限于，具有通式(Ia-1)，(Ia-2)，(Ib-1)  
15 和(Ib-2)的化合物，其中基团 NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> 为 5-6 员杂环。

特别优选式(1-6)，(1-7)，(1-8)，(1-9)，(1-10)，(1-11)，(1-12)，(2-4)，(2-5)和(3-4)化合物



5

其中  $R_1$ ,  $R$  和  $R_7$  如前定义。

在实验部分给出了这些化合物的实施例。

本发明更优选的实施方案包括,但不限于,具有通式(I); (Ia), (Ib), (Ic),  
 10 (Id); (Ia-1), (Ia-2), (Ib-1), (Ib-2), (Ic-1), (Ic-2), (Id-1), (Id-2), (1-1), (1-2),  
 (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (2-1),  
 (2-2), (2-3), (2-4), (2-5), (3-1), (3-2), (3-3), (3-4), (4-1)和(4-2)结构的化  
 合物。

其中:

- 15 • $R_1$  是 C1-C3 烷基或者卤代 C1-C3 烷基, 优选甲基或者三氟甲基;
- $R$  是芳基, 选自 2,4-二氟苯基, 2-氟-4-甲基苯基, 2-氟-4-三氟甲基苯基, 2-氟-4-甲氧基苯基, 2,4,5-三甲基苯基, 2,4-二甲基-苯基, 2-甲基-4-甲氧基苯基, 2-甲基-4-氟苯基, 2-甲基-4-三氟甲基, 2,4-二甲氧基苯基, 2-甲氧基-4-三氟甲基苯基, 2-甲氧基-4-氟苯基, 3-甲氧基-4-氟苯基, 2,5-二甲氧基-4-氟苯基, 2-甲氧基-4-异丙基苯基, 2-甲氧基-4-三氟甲基苯基, 2-甲氧基-4-异丙基苯基, 2-甲氧基-4-甲基苯基, 2-三氟甲基-4-氟苯基, 2,4-二-三氟甲基苯基, 2-三氟甲基-4-甲基苯基, 2-三氟甲基-4-甲氧基苯基, 2-溴-4-异丙基苯
- 20

基, 4-甲基-6-二甲基氨基吡啶-3-基, 3,5-二氯-吡啶-2-基, 2,6-二甲氧基-吡啶-3-基和 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-基。

本发明优选的化合物是:

- 5 [7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基-丙基)胺(1-1-1);  
 [7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基丙基)胺(1-1-2);  
 [7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-丙基丁基)胺(1-1-3);
- 10 丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基-胺(1-2-1);  
 [7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丁基乙基胺(1-2-2);
- 15 丁基-[7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺(1-2-3);  
 [7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丁基乙基胺(1-2-4);  
 [7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]
- 20 环丙基甲基丙基胺(1-4-1);  
 [7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-环丙基甲基丙基胺(1-4-2);  
 [7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]环丙基甲基丙基胺(1-4-3);
- 25 环丙基甲基[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]丙基胺(1-4-4);  
 7-(2,4-二氯苯基)-4-(2-乙基-哌啶-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-6-3);  
 7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-7-3);
- 30 7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并

- [2,3-d]嘧啶(1-10-1);
- 7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-2);
- 7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-6);
- 5 7-(2,4-二氯苯基)-4-(5-异丙基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-异丙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-7);
- 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-9);
- 10 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-11);
- 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-二甲氧基甲基-吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-15);
- 15 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-16);
- 4-(4-溴-3-甲基-吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-18);
- 4-(4-溴吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-19);
- 20 7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(4-氯苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-23);
- 7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(2-硝基苯基)-吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-24);
- 25 7-(2,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶(1-10-30);
- 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吗啉-4-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶(1-10-31);
- 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吡啶-3-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶(1-10-32);
- 30 7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-吡嗪-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢

-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶(1-10-33);

7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-唑(oxalol)-5-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[(2,3-d)]嘧啶(1-10-40);

5 7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基-(1,2,4)三唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1-11-2);

丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-乙基胺(2-2-5);

环丙基甲基[7-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基-胺(2-3-5);

10 环丙基甲基[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基胺(2-3-6);

7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶(2-5-1);

15 7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶(2-5-2);

[8-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-丙基丁基)胺(3-1-1);

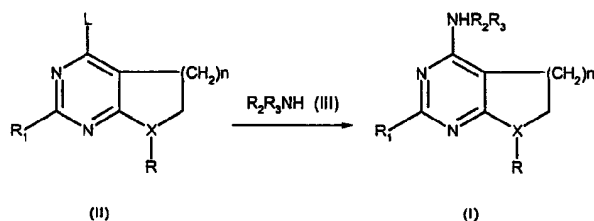
丁基-[8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-乙基胺(3-1-2);

20 环丙基甲基[8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]丙基胺(3-1-3).

一般地,可以根据本领域技术熟练人员已知的有机合成技术来制备式(I)结构化合物,在实施例中也给出了代表性的方法。

25 可以通过后面所概述的一般方法来制备式(I)结构化合物及其盐和溶剂化物。在下面的描述中,除非另有说明,基团 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>和 n 与前面关于式(I)化合物的定义是相同的。

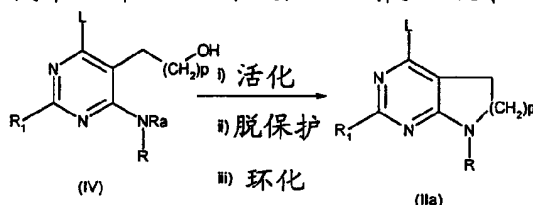
可以由式(II)化合物与胺 NHR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>(III)反应制备式(I)化合物,其中 L 是选自卤素(优选氯)或磺酸(如甲磺酸, 甲苯磺酸, 三氟甲磺酸)的活性残基的离去基



反应优选在非质子溶剂如  $N,N$ -二甲基甲酰胺中进行, 如果需要, 可以在强碱如氢氧化钠及加热条件下进行。

5 作为选择, 当  $NR_2R_3$  为环时, 化合物(II)可以与胍反应, 得到相应的胍基衍生物然后环化得到期望的终产物(I)。

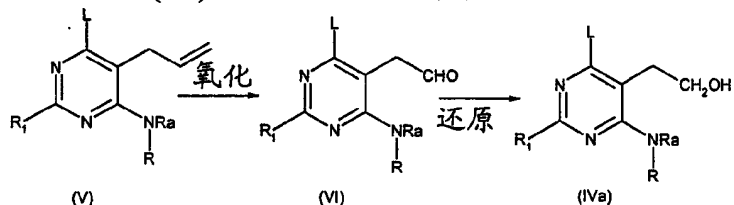
当 X 为氮原子时, 式(II)化合物相当于式(IIa)化合物, 它可通过环化式(IV)化合物来制备, 其中 p 为 1 或 2 以及 Ra 是合适的氨基保护基。羟基的活化可以通过将其转化为合适的离去基, 如甲磺酸基 (mesylate) 来进行。可以在非质子溶剂, 如二氯甲烷中以及用酸, 如三氟乙酸来对保护的氨基去保护。



10

环化反应可以在非质子溶剂如四氢呋喃和在叔胺如三乙胺存在下进行。

当 p 为 1 时, 式(IV)化合物相当于式(IVa)化合物, 它可以通过将式(V)化合物氧化为相应的醛(VI), 然后还原为醇来制备。

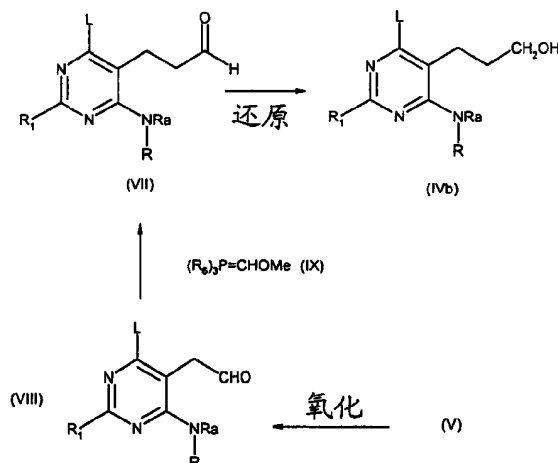


15

可以在低温如  $-78^{\circ}\text{C}$  和在二氯甲烷等溶剂中, 以臭氧进行氧化反应。

可以用例如硼氢化钠和在甲醇等溶剂中进行还原反应。

当 p 为 2 时, 可以以合适的还原剂如二异丁基氢化铝在普通条件下(非质子溶剂如二氯甲烷, 低温如  $0^{\circ}\text{C}$ )将式(VII)的醛还原得到式(IV)化合物。

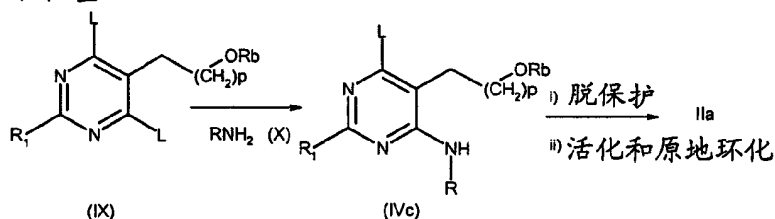


可以通过式(VIII)化合物与磷内盐进行 Wittig 反应来制备式(VII)化合物, 其中  $R_6$  为苯基或苯基衍生物, 然后进行酸(如氯化氢)水解。反应在非质子溶剂如乙酰脲或醚如四氢呋喃中进行。

5 可以通过氧化式(V)化合物得到醛(VIII)。

在低温如 $-78^{\circ}C$ 和二氯甲烷等溶剂中, 以臭氧进行氧化反应。

另一方面, 可以由式(IX)化合物与胺(X)反应制备式(IVc)化合物, 其中  $R_b$  是合适的羟基保护基。

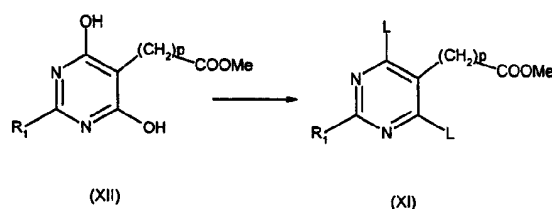


10 优选在非质子溶剂如二氯甲烷或  $N,N$ -二甲基甲酰胺中, 及任选地在叔胺(如三乙胺)存在下进行反应。

可以将式(IVc)化合物去保护然后如前面所述进行羟基活化(如甲磺酸)然后进行在原处环化。

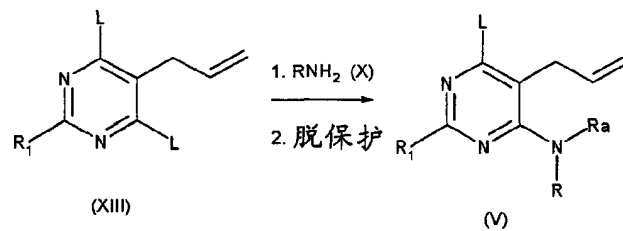
可以使用合适的还原剂如二异丁基氢化铝还原式(XI)化合物得到式(IX)

15 化合物:



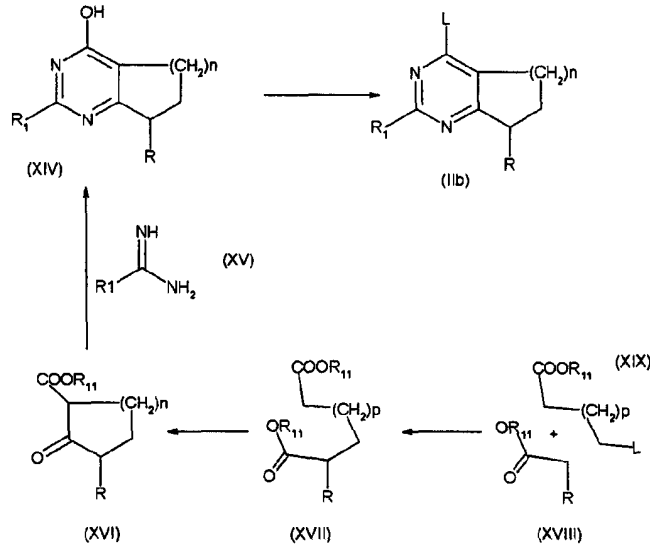
可以将式(XII)化合物的羟基转化为合适的离去基制备式(XI)化合物。例如可通过已知通用方法进行卤化反应。因此, 反应可以使用  $PO(Hal)_3$  (其中 Hal 优选氯) 处理来进行。

可以通过式(XIII)化合物与胺(X)反应, 然后对氨基进行保护得到式化合物(V)。



5 优选在非质子溶剂如四氢呋喃, 二氯甲烷或 *N,N*-二甲基甲酰胺中及在强碱如氢氧化钠存在下和加热条件下进行反应。

当 X 为碳原子时, 式(II)化合物相当于式(IIb)化合物, 它可通过将式(XIV)化合物的羟基转化为离去基来制备。



10 例如, 可通过已知通用方法进行卤化反应。因此, 反应可以使用  $\text{PO}(\text{Hal})_3$  (其中 Hal 优选氯) 进行。

可以通过式(XVI)化合物与乙脒(XV)的盐(如盐酸盐)环化反应制备式(XIV)化合物

该反应在 C1-C4 有机碱(如甲醇钠)存在下和在有机溶剂如甲醇中进行。

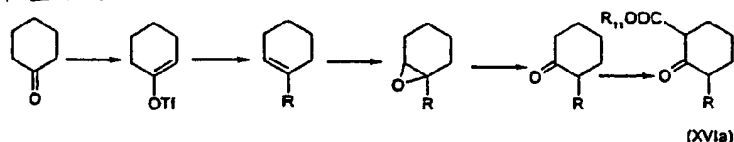
15 式(XVI)化合物可以由环化式(XVII)化合物得到, 其中  $\text{R}_{11}$  是直链或支链 C1-C4 烷基, 且 p 如前定义。

可以在 C1-C4 醇盐有机碱(如甲醇钠)存在下和在非质子溶剂如 *N,N*-二甲基甲酰胺或甲苯中和 20°C 到 100°C 温度范围内进行环化反应。

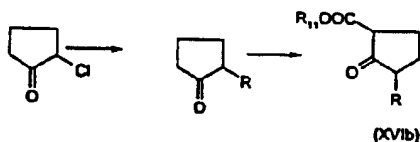
可通过式(XVIII)化合物与式(XIX)化合物反应制备式化合物(XVII), 其中 L 优选溴或碘。

可以在低温条件下如 $-78^{\circ}\text{C}$ 和在非质子溶剂如醚溶剂(如四氢呋喃)中以及强碱如二异丙基氨基锂存在下进行环化反应。

另一方面,当  $n$  为 2 是,式(XVIa)化合物相当于式(XVI)化合物,它可通过如下图解所示的方法由环己酮来制备。可以将其转化为活泼的烯醇酯(如三氟甲磺酸酯,如 Lai 和 McAllister 等; Synth.Commun.; 29; 3; 1999; p409), 然后与有机金属衍生物(如硼酸衍生物,如 Suzuki, Akira; 《有机化学》(J.Org.Chem.); 58; 8; 1993; p 2201)偶合反应得到 R 取代环己烯, 然后可使用例如氯代过苯甲酸将其环氧化, 并在酸条件下将其转化为羰基(例如使用硫酸, 如 Crotti, P.等; 《四面体》(Tetrahedron); 29; 1973; p 155)。然后可使用强碱(如二异丙基氨基锂)和酰化试剂(例如氰基甲酸乙酯)对所得的酮进行羧甲基化。



或者,当  $n$  为 1 是,式(XVIb)化合物相当于式(XVI)化合物,它可以通过按照下图解的方法制备,将 2-氯-环戊酮与合适有 R 基的 Grignard 衍生物反应, 然后按照上述方法进行羧甲基化。



式化合物(XI), (XII), (XIII), (XVIII)和(XIX)或是已知化合物或可以用与对已知化合物所述的类似方法来制备。

药学上可接受的盐也可通过常用方法由化合物(I)其他的盐, 包括其他药学上可接受的盐来制备。

通过结晶或者蒸发合适的溶剂可以方便地将与溶剂分子结合的化合物(I)分离出来, 并得到相应的溶剂化物。

当需要得到通式(I)化合物的某一特定的对映异构体时, 可以通过用例如常用方法将通式(I)化合物相应的对映体混合物拆分得到。因此可以使用手性 HPLC 方法从通式(I)外消旋化合物得到所需的对映异构体。

本发明还包括同位素标记化合物, 它们与通式 I 化合物及下面的化合物是相同的, 但实际上 其中的一个或者多个原子被与他们在自然界中存在的具有不同原子质量或者质量数的原子所替换。可结合于本发明化合物中的同

位素包括氢, 碳, 氮, 氧, 磷, 氟, 碘和氯的同位素, 如  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ 。

包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物以及所述化合物药学上可接受的盐都被包括在本发明的范围内。本发明中掺入放射性同位素如  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  的同位素标记化合物在药物和/或基质组织分布分析中是有用的。特别优选氘,  $^3\text{H}$  和碳-14,  $^{14}\text{C}$  同位素因为它们易于制备和检测。 $^{11}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$  同位素在 PET(正电子发射 X 射线层析照相技术)中特别有用, 而  $^{125}\text{I}$  同位素在 SPECT(单光子发射计算机化 X 射线层析照相技术)中特别有用, 所有这些都用于大脑成像。此外, 由于具有更长的代谢稳定性, 例如提高体内半衰期或降低必需的剂量, 更重的同位素替代物, 如氘,  $^2\text{H}$  具有一定的治疗优势, 因此, 在某些环境下它们优选。一般可以通过下面图解中和/或实施例中的方法使用容易得到的同位素标记试剂取代非同位素标记试剂来制备本发明的同位素标记化合物 I 及后面的化合物。

本发明 CRF 受体拮抗剂在包括 CRF1 受体和 CRF2 受体的 CRF 受体位点具有活性并且它可用于治疗由 CRF 或 CRF 受体介导的疾病。

一个化合物作为 CRF 受体拮抗剂的效力可以通过各种试验方法进行测定。本发明适宜的 CRF 拮抗剂可以抑制 CRF 与其受体的特异性结合并具有拮抗与 CRF 相关的活性。通式(I)化合物可以通过一种或多种被一般为此可接受的试验来检测其作为 CRF 拮抗剂的活性, 包括(但不限于)DeSouza 等(*《神经科学杂志》(J. Neuroscience) 7: 88,1987*)和 Battaglia 等(*《突触》(Synapse) 1: 572,1987*)所公开的方法。

可以使用类似的闪烁近似技术(SPA)来进行 CRF-受体结合测试。配体连接在用来表达 CRF 受体的重组体膜上, CFR 受体又连接在涂有麦杆菌凝集素的 SPA 珠上。在实验部分将公开实验的具体内容。

就 CRF 受体结合亲和性而言, 本发明的 CRF 受体拮抗剂具有小于  $10\mu\text{M}$  的  $K_i$  值。在本发明一个优选的实施方案中, CRF 受体拮抗剂具有  $0.1\text{nM}$ - $10\mu\text{M}$  的  $K_i$  值。

在一个更优选的实施方案中具有小于  $1\mu\text{M}$  的  $K_i$  值和一个更优选的实施方案具有小于  $0.1\mu\text{M}$  的  $K_i$  值。如下面更具体描述的那样, 本发明中的代表性的化合物的  $K_i$  值都通过实施例 5 中所述的方法进行了测定。

具有小于  $1\mu\text{M}$  的  $K_i$  值的优选的化合物是编号为 1-10-9, 1-10-11,

1-10-16, 1-10-19, 1-10-23, 1-10-24, 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-40, 1-11-2, 2-2-5, 2-3-5, 2-3-6 和 2-5-2 的化合物。

具有小于 0.1  $\mu\text{m}$  的  $K_i$  值的更优选的化合物是编号为 1-1-1, 1-1-2, 1-1-3, 1-2-1, 1-2-2, 1-2-3, 1-2-4, 1-4-1, 1-4-2, 1-4-3, 1-4-4, 1-6-3, 1-7-3, 5 1-10-1, 1-10-2, 1-10-6, 1-10-7, 1-10-15, 1-10-18, 1-10-30, 2-5-1, 3-1-1, 3-2-1 和 3-3-1 的化合物。

本发明的化合物可用于治疗与 CRF 受体相关的中枢神经系统疾病。特别地, 它可用于治疗和预防伴随有或者不伴随有精神病症、紧张症、抑郁症、非典型病症或产后发作症特征的包括两极性抑郁症、多极性抑郁症、单发或 10 复发抑郁症等主要的抑郁疾病, 用于治疗焦虑症和恐慌症。其他的情绪疾病涵盖了主要的抑郁疾病, 包括伴随有或者不伴随有非典型特征的有早期和后期发作的精神抑郁症, 神经压抑症、外伤性抑郁症和社会恐惧症; 伴随早期和后期发作特征并伴随情绪低落的老年性痴呆(Alzheimer 氏痴呆); 由情绪沮丧引起的心血管异常; 由酒精、安非他明、可卡因、迷幻剂、鸦片、苯环己 15 哌啶、镇静剂、催眠剂、抗焦虑剂和其他药剂所引起的精神疾病; 抑郁性精神分裂症; 以及抑郁型调节紊乱。主要的抑郁病症还可能引起一般的疾病, 包括但不限于, 心肌梗塞、糖尿病、流产或早产等。

本发明的化合物还是一种有用的止痛剂。特别地, 它们可用于治疗外伤疼痛如术后疼痛; 撕裂性外伤疼痛如鳃状神经丛; 慢性疼痛如骨关节炎、风 20 湿性关节炎、或者鳞癣关节炎等; 神经疼痛如后疱疹神经痛、三叉神经痛、部分或脉间神经痛、纤维神经痛、灼痛、外神经痛、糖尿病神经疾病、化疗引起的神经疾病、与艾滋病相关的神经疾病、枕骨神经痛、膝状神经痛、舌咽神经痛、反射性交叉神经营养不良、幻肢疼痛; 各种头痛如偏头痛、急性或慢性紧张性头痛、颞下颌疼痛、上颌窦疼痛、集束性头痛; 牙痛; 癌痛; 25 源于内脏的疼痛; 肠胃痛; 神经诱发病; 运动伤痛; 痛经; 月经痛; 脑膜炎; 蛛网膜炎; 肌肉骨骼痛; 背部轻微疼痛, 如脊髓狭窄; 圆盘脱落; 坐骨神经痛; 咽痛; 脊椎骨愈合; 痛风; 烧伤; 结疤痛; 骚痒; 以及丘脑痛如中风性丘脑痛。

本发明的化合物还被用于治疗进食和食欲功能紊乱以及食欲减退、神经 30 性食欲缺乏和易饿症等疾病。

本发明的化合物还被用于治疗睡眠疾病, 包括 dysomnia, 失眠, 睡眠室

息，嗜睡和生理节奏紊乱(circadian ritmic disorders)。

本发明的化合物也用于治疗 and 预防认知疾病。认知疾病包括痴呆症，健忘症以及其他没有特别具体说明的认知疾病。

此外，本发明的化合物还用作那些没有认知和/或记忆缺陷的健康人的认知和/或记忆加强剂。

本发明的化合物还被用于治疗对一些物质的依赖性和耐受性。例如，它们可用于对烟碱，酒精，咖啡因，苯环己基哌啶(苯环己基哌啶类似化合物)的依赖性的治疗；或者用于治疗对鸦片剂(如大麻，海洛因，吗啡)或者苯并二氮杂庚因的依赖性和耐受性治疗；也可用于古柯碱，镇静剂(sedative ipnotic)，安非他明或安非他明相关药物(如右旋安非他明，甲基安非他明)或其组合物的成瘾性疾病治疗。

本发明的化合物还有用作抗炎制剂，特别地，它用于哮喘，流感，慢性支气管炎和风湿性关节炎等炎症；胃肠道炎症疾病如节段性回肠炎(Crohn)病、大肠溃疡、肠炎(IBD)以及非甾族抗炎药物引起的疾病；皮肤疾病如疱疹和湿疹；膀胱炎症如膀胱炎和严重的失禁症；以及眼部和牙部炎症的治疗。

本发明的化合物还用于治疗过敏性疾病的治疗，特别地用于皮肤过敏如风疹和气道过敏如鼻炎。

本发明的化合物还被用于治疗呕吐，例如反胃，恶心和呕吐。呕吐包括急性呕吐，延时呕吐和定时呕吐。本发明的化合物可用于由任何原因所引起的呕吐。例如，呕吐可以是由于药物引起的，例如肿瘤化疗剂，例如烷基化试剂如环磷酰胺、亚硝基脲氮芥、洛莫司汀和苯丁酸氮芥；细胞毒抗生素如更生霉素、多柔比星、丝链霉素 C 和争光霉素；抗代谢物如阿糖胞苷、甲胺喋呤、和 5- 氟尿嘧啶；长春花生物碱如依托泊苷，长春碱和长春新碱；以及其他诸如顺铂，达卡巴嗪，甲苄肼和羟基脲；以及它们的组合物；放射治疗如胸腔和腹部的放射治疗，如癌症的治疗；中毒；毒素如由代谢紊乱或者感染引起的疾病，如胃炎或细菌传播或者滤过性毒菌引起的胃肠感染；怀孕；前庭疾病如运动疾病，眩晕，头昏眼花，梅尼尔(Meniere's)病；术后疾病；；肠胃阻塞；肠胃动力消退；内脏疼痛如心肌梗塞或者腹膜炎；偏头痛；头盖间压力增加；头盖间压力降低(如恐高症)；阿片止痛剂如吗啡；和胃-食道逆呃，酸消化不良，饮食过度，胃泛酸，胃灼热/反胃，心绞痛如偶发性心绞痛，夜间心绞痛，以及饮食所引起的心绞痛和胃弱的治疗。

本发明的化合物特别用于胃肠疾病如肠躁动综合症(IRS);皮肤疾病如牛皮癣, 痒痒和晒斑; 血管疾病如咽痛, 血管头痛以及雷尼尔(Reynaud's)病; 大脑缺血如脑血管痉挛伴随蛛网膜下出血; 纤维组织和胶原质疾病如硬化病和嗜曙红细胞纤维化; 与免疫系统增强或减弱相关的疾病例如全身红斑性  
5 肢痛病和风湿疾病如纤维组织炎; 和咳嗽的治疗。

本发明的化合物特别使用于抑郁症、焦虑症和恐慌症的治疗。

抑郁症包括伴随有或者不伴随有精神病症、紧张症、抑郁症、非典型病症或产后发作症病征的包括单极性抑郁症、双极性抑郁症、单发性抑郁症和复发性抑郁症, 包括伴随有或者不伴随有非典型特征的有早期和后期发作病  
10 征的精神抑郁症, 和神经压抑症、外伤性抑郁症和社会恐惧症; 伴随早期和后期发作特征并伴随情绪低落的早老性痴呆(Alzheimer 氏痴呆); 由情绪沮丧引起的心血管异常; 由酒精、安非他明、可卡因、迷幻剂、鸦片、苯环己哌啶、镇静剂、催眠剂、抗焦虑剂和其他药剂所引起的精神疾病; 抑郁性精神分裂症等主要的抑郁症。

15 本发明的化合物被用于伴随脑中风、血栓中风、出血性中风、大脑缺血、脑血管痉挛、血糖过低、组织缺氧、缺氧症、围产期晕厥心博停止的神经毒素引起的损伤的治疗。

因此, 本发明提供了用于治疗疾病, 尤其是用于人药的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

20 另一方面, 本发明提供了通式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在制备治疗由 CRF 介导的疾病的药物中的用途。

另一方面, 本发明提供治疗哺乳动物, 包括人的特别是由 CRF 介导的疾病的方法, 包括给药有效剂量的通式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

25 所述的治疗方法还包括缓解或预防上述症状。

化合物(I)可以以原料药形式, 优选作为药物制剂中的活性成分给药。

因此, 本发明还提供了一种包括了至少一种通式(I)化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物的药物组合物并做成可通过任意常规途径给药的制剂。优选将上述组合物制成适合给药的形式, 特别地是作为人药, 并且能够  
30 通过常用方法使用一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂制成相应的制剂。

化合物(I)可以配制成口服给药、口腔含化给药、肠道外给药、局部给药(包括眼部和鼻腔)、长效制剂或直肠给药或者一种适宜的通过吸入或吹入(通过口或鼻)方式给药的合适形式。

5 对口服给药, 药物组合物可以是以通过常用方法添加药学上可接受的赋形剂如粘结剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯或羟基丙基甲基纤维素), 填充剂(如乳糖、微晶纤维素或者磷酸氢钙), 润滑剂(如硬脂酸镁、滑石或硅土), 分散剂(如马铃薯淀粉或乙醇酸钠粉), 或者湿润剂(如月桂基磺酸钠)所制成的片剂或胶囊。可以使用本领域熟知的方法制作片剂。液体口服制剂可以是例如溶液、糖浆或悬浮液的形式, 也可以是干药, 在服用前与水或者其他合适赋形剂配制成使用形式。上述液体制剂可以是通过常用方法添加药学上可接受的添加剂制备。所述添加剂有如悬浮剂(如山梨醇糖浆、纤维素衍生物或者氢化食用脂肪), 乳化剂(如卵磷脂或阿拉伯树脂), 非水赋形剂(如杏仁油、油脂、乙醇或者分馏植物油), 以及防腐剂(如对-羟基苯甲酸甲基或丙基酯或者山梨酸)。在合适情况下制剂中也可含有缓冲盐、香料、色素和甜味剂。

15 口服制剂可以制成合适的形式以控制活性化合物的释放。

口腔含化给药时该组合物可以制成片剂或其他通用的形式。

20 本发明化合物可以通过药丸注射或者连续灌注的方式制成肠道外给药的形式。注射用制剂可以是单位剂量形式如在安瓿瓶或者在多剂量容器中加入适量的防腐剂。该组合物可以是以在水状或油状赋形剂中的悬浮液、溶液或者乳液, 并且可能含有某种配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。作为选择, 活性成分可以是粉末状, 在使用前和适宜的赋形剂如无菌热原质-水配制成使用形式。

25 本发明的化合物也可以配制成药膏、药霜、药胶、洗液、阴道栓、气溶胶或滴剂(例如眼、耳或鼻滴剂)的局部给药形式。药膏和药霜可以在水状或油状赋形剂中加入合适的增稠剂和/或胶凝剂制成。对眼部给药的药膏可以是以无菌方式使用无菌成分制得的。

30 洗液可用水或油性赋形剂配制, 一般还包含一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。滴剂可用水或非水赋形剂配制, 还包含一种或多种分散剂、稳定剂、增溶剂或悬浮剂。它们还可含有防腐剂。

本发明的化合物还可以制成直肠给药的形式, 如栓剂或者保留灌肠剂,

例如含有常用栓剂赋形剂如可可油和其他甘油酯。

本发明的化合物还可制成长效制剂。这些长效制剂可以通过植入方式(例如皮下或者肌内)或者通过肌肉注射方式给药。因此,本发明的化合物可以与合适的聚合物或者憎水材料(例如在可接受的油中以乳剂形式)或离子交换树脂,或以微溶性衍生物例如微溶性盐一起制成制剂。

对鼻内给药,本发明的化合物可以制成通过合适计量的单一剂量设备给药的溶液,或者制成用合适的传送设备给药的与合适的载体的粉末混合物。

本发明化合物的建议剂量为1至约1000mg/天。应当知道必须根据病人的年龄和状况来按照规律调整日常的用量。而精确的剂量应遵照主治医师或兽医的判断。还应根据用药途径和所特别选定的药物来确定剂量。

因此,肠道外给药每日的剂量通常在1至约100 mg,优选1至80 mg每天。对口服给药,每天的剂量通常在1至300 mg范围内,如1至100 mg。

#### 实施例

15 在下面的中间体和实施例中,除非另有说明:

熔点(m.p.)使用 Gallenkamp 熔点仪测定且未经校正,所有温度以 $^{\circ}\text{C}$ 为单位。红外光谱使用 FT-IR 仪测定。质子核磁共振( $^1\text{H-NMR}$ )波谱在400 MHz下记录,化学位移记录的是相对内标  $\text{Me}_4\text{Si}$  的低磁场(d)的 ppm 值,并且被标记为单峰(s),双峰(d),双双重峰(dd),三重峰(t),四重峰(q)或多重峰(m)。柱色谱是在硅胶柱上进行的(Merck AG Darmstadt, 德国)。在下面的内容中还使用了如下缩写: EtOAc = 乙酸乙酯, cHex = 环己烷,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 二氯甲烷,  $\text{Et}_2\text{O}$  = 乙醚, DMF = N,N-二甲基甲酰胺, DIPEA = N,N-二异丙基乙胺, MeOH = 甲醇,  $\text{Et}_3\text{N}$  = 三乙胺, TFA = 三氟乙酸, THF = 四氢呋喃, DIBAL-H = 二异丁基氢化铝, DMAP = 二甲基氨基吡啶, LHMDS = 六甲基二硅氮烷基锂; Tlc 表示在硅胶板上的薄层色谱,以及干燥指使用无水硫酸钠干燥的溶液; r.t.(RT)指室温。

#### 中间体 1

#### 5-烯丙基-4,6-二羟基-2-甲基-嘧啶

30 在 $0^{\circ}\text{C}$ 和  $\text{N}_2$  气氛下,向无水 MeOH(100 mL)分批加入钠(2 g),当金属钠消耗完之后,加入乙脒盐酸盐(8.4 g)。搅拌10分钟之后滤去 NaCl 沉淀。向游离乙脒溶液加入二乙基-烯丙基-丙二酸(6 mL)且混合物在室温下搅拌2天。

使用浓盐酸中和反应混合物，过滤得白色固体状标题化合物(4.25 g)。

NMR(1H, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.61(bs, 2H), 5.75(m, 1H), 4.92(m, 1H), 4.84(m, 1H), 2.94(d, 2H), 2.19(s, 3H)。

MS(m/z): 166 [M]<sup>+</sup>。

5

中间体 2

5-烯丙基-4,6-二氯-2-甲基嘧啶

中间体 1(6.0 g)与 POCl<sub>3</sub>(70 mL)混合并加热回流 3 小时。所得溶液冷却到室温然后缓慢倒入冰/水(600 mL)混合物中伴随强烈搅拌。以 EtOAc(3x50 mL)萃取产物。以饱和 NaHCO<sub>3</sub>(60 mL)溶液和饱和盐水(40 mL)冲洗合并的有机萃取物，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并真空浓缩。以快速色谱(硅胶, cHex 100%)纯化粗产物油得到浅黄色油状标题化合物(4.78 g)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  5.85(m, 1H), 5.15(dq, 1H), 5.11(dq, 1H), 3.61(dt, 2H), 2.67(s, 3H)。

15 MS(m/z): 202 [M]+.2Cl; 167 [MH-Cl]<sup>+</sup>, 1Cl。

中间体 3

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2,4-二氯苯基)胺

在 N<sub>2</sub> 气氛下和 0 °C 下，2,4-二氯苯胺(798 mg)的无水 THF(22 mL)溶液与氯化钠(矿物油溶液, 95%, 393 mg)反应 15 分钟，然后加入中间体 2(1 g)。混合物加热回流 3 小时然后以水(20 mL)淬灭反应。以乙酸乙酯(2x20mL)萃取产物，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥和真空浓缩。粗产物经快速色谱(硅胶, EtOAc/cHex 4:96)纯化得到白色固体状标题化合物(725 mg)。

25 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.52(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.27(dd, 1H), 7.21(bs, 1H), 5.90(m, 1H), 5.26(m, 2H), 3.58(m, 2H), 2.57(s, 3H)。

MS(m/z): 327 [M]<sup>+</sup>, 3Cl。

中间体 4

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯

30 在 N<sub>2</sub> 气氛下，向中间体 3(146 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11 mL)溶液加入 (Boc)<sub>2</sub>O(194 mg)和 DMAP(催化剂)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时，以

水(10 mL)稀释溶液并用 EtOAc(3x15 mL)萃取,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤并真空浓缩至干燥。快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)纯化粗产物得到无色油状标题化合物(164 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 7.17(d, 1H), 5.75(tq, 5 1H), 5.05(dd, 1H), 4.97(dd, 1H), 3.52(d, 2H), 2.58(s, 3H), 1.44(s, 9H)。

IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 1729。

MS(m/z): 428 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl; 372 [MH-tBu+H]<sup>+</sup>, 328 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 中间体 5

10 [6-氯-5-(2-羟基乙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯在-78℃下, 中间体 4(160 mg)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9 mL)和 CH<sub>3</sub>OH(1 mL)溶液进行臭氧氧化(5g.h-1)10 分钟,当所有的烯丙基嘧啶消失后(根据 TLC 测定),向反应混合物先通入氧气然后再通入氮气清洗 20 分钟。然后向冷却的反应混合物中加入 NaBH<sub>4</sub>(56 mg)和加热至室温。溶液在室温下搅拌 3 小时。然后  
15 用水(10 mL)稀释和并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x10 mL)萃取,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤和真空浓缩至干燥。粗产物经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 85/15)纯化得到白色固体状标题化合物(120 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 3.93(q, 2H), 3.05(t, 2H), 2.59(s, 3H), 1.89(bs, 1H), 1.45(s, 9H)。

20 IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 3430, 1717。

MS(m/z): 432 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl; 454 [MH+Na]<sup>+</sup>, 332 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 中间体 6

25 甲磺酸 2-{4-叔丁氧基羰基-(2,4-二氯苯基)氨基}-6-氯-2-甲基嘧啶-5-基}乙酯

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 中间体 5(337 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15 mL)溶液加入 Et<sub>3</sub>N(545μl)和 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl(120μl)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时,然后加入水(15 mL)和 EtOAc(15mL),分层后再以 EtOAc(2x15 mL)萃取水层。以 H<sub>2</sub>O(20 mL)冲洗合并的有机萃取物,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。  
30 粗产物经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 75:25)纯化得到白色泡沫状标题化合物(327 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.26(m, 1H), 4.52(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.98(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.45(s, 9H).

MS(m/z): 510 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl; 532 [MH+Na]<sup>+</sup>, 454 [MH-tBu+H]<sup>+</sup>, 410 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>

5

中间体 7

甲磺酸 2-[4-氯-6-(2,4-二氯苯基氨基)-2-甲基嘧啶-5-基]-乙酯

10 中间体 6(327 mg)的 20% TFA 溶液溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中并在室温下搅拌 2 小时。真空去除溶剂然后以 EtOAc(10 mL)和 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液(10 mL)分配残液, 并分层。以 EtOAc(3x10 mL)萃取水层, 然后以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥得到白色固体状标题化合物(224 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.39(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.44(bs, 1H), 7.34(dd, 1H), 4.56(t, 2H), 3.28(t, 2H), 3.03(s, 3H), 2.61(s, 3H)。

15 MS(m/z): 410 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

中间体 8

4-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

20 在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 中间体 7(224 mg)的无水 THF(10 mL)溶液加入 NaH(矿物油溶液, 95%, 20 mg)。室温下搅拌反应混合物 2 小时。用水(10 mL)稀释溶液和然后以乙酸乙酯(2x15 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 75:25)纯化得到白色固体状标题化合物(158 mg)。

25 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51(s, 1H), 7.33(m, 2H), 4.04(t, 2H), 3.21(t, 2H), 2.44(s, 3H)。

MS(m/z): 313[MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

中间体 9

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2-溴-4-异丙基苯基)胺

30 在 N<sub>2</sub> 气氛下, 2-溴-4-异丙基-苯胺(422 mg)的无水 THF(3 mL)溶液, 与氢氧化钠(矿物油溶液, 80%, 90 mg)在 0°C 下反应 15 分, 然后加入 中间体

2(400 mg)。混合物加热回流 3 小时并以水(10 mL)淬灭反应。以乙酸乙酯(2x15mL)萃取产物,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。滤去固体和真空去除溶剂,粗产物经快速色谱(硅胶, EtOAc/cHex 1:99)纯化得到透明油状标题化合物(360 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.37(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.14(bs, 5 1H), 5.92(m, 1H), 5.27-5.23(m, 2H), 3.57(m, 2H), 2.87(m, 1H), 2.56(s, 3H), 1.24(d, 6H)。

MS(m/z): 380 [MH]<sup>+</sup>, 1Cl, 1Br。

#### 中间体 10

10 (5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2-溴-4-异丙基苯基)氨基甲酸叔丁酯  
在 N<sub>2</sub> 气氛下向 中间体 9(271 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2 mL)溶液加入 (Boc)<sub>2</sub>O(218 mg)和 DMAP(催化剂)。在室温下搅拌反应 3 小时。用水(10 mL)稀释溶液并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x15 mL)萃取。以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 15 过滤和真空浓缩至干燥。以快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)纯化粗产物得到无色油状标题化合物(295 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49(d, 1H), 7.09(m, 2H), 5.63(m, 1H), 4.96(dd, 2H), 3.50(d, 2H), 2.87(m, 1H), 2.60(s, 3H), 1.43(s, 9H), 1.23(d, 6H)。

IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 1729。

MS(m/z): 482 [MH]<sup>+</sup>, 1Cl, 1Br。

20

#### 中间体 11

(2-溴-4-异丙基苯基)-[6-氯-5-(2-羟基乙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

25 在-78℃下, 中间体 10(293 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.8 mL)和 CH<sub>3</sub>OH(0.2 mL)溶液进行臭氧氧化(5g.h-1)30 分钟。当所有的初始物料消失后(根据 TLC, cHex/EtOAc 7:3), 向反应混合物先吹入氧气然后吹入氮气清洗 10 分钟, 冷却反应混合物并加入 NaBH<sub>4</sub>(90 mg)。然后加热至 22℃。溶液在室温下搅拌 3 小时。用水(10 mL)稀释溶液并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x10 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 85:15)得到透明油状标题化合物(260 mg)。

30

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.49(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 3.84(m,

2H), 3.02(t, 2H), 2.88(m, 1H)2.61(s, 3H), 1.8(bt, 1H), 1.45(s, 9H)1.23(d, 6H)。

IR(液体石蜡,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1725, 1708。

MS(m/z): 486  $[\text{MH}]^+$ , 1Cl, 1Br。

5

中间体 12

甲磺酸 2-[4-(2-溴-4-异丙基苯基氨基)-6-氯-2-甲基嘧啶-5-基]乙酯

在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向中间体 11(261 mg)的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$ (380  $\mu\text{l}$ )和  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (84  $\mu\text{l}$ )。在室温下搅拌反应混合物 18 小时然后  
10 加入水(15 mL)和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL)进行分配, 相分离后再以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x15 mL)萃取水层, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤并真空浓缩。残留液溶解在 20% TFA 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2mL)中, 然后在室温下搅拌 2 小时, 真空去除溶剂然后残留物溶于  $\text{EtOAc}$ (10 mL)和饱和  $\text{NaHCO}_3$ (10 L)中, 相分离后以  
15  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x10 mL)萃取水层, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤、真空浓缩至干燥得到黄色固体状标题化合物(231 mg)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.24(d, 1H), 7.45(d, 1H), 7.32(bs, 1H), 7.22(dd, 1H), 4.52(t, 2H), 3.25(t, 2H), 2.99(s, 3H), 2.55(s, 3H), 2.89(m, 1H), 1.25(d, 6H)。

MS(m/z): 462  $[\text{MH}]^+$ , 1Cl, 1Br。

20

中间体 13

7-(2-溴-4-异丙基苯基)-4-氯-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向中间体 12(231mg)的无水 THF(4 mL)溶液中加入  $\text{NaH}$ (矿物油溶液, 80%, 23 mg)。反应混合物在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时, 用水  
25 (10 mL)稀释溶液并以  $\text{EtOAc}$ (2x15 mL)萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  90:10)得到白色固体状标题化合物(145 mg)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52(d, 1H), 7.24(m, 2H), 4.02(t, 2H), 3.19(t, 2H), 2.91(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.26(d, 6H)。

30 MS(m/z): 366 $[\text{MH}]^+$ , 1Cl, 1Br。

## 中间体 14

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2,4-二-三氟甲基苯基)胺

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下, 将 2,4-二-三氟甲基-苯胺(563mg)溶解于无水 THF(4 mL), 然后在 0°C 下与氯化钠(矿物油溶液, 80%, 111 mg)反应 15 分钟, 然后加入 中间体 2(500 mg), 混合物加热回流 3 小时后以水(10 mL)淬灭反应。以 EtOAc(3x 15mL)萃取水层。以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 真空去除溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc/cHex 4:96)得到棕色油状标题化合物(260 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.55(d, 1H), 7.88(bs, 1H), 7.83(bd, 1H), 7.19(bs, 1H), 5.92(m, 1H), 5.27(m, 1H), 5.17(m, 1H), 3.56(m, 2H), 2.58(s, 3H)。

MS(m/z): 396 [MH]<sup>+</sup>。

## 中间体 15

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2,4-二-三氟甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 中间体 14(435 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)溶液加入 (Boc)<sub>2</sub>O(336 mg)和 DMAP(催化剂)。在室温下搅拌反应 40 小时, 用水(10 mL)稀释溶液并以 EtOAc(3x15 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 真空浓缩至干燥, 以快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 96:4)纯化粗产物得到黄色油状标题化合物(460 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96(s, 1H), 7.83(d, 1H), 7.55(d, 1H), 5.90(m, 1H), 5.18(dd, 1H), 5.13(d, 1H), 3.56(m, 2H), 2.50(s, 3H), 1.41(s, 9H)。

IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 1726。

MS(m/z): 496 [MH]<sup>+</sup>; 440 [MH-tBu+H]<sup>+</sup>; 396 [MH-BOC+H]<sup>+</sup>。

## 中间体 16

(2,4-二-三氟甲基苯基)-[6-氯-5-(2-羟基乙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯

在 -78°C 下, 中间体 15(460 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(9 mL)和 CH<sub>3</sub>OH(1 mL)溶液臭氧氧化(5g.h-1)20 分钟。当全部起始物料消失后(根据 TLC, cHex/EtOAc 7:3), 向反应混合物先通入氧气然后通入氮气清洗 5 分钟。向冷却的反应混

合物加入  $\text{NaBH}_4$ (137 mg)然后将其加热至 22 。溶液在室温下搅拌 1.5 小时。然后用水(10 mL)稀释并以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x10 mL)萃取。以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 滤去固体并真空蒸发溶剂至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)得到白色固体状标题化合物(385 mg)。

5 NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.96(bs, 1H), 7.86(bd, 1H), 7.74(d, 1H), 4.13-4.05(m, 2H), 3.07(td, 2H), 2.49(s, 3H), 2.21(bs, 1H), 1.41(s, 9H)。

IR(液体石蜡,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1724, 1602。

MS(m/z): 500  $[\text{MH}]^+$ ; 444  $[\text{MH-tBu+H}]^+$ ; 400  $[\text{MH-Boc+H}]^+$ 。

10 中间体 17

甲磺酸 2-[4-(2,4-二-三氟甲基苯基氨基)-6-氯-2-甲基嘧啶-5-基]乙酯

在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向中间体 16(385 mg)的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$ (540  $\mu\text{l}$ )和  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (120  $\mu\text{l}$ )。在室温下搅拌反应混合物 18 小时, 加入水(15 mL)和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL), 进行分层后以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x15 mL)萃取水层.,

15 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的萃取物, 滤去固体, 真空去除溶剂, 粗产物溶解于 20% TFA/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4mL)然后在室温下搅拌 2 小时, 真空去除溶剂和在将残留物溶解于 EtOAc(10 mL)和饱和  $\text{NaHCO}_3$ (10 mL)中, 相分离后以 EtOAc(3x10 mL)萃取水层, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 真空去除溶剂。得到黄色固体状标题化合物(322 mg)。

20 NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.09(bs, 1H), 8.12(d, 1H), 8.09(s, 1H), 7.74(d, 1H), 4.36(t, 2H), 3.23(t, 2H), 3.15(s, 3H), 2.19(s, 3H)。

IR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1346, 1177。

MS(m/z): 478 $[\text{MH}]^+$ 。

25 中间体 18

7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-4-氯-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

30 在室温和  $\text{N}_2$  气氛下, 向中间体 17(320mg)的无水 THF(8 mL)溶液中加入  $\text{NaH}$ (矿物油溶液, 80%, 30 mg)。反应混合物在 60 搅拌 2 小时。然后用水(10 mL)稀释并以 EtOAc(2x15 mL)萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 滤去固体并真空蒸发溶剂至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 90:10)得到白色固体状标题化合物(154 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.04(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.53(d, 1H), 4.00(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.42(s, 3H).

MS(m/z): 381[MH]<sup>+</sup>, 1Cl.

5 中间体 19

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2-氯-4-三氟甲基苯基)胺

在 N<sub>2</sub> 气氛下, 2-氯-4-三氟甲基苯胺(480mg)的无水 THF(4 mL)溶液, 与氯化钠(矿物油溶液, 80%, 111 mg)在 0°C 反应 15 分钟, 然后加入 中间体 2(500 mg)。混合物加热回流 3 小时然后以水(10 mL)淬灭反应。用 EtOAc(3x 15mL)萃取产物, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥和真空浓缩。粗产物经快速色谱纯化(硅胶, EtOAc/cHex 5:95)得到白色固体状标题化合物(401 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.80(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.45(bs, 1H), 5.92(m, 1H), 5.31-5.25(m, 2H), 3.62(m, 2H), 2.62(s, 3H)。

MS(m/z): 362 [MH]<sup>+</sup>, 2Cl.

15

中间体 20

(5-烯丙基-6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)-(2-氯-4-三氟甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯

在 N<sub>2</sub> 气氛下向 中间体 19(400 mg)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3 mL)溶液加入 (Boc)<sub>2</sub>O(1.4 eq, 336 mg)和 DMAP(催化剂)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。用水(10 mL)稀释溶液并以 EtOAc(3x15 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95/5)得到无色油状标题化合物(462 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.74(d, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.36(d, 1H), 5.76(m, 1H), 5.05-4.93(m, 2H), 3.53(d, 2H), 2.60(s, 3H), 1.46(s, 9H)。

IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 1723。

MS(m/z): 462 [MH]<sup>+</sup> 2Cl; 406 [MH-tBu+H]<sup>+</sup>; 362 [MH-BOC+H]<sup>+</sup>。

中间体 21

30 [6-氯-5-(2-羟基乙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-氨基甲酸叔丁酯

中间体 20(462 mg)的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9 mL)和  $\text{CH}_3\text{OH}$ (1 mL)溶液在  $-78^\circ\text{C}$  臭氧氧化(5g.h-1)20 分钟。当所有的烯丙基嘧啶消失后(根据 TLC, Hex/EtOAc 7:3), 向反应混合物先吹入氧气然后吹入氮气清洗 5 分钟, 向冷却的反应混合物加入  $\text{NaBH}_4$ (148 mg)和然后加热至  $22^\circ\text{C}$ 。溶液在室温下搅拌 1.5 小时。然后用水(10 mL)稀释并以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x10 mL)萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 90:10)得到白色固体状标题化合物(344 mg)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 3.95(m, 2H), 3.05(t, 2H), 2.59(s, 3H), 1.85(bs, 1H), 1.46(s, 9H)。

10 IR(液体石蜡,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1718, 1672。

MS(m/z): 466  $[\text{MH}]^+$ ; 410  $[\text{MH-tBu+H}]^+$ ; 366  $[\text{MH-Boc+H}]^+$ 。

#### 中间体 22

甲磺酸 2-[4-氯-6-(2-氯-4-三氟甲基苯基氨基)-2-甲基-嘧啶-5-基]乙酯

15 在室温和  $\text{N}_2$  气氛下, 向中间体 21(344 mg)的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 mL)溶液中加入  $\text{Et}_3\text{N}$ (515  $\mu\text{l}$ )和  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (110  $\mu\text{l}$ )。在室温下搅拌反应混合物 18 小时, 然后加入水(15 mL)和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15 mL), 进行分层后再以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x15 mL)萃取水层, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤并真空浓缩。将所得油状物溶解于 20% TFA 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 mL)溶液中, 在室温下搅拌 2 小时, 真空去除溶剂, 将残留物溶解于 EtOAc(10 mL)和饱和  $\text{NaHCO}_3$ (10 mL)并分层, 以 EtOAc(3x10 mL)萃取水层, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥得到黄色固体状标题化合物(310 mg)。

20 NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.68(d, 1H), 7.70(s, 1H), 7.65(bs, 1H), 7.58(d, 1H), 4.55(t, 2H), 3.27(t, 2H), 2.99(s, 3H), 2.61(s, 3H)。

25 IR( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1323, 1177。

MS(m/z): 444  $[\text{MH}]^+$ 。

#### 中间体 23

4-氯-7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

30 在室温和  $\text{N}_2$  气氛下, 向中间体 22(310 mg)的无水 THF(8 mL)溶液加入  $\text{NaH}$ (矿物油溶液, 80%, 32 mg), 在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌反应混合物 2 小时。用水

(10 mL)稀释溶液并以 EtOAc(2x15 mL)萃取,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤和真空浓缩至干燥,粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 90:10)得到白色固体状标题化合物(197 mg)。

5 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77(m, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 4.11(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.46(s, 3H)。

MS(m/z): 347 [MH]<sup>+</sup>, 312 [M-Cl]<sup>+</sup>。

#### 中间体 24

10 [6-氯-2-甲基-5-(2-氧乙基)-嘧啶-4-基]-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯  
在-78℃下, 中间体 4(300 mg)的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)溶液臭氧氧化(5g.h-1)10 分钟, 当所有的烯丙基嘧啶消失后(TLC), 向反应混合物先吹入氧气然后吹入氮气清洗 20 分钟, 然后向冷却的反应混合物加入(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S(256 μl)和然后加热至 22℃。溶液在室温搅拌 18 小时。真空去除溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 18.5:1.5)得到标题化合物(250 mg)白色固体状。

15 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.59(s, 1H), 7.77+7.57(d+d, 1H), 7.47+7.37(dd+dd, 1H), 7.47+7.41(d+d, 1H), 3.83(s, 2H), 2.46(s, 3H), 1.33(bs, 9H)。

IR(液体石蜡, cm<sup>-1</sup>): 1729。

MS(m/z): 430 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl; 452 [MH+Na]<sup>+</sup>, 330 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>。

#### 20 中间体 25

[6-氯-5-(3-甲氧基烯丙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯

25 在 0℃和 N<sub>2</sub> 气氛下向搅拌过的(甲氧基甲基)三苯基氯化磷(198 mg)在 3 mL 干 THF 中的悬浮液中逐滴加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(2.8 eq)。搅拌混合物 10 分钟, 然后加入中间体 24(83 mg)的干 THF(1mL)溶液。将反应混合物缓慢升至室温并继续搅拌 3 小时。混合物用水(5 mL)淬灭反应并以 EtOAc(3x 8 mL)萃取,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物,过滤和真空浓缩至干燥,粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)得到白色固体状标题化合物(39 mg)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.50-7.47(s, 1H), 7.28-7.15(dd/d, 1+1H), 6.37-5.98(d, 1H, J 反式=13Hz, J 顺式=6Hz), 4.58-4.34(m, 1H, J 反式=13Hz, J 顺式=6Hz), 3.55-3.37(d, 2H), 3.60-3.44(s, 3H), 2.58-2.53(s, 3H), 1.55(s, 9H).

MS(m/z): 458  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl; 480 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$ , 402  $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ , 358  
5  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ .

#### 中间体 26

[6-氯-2-甲基-5-(3-氧丙基)嘧啶-4-基]-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯

在室温下中间体 25(39 mg)与 4 mL 4:1 的 THF-2N HCl 混合物搅拌 78 小  
10 时, 然后用  $\text{H}_2\text{O}$ (4 mL)稀释混合物并以 EtOAc(4x5 mL)萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$   
干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩至干燥, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶,  
cHex/EtOAc 19:1)得到白色固体状标题化合物(26 mg)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.83(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.3-7.2(d/dd, 2H), 3.00(m,  
2H), 2.92(m, 2H), 2.55(s, 3H), 1.41(s, 9H).

15 MS(m/z): 444 $[\text{MH}]^+$ , 3Cl; 466 $[\text{MH}+\text{Na}]^+$ , 344 $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ .

#### 中间体 27

[6-氯-5-(3-羟基丙基)-2-甲基嘧啶-4-基]-(2,4-二氯苯基)氨基甲酸叔丁酯

在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向中间体 26(21mg)的无水  $\text{CH}_3\text{OH}$ (1 mL)溶液中加入  
20  $\text{NaBH}_4$ (4 eq)。反应混合物搅拌 1 小时, 真空去除溶剂, 将残留物溶解于  
EtOAc(10 mL)/  $\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), 进行分层, 以 EtOAc(3x10 mL)萃取水层然后以  
无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 过滤和真空浓缩得到白色固体状标题  
化合物(15 mg)。

25 NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.49(m, 1H), 7.23(m, 2H), 3.71(m, 2H), 2.78(m,  
2H), 2.60(s, 3H), 1.82(m, 2H), 1.45(s, 9H).

MS(m/z): 446  $[\text{MH}]^+$ , 3Cl; 468  $[\text{MH}+\text{Na}]^+$ , 346  $[\text{MH}-\text{Boc}+\text{H}]^+$ , 390  
 $[\text{MH}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ .

#### 中间体 28

30 甲磺酸 3-{4-[叔丁氧基羰基(2,4-二氯苯基)氨基]-6-氯-2-甲基嘧啶-5-基}  
丙酯

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 中间体 27 (13 mg) 的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 溶液中加入 Et<sub>3</sub>N (20 μl) 和 CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl (4 μl)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时，反应混合物用水 (5 mL) 稀释并以 EtOAc (3x5 mL) 萃取，以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物，过滤并真空浓缩。粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, cHex/EtOAc 75/25)

5 得到白色固体状 标题化合物 (25 mg)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.48(t, 1H), 7.24(m, 2H), 4.28(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.80(m, 2H), 2.58(s, 3H), 2.03(m, 2H), 1.42(s, 9H)。

MS(m/z): 524 [MH]<sup>+</sup>, 3Cl; 546 [MH+Na]<sup>+</sup>, 468 [MH-tBu+H]<sup>+</sup>, 424 [MH-Boc+H]<sup>+</sup>。

10

中间体 29

甲磺酸 3-[4-氯-6-(2,4-二氯苯基氨基)-2-甲基嘧啶-5-基]丙酯

中间体 28 (50 mg) 的 TFA 20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 溶液在室温下搅拌 2 小时，真空去除溶剂，将残留物溶解于 EtOAc (10 mL) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 并分层，以 EtOAc (3x10 mL) 萃取水层然后以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物，过滤和真空浓缩至干燥得到白色固体状 标题化合物 (40 mg)。

15

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.49(d, 1H), 7.44(d, 2H), 7.31(dd, 2H), 7.22(d, 1H), 4.39(t, 2H), 3.05(s, 3H), 2.93(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.13(m, 2H)。

MS(m/z): 424[MH]<sup>+</sup>, 3Cl。

20

中间体 30

4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下，向 中间体 29 (40 mg) 的无水 THF (2 mL) 溶液中加入 NaH (矿物油溶液, 95%, 5 mg)。混合物在室温下搅拌反应 2 小时。用水稀释溶液 (8 mL) 并以 EtOAc (2x8 mL) 萃取，以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物，过滤和真空浓缩至干燥，粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, cHex/EtOAc 9:1) 得到白色固体状 标题化合物 (25 mg)。

25

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51(d, 1H), 7.32(dd, 2H), 7.20(d, 2H), 3.60(m, 2H), 2.87(m, 3H), 2.29(s, 3H), 2.13(m, 2H)。

30

中间体 31

## 2-(2,4-二氯苯基)己二酸-6-乙酯 1-甲酯

在 0°C 和 N<sub>2</sub> 气氛下向 i-Pr<sub>2</sub>NH(0.921 mL, 1.2 eq) 的无水 THF(22 mL) 溶液中加入 1.6 M 的 BuLi 的己烷溶液(3.42 mL, 1 eq), 混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -78°C 并逐滴加入 2,4-二氯苯基醋酸甲酯(1.2 g, 5.478 mmol) 的无水 THF(3.3 mL) 溶液。在 -78°C 下, 混合物搅拌 45 分钟, 然后加入 4-碘丁酸乙酯(1.72 g, 1.3 eq) 的无水 THF(2 mL) 溶液。移走冷却浴并在室温下搅拌混合物 4 小时, 减压蒸发溶剂, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶解残留物, 用水(2x25 mL) 和盐水(1x 25 mL) 冲洗, 然后以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)。以相同的洗脱剂再纯化混合馏分。得到浅黄色油状标题化合物(1.36 g, 4.088 mmol, 75%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 4.05(dd, 1H), 4.01(q, 2H), 3.59(s, 3H), 2.28(dt, 2H), 2.01(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.47(m, 1H), 1.35(m, 1H), 1.14(t, 3H)。

IR(film, cm<sup>-1</sup>): 1736。

15 MS(m/z): 332 [M]<sup>+</sup>, 300 [M-CH<sub>3</sub>OH]<sup>+</sup>。

## 中间体 32

## 3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-环戊烷羧酸甲酯

在 N<sub>2</sub> 气氛下, 向无水 MeOH(5 mL) 中分批加入钠(376 mg, 4 eq)。当金属钠消耗完毕后, 在氮气条件下蒸发 MeOH。向残留物加入无水甲苯(30 mL) 随后加入中间体 31(1.36 g, 4.088 mmol) 的无水甲苯(30 mL) 溶液。混合物在 90°C 加热 45 分钟, 以冰 AcOH 酸化反应混合物, 用 EtOAc 稀释并用水(2x20 mL) 和稀 NaHCO<sub>3</sub>(2x20 mL) 水溶液冲洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 得到浅黄色油状标题化合物的两种非对映异构体的 7:3 的混合物(1 25 g, 3.48 mmol, 85%) 并未经进一步纯化而用于下面步骤。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38(m, 1H), 7.19(m, 1H), 7.06, 7.01(2d, 1H), 3.93-3.85, 3.78(m + dd, 1H), 3.79, 3.76(2s, 3H), 3.49-3.44, 3.40(m + dd, 1H), 2.60-1.90(m, 4H)。

IR(film, cm<sup>-1</sup>): 1755, 1732。

30 MS(m/z): 286 [M]<sup>+</sup>, 226, 219, 172。

## 中间体 33

## 4-羟基-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶

在 N<sub>2</sub> 气氛下向无水 MeOH(6 mL)中分批加入钠(240 mg, 3 eq), 当金属钠消耗完毕后, 加热乙脒盐酸盐(1.04 g, 3 eq)。搅拌 10 分钟后, 滤去 NaCl 沉淀然后以无水 MeOH(2 mL)冲洗。将游离乙脒溶液加入纯净的中间体 32(1 g, 3.483 mmol)中, 混合物在室温下搅拌 2 天, 然后在 70°C 搅拌 7 小时。蒸去溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, 梯度洗脱: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98:2 to 95:5), 得到白色固体状纯的标题化合物(455 mg, 1.54 mmol, 44%)。

NMR(1H, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.31(s, 1H), 7.60(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.04(d, 1H), 4.54(t, 1H), 2.75-2.60(2m, 2H), 2.58-2.50(m, 1H), 2.20(s, 3H), 1.80-1.72(m, 1H)。

MS(m/z): 295 [MH]<sup>+</sup>。

## 中间体 34

## 4-氯-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶

将中间体 33(453 mg, 1.535 mmol)悬浮于 POCl<sub>3</sub>(16 mL)中, 混合物回流 2.5 小时。蒸去过量 POCl<sub>3</sub>, 然后将残留物溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 加入数滴浓 NH<sub>4</sub>OH 然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释混合物, 相分离后以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20 mL)萃取水层。以水和盐水(2x20 mL)冲洗合并的有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 得到粗产物棕色油状标题化合物(378 mg, 1.2 mmol, 79%)并未经进一步纯化而使用。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 6.82(d, 1H), 4.83(t, 1H), 3.05(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.68(s, 3H), 2.00(m, 1H)。

MS(m/z): 313 [MH]<sup>+</sup>。

25

## 中间体 35

## 2,4-二氯-1-环己-1-烯基苯

在-78°C和 N<sub>2</sub> 气氛下在无水 THF(40 mL)中, 向 1.6M 正丁基锂的己烷(13.8 mL, 1.4 eq)溶液中逐滴加入 HN(iPr)<sub>2</sub>(3.32 mL, 1.5 eq)。搅拌 15 分钟后, 加入环己酮(1.6 mL, 15.45 mmol)的无水 THF(4 mL)溶液。搅拌 15 分钟后, 加热烯醇化物溶液至室温并搅拌 2 小时。然后冷却至-78°C, 然后在-78°C

下向烯醇化物溶液中加入 N-苯基 triflimide(6.1g, 17 mmol, 1.1 eq)的无水 THF(20 mL)溶液。反应混合物加热至 0°C 然后搅拌 4 小时。将所得溶液倒入水中, 真空蒸发降低体积, 然后将残留物溶解于 EtOAc, 以 H<sub>2</sub>O(3x25 mL)冲洗, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相, 滤去固体, 蒸发溶剂。三氟甲磺酸酯 5 被用于下面的步骤。

前面制得的粗产物三氟甲磺酸酯(3g), 2,4-二氯苯硼酸(3.2g, 1.1 eq), 1,1'-双(二苯基膦基-二茂铁)PdCl<sub>2</sub>(315mg, 0.025 eq)和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.2 g, 2 eq)在甲苯/丙酮/水(26/26/6,5 mL)中的混合物被加热至 80°C 3小时。在室温下以 1N NaOH(15 mL)和 30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(10 mL)处理混合物 20 分钟以还原剩余硼烷。以甲 10 苯萃取产物, 以盐水冲洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。滤去固体, 蒸去溶剂, 残留物经快速色谱纯化(硅胶, 100% cHex)得到透明油状标题化合物(2.18 g, 9.58 mmol, 62%)。

NMR(1H, DMSO):  $\delta$  7.6(d, 1H), 7.4(dd, 1H), 7.27(d, 1H), 5.69(sett, 1H), 2.24(m, 2H), 2.16(m, 2H), 1.72(m, 2H), 1.69(m, 2H)。

15 MS(m/z): 226 [M]<sup>+</sup> 2Cl.

#### 中间体 36

1-(2,4-二氯苯基)-7-氧杂-双环[4.1.0]壬烷

在 0°C 和 N<sub>2</sub> 气氛下向搅拌的中间体 35(1g, 4.4 mmol)的 EtOAc(6 mL) 20 溶液逐滴加入 m-CPBA(2.25g, 3eq)的 EtOAc(6 mL)溶液。在 0°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 并在室温下搅拌 12 小时。反应完全完成后(t.l.c.检测), 以 1N NaOH(3x10 mL)和 H<sub>2</sub>O(2x10 mL)冲洗反应混合物。然后以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 得到透明油状标题化合物(940 mg, 3.87 mmols, 89%)。

25 NMR(1H, DMSO):  $\delta$  7.60(m, 1H), 7.39(m, 2H), 3.09(t, 1H), 1.93(m, 4H), 1.39(m, 4H)。

MS(m/z): 242 [M]<sup>+</sup> 2Cl.

#### 中间体 37

2-(2,4-二氯苯基)-环己酮

30 以溶于 H<sub>2</sub>O(1 mL)和 EtOH(5 mL)中的浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1 mL)处理中间体 36(940 mg, 3.8 mmols)的 EtOH(5 mL)溶液。溶液回流 24 小时和蒸去 EtOH, 将残

留物溶解于 EtOAc, 以饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液和 H<sub>2</sub>O 冲洗。然后以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5), 得到无色固体标题化合物(345 mg, 1.42 mmol, 37%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.15(d, 1H), 4.06(dd, 5 1H), 2.55(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.0-1.7(m, 2H)。

IR(CDCl<sub>3</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2926, 2854, 1713。

MS(m/z): 242 [M]<sup>+</sup> 2Cl。

### 中间体 38

#### 10 3-(2,4-二氯苯基)-2-氧代-环己烷羧酸乙酯

在 0°C 和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 NaH 80%/油(48mg, 1.1 eq)的无水 THF(2mL)的悬浮液加入中间体 37(350mg, 1.44mmol)的无水 THF(2.5 mL)溶液。搅拌 15 分钟之后, 向该溶液中逐滴加入 0.5M LDA/THF(3.2mL, 1.1 eq)溶液。15 分钟后溶液被冷却至 -78°C, 然后逐滴加入氰基甲酸乙基酯(0.16mL, 1.1 eq)。

15 在 -78°C 下反应混合物搅拌 20 分钟, 然后倒入水和冰中, 并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x10 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到透明油状标题化合物的 β-酮-酯和烯醇形式(65:35)混合物(150mg, 0.48 mmol, 33%)。

NMR(1H, DMSO): δ 12.18(s, 1H), 7.55(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.4-7.36(dd, 20 2H), 7.32(d+t, 2H), 7.23(d, 1H), 4.23(m, 2H), 4.11(m, 2H), 4.03(ta, 1H), 3.84(ta, 1H), 2.4-1.8(m, 12H), 1.27(t+t, 6H)。

IR(film, cm<sup>-1</sup>): 3417, 1653, 1614。

MS(m/z): 314 [MH]<sup>+</sup> 2Cl。

#### 25 中间体 39

#### 8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢-喹啉-4-醇

在 N<sub>2</sub> 气氛下, 向无水 MeOH(2 mL)分批加入钠(20 mg, 1.84 eq)。当金属钠消耗完毕后, 向溶液中加入乙脒盐酸盐(88 mg, 1.84 eq)。10 分钟后, 滤去 NaCl 固体, 然后向澄清的溶液中加入中间体 38(150 mg, 0.48 mmol) 30 的无水 MeOH(2 mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌 96 小时然后蒸去溶剂。残留物经快速色谱纯化(硅胶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5)得到白色固体状标题化合

物(92mg, 0.30 mmol, 62%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  11.2(broad, 1H), 7.42(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.72(d, 1H), 4.34(t, 1H), 2.65(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.07(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.65(m, 1H)。

5 MS(m/z): 309  $[\text{MH}]^+ 2\text{Cl}$ 。

中间体 40

4-氯-8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉

10 中间体 39(95 mg, 0.29 mmol)溶解于  $\text{POCl}_3$ (3 mL)中并回流 3 小时。蒸去  $\text{POCl}_3$ , 残留物溶解于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 然后倒入冰和浓  $\text{NH}_4\text{OH}$  中。分离有机相, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  8:2)得到白色固体状标题化合物(88mg, 0.27 mmol, 93%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 4.54(t, 1H), 2.83(m, 2H), 2.56(s, 3H), 2.14(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.84(m, 2H)。

15 MS(m/z): 327  $[\text{MH}]^+ 3\text{Cl}$ 。

中间体 41

2-(2,4-二甲氧基苯基)环戊酮

20 在  $\text{N}_2$  气氛下, 在催化量的  $\text{I}_2$  存在下, 将 1-溴-2,4-二甲氧基苯(345  $\mu\text{l}$ , 1.2 eq.)的无水 THF(0.5 mL)溶液逐滴加到 Mg 屑(64 mg, 1.3 eq.)的无水 THF(0.7 mL)悬浮液中。反应混合物搅拌回流 1 小时, 然后冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 向混合物逐滴加入 2-氯环戊酮(0.2 mL, 2 mmol)的无水 THF(0.5 mL)溶液, 混合物加热回流反应 2 小时, 然后冷却至室温, 以  $\text{Et}_2\text{O}$  稀释, 然后与冰和 1M HCl 混合。分离有机层, 以盐水冲洗两次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 滤去固体, 蒸发  
25 溶剂。粗产物红色油经快速色谱纯化(硅胶,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  8:2)得到黄色油状标题化合物(297 mg, 67%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.97(d, 1H), 6.44(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.30(dd, 1H), 2.4-2.3(m, 3H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.86(m, 1H)。

IR(薄膜,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1738。

30 MS(m/z): 220  $[\text{M}]^+$ 。

中间体 42

## 3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-氧代环戊烷羧酸甲酯

在 0°C 和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向新蒸馏的二异丙基胺(148 μl, 1.2 eq.)的无水 THF(3.5 mL)溶液加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(660 μl, 1.12 eq)。将所得混合物搅拌 10 分钟, 然后冷却至 -78°C, 逐滴加入 中间体 41(195 mg, 0.88 mmol) 的无水 THF(1 mL)溶液, 搅拌反应混合物 15 分钟, 向烯醇化物溶液加入氯甲酸甲基酯(75 μl, 1. eq.)并在烧瓶中搅拌 15 分钟, 将冷却的反应混合物倒入 0.5N HCl(10 mL)和二乙醚(10 mL)中。分层后以饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和饱和 NaCl 冲洗有机层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速  
10 色谱纯化(硅胶, cHex/Et<sub>2</sub>O 7:3)得到黄色油状标题化合物(66 mg, 27%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.97(d, 1H), 6.44-6.42(m, 2H), 3.8-3.69(m, 9H), 3.41(m, 2H), 2.31(m, 1H), 2.08(m, 1H)。

IR(薄膜, cm<sup>-1</sup>): 1755, 1728。

MS(m/z): 278 [M]<sup>+</sup>。

15

中间体 43

## 7-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-醇

向新制备的 MeONa(37 mg, 2.3 eq.)的无水 MeOH(1 mL)溶液中加入乙脒盐酸盐(50 mg, 2.3 eq.)。过滤所得悬浮液并将其加入到装有 中间体 42(65 mg, 0.23 mmol)的无水 MeOH(1 mL)溶液的烧瓶中, 反应混合物搅拌 1 天, 然后按照前面所述方法制备第二部分游离乙脒并将其加入到反应烧瓶中。搅拌 2 天后, 真空浓缩溶液, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, 100% EtOAc)。得到白色固体状标题化合物(35 mg, 53%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.44(bs, 1H), 6.79(d, 1H), 6.46(d, 1H), 6.41(dd, 1H), 4.53(t, 1H), 3.78(s, 6H), 2.88(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.41(s, 3H), 1.90(m, 1H)。

MS(m/z): 287 [MH]<sup>+</sup>。

30

中间体 44

## 4-氯-7-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶

将 中间体 43(21 mg, 0.07 mmol)的 POCl<sub>3</sub>(1 mL)溶液在 100°C 加热 3 小时,

然后真空浓缩,粗产物油用 EtOAc 稀释然后以浓 NH<sub>4</sub>OH 冲洗,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,滤去固体,蒸去溶剂得到桔色油状标题化合物(20.6 mg, 90%),并被用于后面的步骤。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82(d, 1H), 6.40(m, 2H), 4.6(dd, 1H), 3.8(s, 5 3H), 3.7(s, 3H), 3.1-2.85(m, 2H), 2.65(s, 3H), 2.60(m, 1H), 2.05(m, 1H)。

#### 中间体 45

(4,6-二氯-2-甲基-嘧啶-5-基)乙酸 甲酯

10 在 0 和 N<sub>2</sub> 气氛下,向无水 MeOH(60 mL)分批加入钠(1.74 g, 3 eq)。当金属钠消耗完毕后,加入乙脒盐酸盐(7.06 g, 3 eq)。搅拌 20 分钟后,滤去 NaCl 沉淀,向游离乙脒溶液加入 2-乙氧基羰基-琥珀酸二乙酯(6.04g, 24.5mmol)的无水 CH<sub>3</sub>OH(20 mL)溶液,混合物在室温下搅拌 2 天,反应混合物真空浓缩至干燥,得到的黄色泡沫(8.69 g)与 POCl<sub>3</sub>(6 eq)和 CH<sub>3</sub>CN(10 体  
15 积)混合,加热回流 18 小时。所得溶液被冷却至室温,缓慢倒入冰/水和浓 NH<sub>4</sub>OH 并强烈搅拌,以 EtOAc(3x)萃取产物。以盐水冲洗合并的有机萃取物,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并真空浓缩。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到黄色固体状标题化合物(98%, 两步)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.85(m, 1H), 5.15(dq, 1H), 5.11(dq, 1H), 3.61(dt, 20 2H), 2.67(s, 3H)。

MS(m/z): 202 [M]<sup>+</sup> (2Cl)。

#### 中间体 46

(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)乙醛

25 在 -78 和 N<sub>2</sub> 气氛下向中间体 45(300 mg, 1.276 mmol)的无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 mL)溶液中加入 DIBAL-H(1M 己烷溶液, 1.8 eq, 2.3 mL),加入完毕后,反应混合物在 -78 下搅拌 1 小时和在 -55 °C 下搅拌 2 小时,然后将反应混合物倒入 0.5N HCl 冰水溶液中,并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物,滤去固体,蒸发溶剂,粗产物经快速色谱纯化(硅胶,  
30 cHex/EtOAc 8:2)得到无色油状标题化合物(160 mg, 62%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.78(s, 1H), 4.09(s, 2H), 2.70(s, 3H)。

MS(m/z): 204 [M]+(2Cl).

#### 中间体 47

4,6-二氯-5-(3-甲氧基烯丙基)-2-甲基嘧啶

- 5 在0℃下和N<sub>2</sub>气氛下向搅拌的(甲氧基-甲基)三苯基氯化磷(675 mg, 2eq.)的无水 THF(6 mL)悬浮液逐滴加入 1.6M n-BuLi 的己烷(2 eq., 1.22 mL)溶液。混合物搅拌 30 分钟然后在-78℃下加入中间体 46(200 mg, 0.985 mmol)的无水 THF(1mL)溶液。反应混合物缓慢升至室温, 并保持搅拌 3 小时。以水淬灭反应, 并以 EtOAc(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去
- 10 固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)得到白色固体状标题化合物(85 mg, 40%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.55(bd, 1H), 4.75(m, 1H), 3.51 e 3.47(s e dd, 5H), 2.66(s, 3H).

MS(m/z): 233 [MH]<sup>+</sup> (2Cl).

15

#### 中间体 48

3-(4,6-二氯-2-甲基-嘧啶-5-基)丙醛

- 在室温下中间体 47(125 mg, 0.345 mmol)与 12 mL 1:3 的 THF-2N HCl 混合物搅拌 15 小时。然后用 H<sub>2</sub>O 稀释混合物, 并以 EtOAc(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色
- 20 谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到白色固体状标题化合物(75 mg, 99%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.87(s, 1H), 3.18(m, 2H), 2.78-2.67(m-s, 5H).

MS(m/z): 218 [M]+(2Cl).

25

#### 中间体 49

3-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)丙-1-醇

- 在 0℃下, 向中间体 48(75 mg, 0.345 mmol)的无水 CH<sub>3</sub>OH(6 mL)溶液中加入 NaBH<sub>4</sub>(52 mg, 4 eq.)。搅拌反应混合物 1 小时, 真空去除溶剂, 残留物溶解于 EtOAc/ H<sub>2</sub>O 并分层, 以 EtOAc(3x)萃取水层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥
- 30 合并的有机萃取物, 滤去固体和蒸发溶剂得到白色固体状标题化合物.(75 mg, 99%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.59(t, 1H), 3.46(q, 2H), 2.80(dd, 2H), 2.54(s, 3H), 1.82(m, 2H).

MS(m/z): 202 [M-18]+(2Cl).

#### 5 中间体 50

甲磺酸 3-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)丙酯

在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向 中间体 49 (104 mg, 0.473 mmol) 的无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 溶液加入  $\text{Et}_3\text{N}$  (4 eq., 262  $\mu\text{l}$ ) 和  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  (2.5 eq., 91  $\mu\text{l}$ )。在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 用水稀释反应混合物, 并以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x) 萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶,  $\text{cHex}/\text{EtOAc}$  8:2) 得到白色固体状 标题化合物 (134 mg, 95%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.31(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.95(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.03(m, 2H).

MS(m/z): 299 [MH]+(2Cl).

15

#### 中间体 51

4-氯-8-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶

在 0 和  $\text{N}_2$  气氛下向 2,4-二-三氟甲基-苯胺 (134 mg, 0.448 mmol) 的无水 DMF (18 mL) 溶液加入  $\text{NaH}$  (矿物油溶液, 80%, 2 eq, 1.6 mg)。在室温下搅拌反应 30 分钟, 然后在 0  $^\circ\text{C}$  下加入 中间体 50 的无水 DMF 溶液。在室温下搅拌 1 小时, 用水稀释溶液并以  $\text{EtOAc}$  (3x) 萃取, 以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, 甲苯/ $\text{EtOAc}$  9:1) 得到白色固体状 标题化合物 (95 mg, 54%)。

NMR( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.03(s, 1H), 7.91(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 3.62(t, 2H), 2.92(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.26(s, 3H), 2.14(m, 2H).

MS(m/z): 396 [MH]+(1Cl).

#### 中间体 52

2-(4,6-二氯-2-甲基-嘧啶-5-基)-乙醇

30 在 -78  $^\circ\text{C}$  和  $\text{N}_2$  气氛下, 向 中间体 45 (4.0 g, 0.017 mol) 的无水 THF (60 mL) 逐滴加入  $\text{DIBAL-H}$  1M/THF (52.5 mL, 3 eq)。滴加完毕后, 反应混合物在 -30

℃搅拌 3 小时, 然后在 0℃下加入罗谢尔(Rochelle)盐溶液, 相分离。以 EtOAc(2x50 mL)萃取水层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物。滤去固体, 蒸发溶剂, 得到透明油状标题化合物(3.1 gr, 89%)并未经进一步分离而使用。

5 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.90(t, 2H), 3.15(t, 2H), 2.64(s, 3H), 1.70(bs, 1H)。

MS(m/z): 207 [MH]<sup>+</sup>。

#### 中间体 53

10 5-[2-叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基]-乙基]-4,6-二氯-2-甲基-嘧啶

在 0℃和 N<sub>2</sub>气氛下, 向中间体 52(3.1 g, 0.015 mol)的无水 DMF(100 mL)溶液加入咪唑(17 g, 17 eq), 氯化叔丁基二甲基硅(6.35 gr, 2.8 eq)和 DMAP(催化量)。溶液在室温下搅拌 18 小时, 然后加入 EtOAc(100 mL)和饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液(50 mL)并进行分层。以饱和 NaCl 水溶液(2 x 100 mL)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)得到透明油状标题化合物(4.6 g, 95%)。

15 NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.86(t, 2H), 3.12(t, 2H), 2.66(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.01(s, 6H)。

MS(m/z): 321 [MH]<sup>+</sup>。

20

#### 中间体 54

(2,4-二-三氟甲基-苯基)-{5-[2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-乙基]-6-氯-2-甲基-嘧啶-4-基}-胺

25 在 0℃和 N<sub>2</sub>气氛下, 向 2,4-二-三氟甲基-苯胺(984 μl, 1 eq)的无水 DMF(15 mL)溶液加入 80% NaH/油(400 mg, 2.2 eq)。在 0℃将反应混合物搅拌 30 分钟, 然后在室温和 N<sub>2</sub>气氛下加入中间体 53(2 g, 6 mmol)的无水 DMF(15 mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后以饱和 NaCl 水溶液小心破坏过量的 NaH, 用 EtOAc 稀释反应混合物, 相分离, 以饱和水溶液 NaCl(2x30 mL)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色

30 谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5 → 90:10)透明油状标题化合物 得到(1.84 g, 56%)。

NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.61(d, 1H), 8.04(bs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.79(d, 1H), 4.95(t, 2H), 3.95(t, 2H), 2.53(s, 3H), 0.73(s, 9H), -0.90(s, 6H).

MS(m/z): 514 [MH]<sup>+</sup>.

## 5 中间体 55

2-[4-(2,4-二-三氟甲基-苯基氨基)-6-氯-2-甲基-嘧啶-5-基]-乙醇

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 中间体 54 (1.84 g, 3.58 mmols) 的无水 DMF (30 mL) 溶液加入 Et<sub>3</sub>N·3HF (2.4 mL, 3 eq)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用冷饱和 NaCl 水溶液 (50 mL) 稀释, 并以 EtOAc (3x50 mL) 萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 得到透明油状 标题化合物 (1.4 gr, 98%) 并未经进一步分离而用于下一步骤。

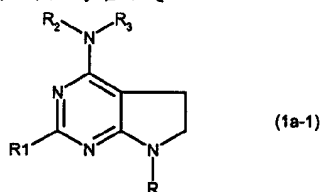
NMR(1H, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.59(bs, 1H), 8.22(d, 1H), 7.84(s, 1H), 7.75(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.01(t, 2H), 2.50(s, 3H).

MS(m/z): 400 [MH]<sup>+</sup>.

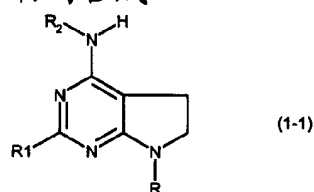
15

## 实施例 1

代表性式(1a-1)结构化合物的合成



代表性式(1-1)结构化合物的合成



20

[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基-丙基)胺(1-1-1)

中间体 8 (15 mg) 和 1-乙基氨基丙烷 (0.3 mL) 的混合物加热至 140°C (螺旋盖瓶) 18 小时, 然后冷却至室温和蒸发胺。在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2.5 M NaOH 之间分配残留物, 进行相分离。以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x) 萃取水层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂。残留物经快速色谱纯化 (硅胶, 15% EtOAc/

25

甲苯)得到黄色油状标题化合物(9 mg)。

化合物 1-1-4, 1-1-5, 1-1-7, 1-1-8, 1-1-9, 1-1-10, 1-1-11 和 1-1-12 都是通过类似方法从合适的胺来制备的, 其分析数据在下表 1 给出。

5 [7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-乙基丙基)胺(1-1-2)

中间体 13(21 mg)和 1-乙基氨基丙烷(300  $\mu$ l)的混合物在 160 $^{\circ}$ C 加热(螺旋盖瓶)48 小时, 反应混合物冷却至室温并用水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。相分离后和有机层干燥和浓缩。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到白

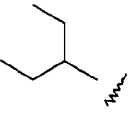
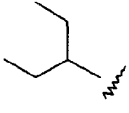
10 色固体状标题化合物 (8 mg)。

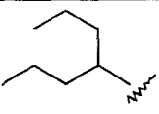
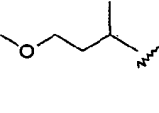
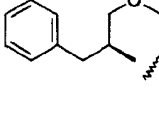
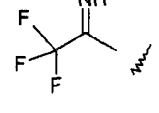
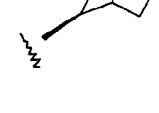
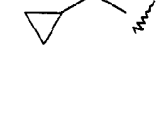
[7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-丙基丁基)胺(1-1-3)

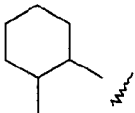
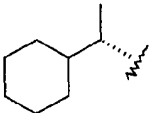

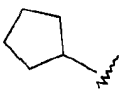
15 中间体 18(20 mg)和 4-庚胺(150  $\mu$ l)的混合物在 130 $^{\circ}$ C 加热(螺旋盖瓶)8 小时, 反应混合物以快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)直接纯化得到黄色蜡状固体标题化合物(10 mg)。

所有分析数据如下表 1 所示

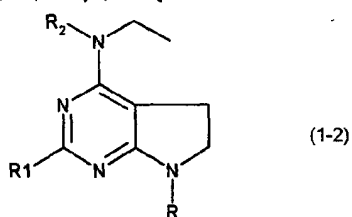
表 1

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
1-1-1	2,4-二氟- 苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.43(d,1H), 7.38(d,1H), 7.25(dd,1H), 4.02(s,1H), 3.93(m,1H), 3.93(t, 2H), 2.97(t,2H), 2.33(s,3H), 1.65(m,2H), 1.5(m,2H), 0.94(t,6H). IR(CDCl <sub>3</sub> , cm <sup>-1</sup> ): 3429. MS(m/z): 365 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-2	2- 溴 -4- 异丙基苯 基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.43(d,1H), 7.24(d,1H), 7.15(dd,1H), 4.00(bs,1H), 3.90(m,1H), 3.89(t, 2H), 2.94(t,2H), 2.84(m,1H), 2.29(s,3H), 1.65-1.4 (m,4H), 1.21(d,6H), 0.91(t,6H). MS(m/z): 417[MH] <sup>+</sup> , 1Br.

1-1-3	2,4-三氟-甲基苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.97(bd, 1H), 7.82(bdd, 1H), 7.58(d, 1H), 4.13(bs, 1H), 4.00(bs, 1H), 3.89(t, 2H), 2.98(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.6-1.3(m, 8H), 0.95(t, 6H). MS(m/z): 461 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-4	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 4.43-4.32(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.44(d, 2H), 3.39(s, 3H), 2.94(t, 2H), 2.35(s, 3H), 1.26(d, 3H). MS(m/z): 367 [MH]+(2Cl).
1-1-5	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.35-7.20(m, 6H), 4.53(bm, 1H), 4.45(bm, 1H), 3.94(t, 2H), 3.40(m, 5H), 3.01(dd, 1H), 2.91(m, 3H), 2.39(s, 3H). MS(m/z): 443 [MH]+(2Cl).
1-1-6	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 世(DMSO) 9.60-8.40 (broad, 2H), 7.74(s, 1H), 7.50(m, 2H), 3.92(t, 2H), 3.04(t, 2H), 2.28(s, 3H). MS(m/z): 390 [MH] <sup>+</sup> .
1-1-7	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.40(bd, 1H), 7.33(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 4.23(bd, 1H), 3.89(t, 2H), 3.75(m, 1H), 3.02(t, 2H), 2.30(s, 3H), 2.28(d, 1H), 2.23(d, 1H), 1.80(m, 1H), 1.20(m, 1H), 1.60-0.80(m, 6H). MS(m/z): 389 [MH]+(2Cl).
1-1-8	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 4.38(bs, 1H), 3.94(t, 2H), 3.34(t, 2H), 3.01(t, 2H), 2.36(s, 3H), 1.07(m, 1H), 0.56(q, 2H), 0.27(q, 2H). MS(m/z): 349[MH]+(2Cl).

1-1-9	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 3.92(t, 2H), 4.1-3.6(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.1-1.95(m, 1H), 1.85-1.1(m, 10H), 1.00-0.94(2d, 3H). MS(m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-1-10	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 4.10(m, 1H), 4.00(m, 1H), 3.94(t, 2H), 2.97(t, 2H), 2.34(s, 3H), 1.80-1.00(m, 11H), 1.17(d, 3H). MS(m/z): 405 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-1-11	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 4.49(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.01(t, 2H), 2.35(s, 3H), 2.40(m, 2H), 1.91(m, 2H), 1.75(m, 2H). MS(m/z): 349 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-1-12	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 4.34(m, 2H), 3.94(t, 2H), 3.03(t, 2H), 2.35(s, 3H), 2.05(m, 2H), 1.8-1.4(m, 6H). MS(m/z): 363 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

### 代表性式(1-2)结构化合物的合成



### 5 丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺(1-2-1)

中间体8(11.8 mg)和正丁基-乙基胺(300 μl)的混合物在密封瓶中在160℃加热18小时,粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 19:1)直接纯化得到浅黄色油状标题化合物(10 mg)。

化合物 1-2-6, 1-3-1, 1-3-2 和 1-3-3 可通过类似方法由合适的胺来制备, 其分析数据如下表 1-2 所示。

5 [7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]丁基乙基胺(1-2-2)

中间体 13(20 mg)和正丁基-乙基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。相分离, 干燥和浓缩有机层。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到黄色油状标题化合物。

10 丁基-[7-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺(1-2-3)

中间体 23(21 mg)和正丁基-乙基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释, 相分离, 干燥和浓缩有机层。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到白色固体状标题化合物(20 mg)。

20 [7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丁基乙基胺(1-2-4)

中间体 18(21 mg)和正丁基-乙基胺(300 $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。相分离, 干燥和浓缩有机层。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到黄色油状标题化合物(14 mg)。

25

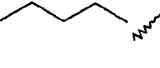
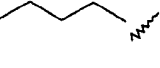
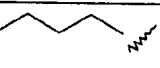
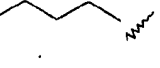
丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-三氟甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基胺(1-2-5)

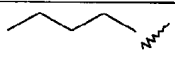
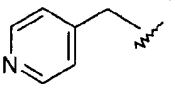
实施例 1-2-5 的制备方法类似于实施例 1-2-1(中间体 1 to 中间体 8)的制备方法, 只是使用 2,2,2-三氟乙脒盐酸盐代替在第一步中使用乙脒盐酸盐(中间体 1)。

30

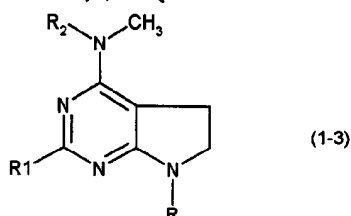
所有分析数据如下表 1-2 所示:

表 1-2

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
1-2-1	2,4-二氯苯 基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 3.84(t, 2H), 3.56(q, 2H), 3.48(dd, 2H), 3.25(t, 2H), 2.32(s, 3H), 1.59(m, 2H), 1.36(m, 2H), 1.19(t, 3H), 0.97(t, 3H). MS(m/z): 379[MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
1-2-2	2-溴-4-异- 丙基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.47(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 3.83(t, 2H), 3.55(q, 2H), 3.48(m, 2H), 3.24(t, 2H), 2.89(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.58(m, 2H), 1.36(m, 2H), 1.25(d, 6H), 1.18(t, 3H), 0.97(t, 3H). MS(m/z): 431[MH] <sup>+</sup> , 1Cl, 1Br.
1-2-3	2-氯-4-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.68(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 3.92(t, 2H), 3.57(q, 2H), 3.49(t, 2H), 3.27(t, 2H), 2.33(s, 3H), 1.61(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.19(t, 3H), 0.98(t, 3H). MS(m/z): 413 [MH] <sup>+</sup> .
1-2-4	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.95(bs, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.53(d, 1H), 3.78(t, 2H), 3.56(q, 2H), 3.48(m, 2H), 3.25(t, 2H), 2.29(s, 3H), 1.60(m, 2H), 1.36(m, 2H), 1.19(t, 3H), 0.97(t, 3H). MS(m/z): 447 [MH] <sup>+</sup> .

1-2-5	2,4-二氯苯基	CF <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.45(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.28(dd, 1H), 3.94(t, 2H), 3.57(q, 2H), 3.50(t, 2H), 3.33(t, 2H), 1.62(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.22(t, 3H), 0.98(t, 3H). MS(m/z): 433 [MH] <sup>+</sup> (2Cl; 100%).
1-2-6	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		Et	MS(m/z): 414 [MH] <sup>+</sup> (2Cl)

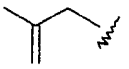
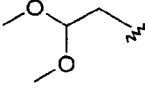
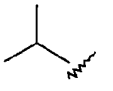
### 代表性式(1-3)结构化合物的合成



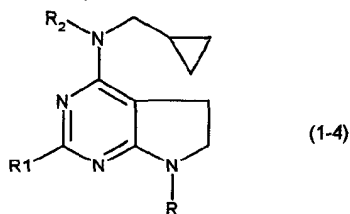
本发明代表性化合物通过前面所述的通式(1-2)结构化合物的制备方法5来制备。

所有分析数据如下表 1-3 所示:

表 1-3

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
1-3-1	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		Me	NMR(1H): δ . 7.43(d, 1 H), 7.37(d, 1 H), 7.25(dd, 1 H), 4.91(s, 1 H), 4.85(s, 1 H), 4.07(s, 2 H), 3.81(t, 2 H), 3.55(q, 2 H), 3.24(t, 2 H), 2.33(s, 3 H); 1.74(s, 3 H), 1.17(t, 3 H). MS(m/z): 377 [MNH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> +2 Cl.
1-3-2	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		Me	MS(m/z): 397 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-3-3	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		Me	MS(m/z): 351 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

## 代表性式(1-4)结构化合物的合成



5 [7-(2-氯-4-三氟甲基-苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-环丙基甲基丙基胺(1-4-1)

中间体 23(20.6 mg)和 N-丙基环丙基甲基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温，然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，相分离，干燥和浓缩有机层。粗产物油经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 95:5)得到白色固体状标题化合物(21 mg)。

10

[7-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-环丙基甲基丙基胺(1-4-2)

15 中间体 18(20.4 mg)和 N-丙基环丙基甲基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时，反应混合物冷却至室温然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释，相分离，干燥和浓缩有机层，粗产物油经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 95:5)得到黄色油状标题化合物(11 mg)。

[7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-环丙基甲基丙基胺(1-4-3)

20 中间体 13(22 mg)和 N-丙基环丙基-甲基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。反应混合物冷却至室温然后用水和 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。分相后有机层干燥和浓缩，粗产物油经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 95:5)得到标题化合物黄色油状(17 mg)。

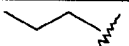

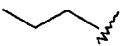

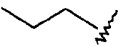

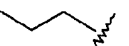

25 环丙基甲基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]丙基胺(1-4-4)

中间体 8(12 mg)和 N-丙基环丙基甲基胺(300  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在 160 $^{\circ}$ C 加热 18 小时。粗产物油经快速色谱(硅胶，cHex/EtOAc 8:2)直接纯化

得到浅黄色油状标题化合物(11 mg)。

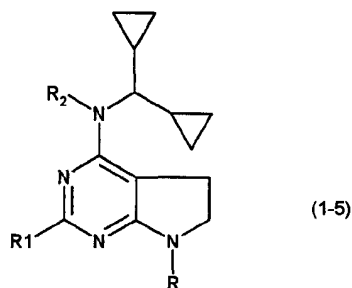
所有分析数据如下表所示 1-4。

表 1-4

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
1-4-1	2-氯-4-三 氟甲基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.68(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.52(dd, 1H), 3.93(t, 2H), 3.52(t, 2H), 3.47(d, 2H), 3.30(t, 2H), 2.33(s, 3H), 1.66(m, 2H), 1.07(m, 1H), 0.93(t, 3H), 0.55-0.29(m, 4H). MS(m/z): 425 [MH] <sup>+</sup> .
1-4-2	2,4-双三氟- 甲基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.95(d, 1H), 7.81(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 3.78(t, 2H), 3.50(m, 2H), 3.46(d, 2H), 3.29(t, 2H), 2.28(s, 3H), 1.63(m, 2H), 1.05(m, 1H), 0.93(t, 3H), 0.53(m, 2H), 0.29(q, 2H). MS(m/z): 459[MH] <sup>+</sup> .
1-4-3	2-溴-4-异丙 基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46(d, 1H), 7.28(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 3.84(t, 2H), 3.51(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.27(t, 2H), 2.89(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.66(m, 2H), 1.25(d, 6H), 1.09(m, 1H), 0.93(t, 3H), 0.53(m, 2H), 0.28(q, 2H). MS(m/z): 431[MH] <sup>+</sup> , 1Cl, 1Br.
1-4-4	2,4-二氯苯 基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 3.84(t, 2H), 3.50(dd, 2H), 3.46(d, 2H), 3.28(t, 2H), 2.31(s, 3H), 1.65(m, 2H), 1.07(m, 1H), 0.93(t, 3H), 0.53(m, 2H), 0.29(m, 2H). MS(m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).

1-4-5	3,4-二甲氧 基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.80(d, 1H), 6.70(s, 1H), 6.60(d, 1H), 4.10(dd, 1H), 3.85(s, 6H), 3.45(m, 2H), 3.15(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.250(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.95(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.05(m, 1H), 0.80-0.95(m, 5H), 0.55(m, 2H), 0.30(m, 2H). MS(m/z): 382 [MH] <sup>+</sup> .
-------	----------------	-----------------	--	--	---

### 代表性式(1-5)结构化合物的合成



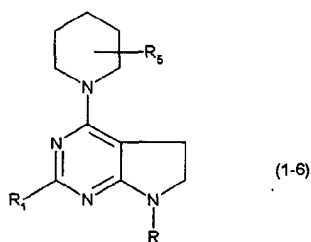
本发明代表性化合物通过前面所述的通式(1-2)结构化合物的制备方法  
5 来制备。

所有分析数据如下表 1-5 所示。

表 1-5

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
1-5-1	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 3.80(t, 2H), 3.63(m, 1H), 3.45(t, 2H), 3.15(t, 2H), 2.24(s, 3H), 1.75(m, 2H), 1.06(m, 2H), 0.93(t, 3H), 0.70-0.30(m, 8H). MS(m/z): 431[MH] <sup>+</sup> (+2Cl).

### 代表性式(1-6)结构化合物的合成



7-(2,4-二氯苯基)-4-(2-乙基哌啶-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-6-3)

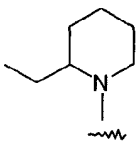
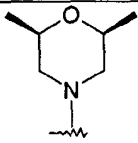
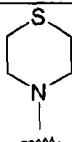
- 5 中间体 8(10 mg)和2-乙基哌啶(120  $\mu$ l)的混合物在密封瓶中在160 $^{\circ}$ C加热7小时,粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 4:1)直接纯化得到黄色油状标题化合物(8.7 mg)。

- 10 化合物 1-6-1, 1-6-2, 1-6-4 和 1-6-5 通过类似方法由合适的胺来制备, 其分析数据如下表 1-6 所示,

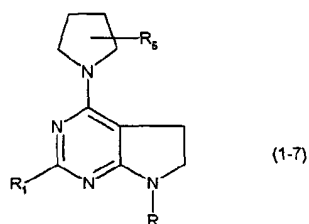
所有分析数据如下表 1-6 所示。

表 1-6

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-6-1	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.43(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.41(m, 2H), 3.84(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.32(s, 3H), 2.30(m, 2H), 1.85(m, 1H), 1.66(m, 2H), 0.91(d, 6H), 0.80(m, 1H). MS(m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> .
1-6-2	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.42(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.23(dd, 1H), 4.71(m, 1H), 4.33(bd, 1H), 3.83(t, 2H), 3.24(m, 2H), 3.02(dt, 1H), 2.32(s, 3H), 1.78-1.49(m, 6H), 1.21(d, 3H). MS(m/z): 377 [MH] <sup>+</sup> .

1-6-3	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.44(m, 1H), 4.38(m, 1H), 3.83(m, 2H), 3.22(t, 2H), 2.97(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.73(m, 2H), 1.80-1.10(m, 6H), 0.88(t, 3H). MS(m/z): 391 [MH] <sup>+</sup> .
1-6-4	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.35(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 4.25(d, 2H), 3.87(t, 2H), 3.69(m, 2H), 3.25(t, 2H), 2.64(d, 2H), 2.33(s, 3H), 1.24(d, 6H). MS(m/z): 393 [MH] <sup>+</sup> .
1-6-5	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		MS(m/z): 381 [MH]+(2Cl).

### 代表性式(1-7)结构化合物的合成



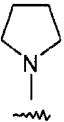
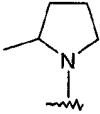
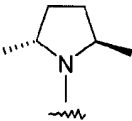
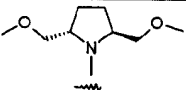
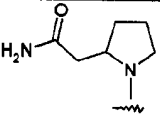
7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-7-3)

中间体 8(11.8 mg)和(2R, 5R)-(-)-反-2,5-二甲基-吡咯烷(150 μl)的混合物在密封瓶中在 160℃加热 18 小时。粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 19:1)直接纯化得到白色固体状标题化合物(7 mg)。

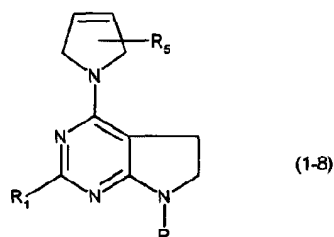
10 化合物 1-7-1, 1-7-2, 1-7-4 和 1-7-5 通过类似方法由合适的胺来制备, 其分析数据如下表 1-7 所示。

所有分析数据如下表所示 1-7。

表 1-7

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-7-1	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 3.83(t, 2H), 3.66(t, 4H), 3.35(t, 2H), 2.33(s, 3H), 1.92(m, 4H). MS(m/z): 349 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-7-2	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.39(m, 1H), 3.88(m, 2H), 3.76(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.30(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.06(m, 2H), 1.90(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.21(d, 3H). MS(m/z): 363 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-7-3	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.24(dd, 1H), 4.4(m, 2H), 3.9-3.8(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.18(m, 2H), 1.6(m, 2H), 1.13(d, 6H). MS(m/z): 377[MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
1-7-4	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		MS(m/z): 437 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-7-5	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.44(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.26(dd, 1H), 7.12(bs, 1H), 5.29(bs, 1H), 4.62(bm, 1H), 3.86(t, 2H), 3.81(m, 1H), 3.60(m, 1H), 3.36(m, 2H), 2.81(dd, 1H), 2.32(s, 3H), 2.24(dd, 1H), 2.01(m, 4H). MS(m/z): 406 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

## 代表性式(1-8)结构化合物的合成



本发明代表性化合物通过前面所述的通式(1-7)结构化合物的制备方法来制备。

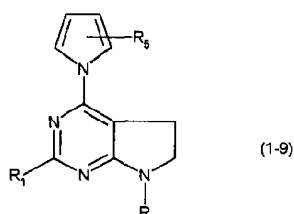
5

所有分析数据如下表所示 1-8。

表 1-8

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-8-1	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.43(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 5.80(s, 2H), 4.94(q, 2H), 3.84(t, 2H), 3.32(t, 2H), 2.33(s, 3H), 1.42(d, 6H). MS(m/z): 375 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

## 代表性式(1-9)结构化合物的合成

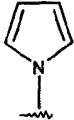
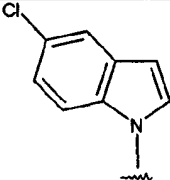
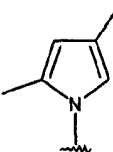


10

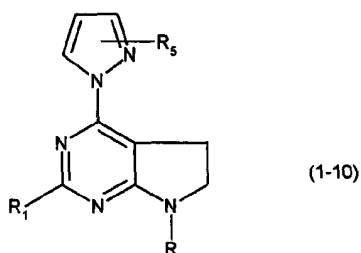
本发明代表性化合物通过下面所述的实施例(实施例 1-10-1)制备方法使用合适的吡咯或者吡咯衍生物来制备。

所有分析数据如下表所示 1-9。

表 1-9

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-9-1	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.54(t, 2H), 7.50(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(d, 1H), 6.37(t, 2H), 4.04(t, 2H), 3.44(t, 2H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 345 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-9-2	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.24(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.26(dd, 1H), 6.67(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.37(t, 2H), 2.55(s, 3H). MS(m/z): 429 [MH] <sup>+</sup> (3Cl).
1-9-3	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.49(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.62(s, 1H), 5.87(s, 1H), 3.99(t, 2H), 3.27(t, 2H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.07(s, 3H). MS(m/z): 373 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

## 代表性式(1-10)结构化合物的合成



5

7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-1)

将 2-(1H-吡唑-3-基)-噻唑(22 mg)加入到 80% NaH/油(4 mg)的无水 DMF(300 μl)悬浮液中, 搅拌 30 分钟后, 在室温下加入 中间体 8(15 mg), 所得混合物在 110℃加热 3 小时。然后真空浓缩, 残留物用 H<sub>2</sub>O 稀释, 以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂。

色谱分离(硅胶, cHex/EtOAc 4:1)得到白色固体状标题化合物(16.5 mg)。

化合物 1-1-6, 1-9-1, 1-9-2, 1-9-3, 1-10-4, 1-10-5, 1-10-12, 1-10-13, 1-10-20, 1-10-21, 1-10-24, 1-10-25, 1-10-26 和 3-2-1 可以通过类似方法由  
5 合适的胺、吡咯或吡唑衍生物来制备, 其分析数据如下表 1-10 或相应的表所示。

7-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-甲基-4-(3-噻唑-2-基-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-2)

10 在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80 % NaH/油(3.54mmol, 3.0 eq)的干 DMF(13 mL)悬浮液加入 2-(1H-吡唑-3-基)-噻唑(538 mg, 3.54 mmol, 3 eq), 反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入中间体 18(450 mg, 1.18 mmol)且将反应混合物在 100°C(螺旋盖瓶)加热 4 小时, 然后冷却并将其倒入 EtOAc, 以饱和 NaCl(3x)水溶液冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产  
15 物经快速色谱纯化(硅胶, 甲苯/EtOAc 9:1)得到白色固体状标题化合物(535 mg, 99%)。

化合物 1-10-31, 1-10-32, 1-10-33, 1-10-37 和 1-10-40 的分析数据如下表 1-10 所示, 分别以 4-(1H-吡唑-3-基)-吗啉(《有机化学》(J. Org. Chem.),  
20 1984, 269-276), 3-(1H-吡唑-3-基)-吡啶(《生物有机药物化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett.), 2000, 1211-1214), 2-(1H-吡唑-3-基)-吡嗪(《四面体通讯》(Tet. Lett.), 1999, 4779-4782), 3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑(《杂环化学》(J.Het.Chem.), 1989, 893)和 5-(1H-吡唑-3-基)-噁唑(《四面体通讯》(Tet.Lett.), 1972, 2369-2372)代替 2-(1H-吡唑-3-基)-噻唑通过类似方法来制备。

25 化合物 1-10-35 和 1-10-38 的分析数据如下表 1-10 所示, 以 1H-吡唑-3-酸乙酯代替 2-(1H-吡唑-3-基)-噻唑通过类似方法来制备。然后按照文献(《杂环化学》(J.Het.Chem.), 1986, 1391)中的已知方法将酯基转化为相应的 N-甲基三唑和噁二唑。

30 化合物 1-10-36 的分析数据如下表 1-10 所示, 通过使用 NaH 碱和碘甲烷甲基化试剂甲基化化合物 1-10-37 来制备。

化合物 1-10-29, 1-10-34 和 1-10-39 其分析数据如下表 1-10 所示, 分别

以 2-氨基-3,5-二氯吡啶, 2-氨基-3-氯-5-三氟甲基吡啶和 3-氨基-2-三氟甲基吡啶代替中间体 54 制备过程中的 2,4-二-三氟甲基-苯胺用类似方法来制备。

化合物 1-10-30 其分析数据如下表 1-10 所示, 使用 2,6-二甲氧基-3-氨基吡啶的 THF 溶液和 EtONa 碱代替中间体 54 制备过程中的 2,4-二-三氟甲基-5 苯胺的 DMF 溶液和 NaH 碱用类似方法来制备。

7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基吡啶-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-5)

10 在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下, 向 80% NaH/油(6 mg)的无水 DMF 悬浮液加入 3-(三氟甲基)吡啶(20 mg)。反应混合物在室温下搅拌直至不再有气体放出(20 分钟)。然后加入中间体 8(15 mg), 反应混合物在 100°C 加热(螺旋盖瓶) 4 小时然后冷却至室温和倒入 EtOAc。以饱和 NaCl 水溶液冲洗有机层(3x5mL), 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂。粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到标题化合物黄色固体状(0.011 g)。

15

7-(2-溴-4-异丙基苯基)-2-甲基-4-(3-三氟甲基吡啶-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-6)

20 在 0°C 将 3-(三氟甲基)吡啶(22.7 mg)加入 NaH(矿物油溶液, 80%, 5mg)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液。10 分钟后, 加入 20 mg 中间体 13(20 mg), 在密封瓶中溶液在 100°C 加热 4 小时。将反应混合物倒入水中并以 EtOAc (3x5mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸去溶剂和粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到透明油状标题化合物(12 mg)。

25 7-(2,4-二氯苯基)-4-(5-异丙基-3-三氟甲基吡啶-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶和 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-异丙基-5-三氟甲基-吡啶-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-7)

30 在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向中间体 8(22 mg)的无水 MeOH(0.7 mL)溶液加入单水合肼(34 μl)。反应混合物在密封瓶中在 130°C 加热 18 小时, 然后冷却至室温和真空蒸去溶剂至干燥。将所得的油溶解于无水 EtOH(0.7 mL), 加入 1,1,1-三氟甲基-5-甲基己烷二酮(26 mg)。反应混合物在密封瓶中在 110°C 加热 18

小时，蒸去溶剂，粗产物经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 95:5)得到标题化合物(14 mg)，两种异构体的混合物：5-异丙基-3-三氟甲基-吡唑(60%)和3-异丙基-5-三氟甲基-吡唑(40%)。

5 4-(4-溴-5-甲基-3-三氟甲基吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-8)

将4-溴-5-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑(48 mg)加入到80% NaH/油(4 mg)的无水DMF(300  $\mu$ l)悬浮液，搅拌30分钟后，在室温下加入中间体 8(15 mg)，然后将所得混合物在110 $^{\circ}$ C加热3小时。然后真空浓缩，用H<sub>2</sub>O稀释残留物，  
10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x5mL)萃取，以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物，滤去固体，蒸发溶剂，经色谱(硅胶，cHex/EtOAc 95:5)纯化得到白色固体状标题化合物(12 mg)。

15 7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-9)

将中间体 8(21 mg)和单水合肼(65  $\mu$ l)的无水MeOH(300  $\mu$ l)溶液在130 $^{\circ}$ C加热6小时，然后真空浓缩混合物，将残留物溶解于EtOH(300  $\mu$ l)中，加入1,1,1-三氟-2,4-己二酮(32 mg)和在120 $^{\circ}$ C搅拌溶液18小时，蒸去溶剂，残留物经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 96:4)。得到无色油状标题化合物(5  
20 mg)。

7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(3-甲基吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-10)

在室温和N<sub>2</sub>气氛下向80% NaH/油(5.5 mg, 3 eq)的无水DMF(0.3 mL)悬浮液加入3-甲基-吡唑(16 mg, 3 eq)，反应混合物在室温下搅拌30分钟，加入中间体 8(20 mg, 0.064 mmol)，反应混合物在100 $^{\circ}$ C搅拌(螺旋盖瓶)6小时，蒸去溶剂，残留物溶解于H<sub>2</sub>O中并以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取，以无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物，滤去固体，蒸发溶剂，粗产物经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 9:1)得到白色固体状标题化合物(17.5 mg, 76%)以及少量的  
30 其5-甲基-吡唑异构体(实施例 1-10-12, 1 mg, 6%)。

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3,5-二甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-11)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80% NaH/油(5 mg, 3 eq)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液加入 3,5-二甲基吡唑(14 mg, 3 eq), 反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 5 然后加入 中间体 8(15 mg, 0.048 mmol), 反应混合物在 100°C 加热(螺旋盖瓶)18 小时, 冷却至室温, 然后将其倒入 EtOAc/饱和 NaCl 水溶液, 分层后以饱和 NaCl 水溶液(2x)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂。残留物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)得到白色固体状 标题化合物(9 mg)。

10

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙氧基-5-甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-14)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80% NaH/油(5 mg, 3 eq)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液加入 3-乙氧基-5-甲基-吡唑(18 mg, 3 eq), 反应混合物在室温下搅拌直至不再有气体放出(20 分钟), 然后加入 中间体 8(15 mg, 0.048 mol), 反应混合物在 100°C(螺旋盖瓶)搅拌 4 小时, 然后冷却至室温, 并在 EtOAc/饱和 NaCl 水溶液之间进行分配, 分层后以饱和 NaCl 水溶液(2x)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到黄色固体状 标题化合物(6 mg)。

20

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-二甲氧基甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-15)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80% NaH/油(4 mg, 3 eq)的无水 DMF(0.3 mL)悬浮液加入吡唑-3-甲醛二甲基缩醛(20.5 mg, 3 eq), 反应混合物在室温下搅拌 25 30 分钟, 加入 中间体 8(15 mg, 0.048 mmol), 反应混合物(螺旋盖瓶)在 100°C 搅拌 3 小时, 蒸去溶剂, 残留物溶解于 H<sub>2</sub>O 中并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到白色固体状 标题化合物(16 mg, 80%)。

30

7-(2,4-二氯苯基)-4-(3-乙基-5-三氟甲基吡唑-1-基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-16)

将中间体 8(21 mg, 0.067 mmol)和单水合肼(65  $\mu$ l, 1.34 mmol)的无水 MeOH(300  $\mu$ l)溶液在 130 $^{\circ}$ C(螺旋盖瓶)加热 6 小时, 真空浓缩混合物, 然后加入 1,1,1-三氟-2,4-己二酮(32 mg, 0.113 mmol), 将粗产物溶解于 300  $\mu$ l EtOH 中, 在 120 $^{\circ}$ C 搅拌溶液, 蒸去溶剂后, 经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 96:4) 5 得到透明油状标题化合物(5 mg)。

7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(5-甲基-3-三氟甲基吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-17)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80% NaH/油(6 mg)的无水 DMF 悬浮液加入 3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑(22 mg)。反应混合物在室温下搅拌直至不再有气体放出(20 分钟), 然后加入 中间体 8(15 mg), 反应混合物在 100 $^{\circ}$ C(螺旋盖瓶)加热 18 小时, 冷却至室温, 然后将其倒入 EtOAc, 以饱和 NaCl 水溶液(3x5 mL)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到黄色固体状标题化合物(0.013 g)。

15

4-(4-溴-3-甲基吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-18)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向悬浮液 80% NaH/油(6 mg)的无水 DMF 加入 3-甲基-4-溴吡唑(23 mg)。反应混合物在室温下搅拌直至不再有气体放出(20 分钟), 然后加入 中间体 8(15 mg), 反应混合物在 100 $^{\circ}$ C(螺旋盖瓶)加热 4 小时, 然后冷却至室温并将其倒入 EtOAc。以饱和 NaCl 水溶液(3x5 mL)冲洗有机层, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂。粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)得到黄色固体状标题化合物(0.018 g)。

25 4-(4-溴-吡唑-1-基)-7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-19)

将 3-溴吡唑(21 mg)加入 80% NaH/油(4 mg)的无水 DMF(300  $\mu$ l)悬浮液。在室温下搅拌 30 分钟, 加入 中间体 8(15 mg), 将所得混合物在 110 $^{\circ}$ C 加热 3 小时, 真空浓缩, 用 H<sub>2</sub>O 稀释残留物并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x5mL)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 经两次色谱纯化(硅胶, EtOAc/cHex 95:5)得到白色固体状标题化合物(3.5 mg)。

30

7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(4-氟苯基)吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-22)

在 0°C 下将 3-(3-氟苯基)吡唑(3 eq, 0.19 mmol)加入 80% NaH/油(6 mg, 3eq)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液, 10 分钟后, 加入中间体 8(20 mg, 0.064mmol), 溶液在密封瓶中在 100°C 加热 3 小时, 反应混合物用水稀释并以 EtOAc(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 90:10)得到白色固体状标题化合物(79%)。

10

7-(2,4-二氯苯基)-4-[3-(4-氟苯基)吡唑-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-10-23)

在 0°C 下将 3-(3-氟苯基)吡唑(3 eq, 0.19 mmol)加入 80% NaH/油(6 mg, 3eq)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液, 10 分钟后, 加入中间体 8(20 mg, 0.064mmol), 溶液在密封瓶中在 100°C 加热 3 小时, 用水稀释反应混合物并以 EtOAc(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 90:10)。得到白色固体状标题化合物(60%)。

20 1-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-吡唑-3-腈(1-10-27)

在室温和 N<sub>2</sub> 气氛下向 80% NaH/油(4 mg, 3 eq)的无水 DMF(0.3 mL)悬浮液加入 3-氟基-吡唑(14 mg, 3 eq), 反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 加入中间体 8(15 mg, 0.048 mmol), 反应混合物在 100°C 搅拌(螺旋盖瓶)4 小时, 蒸去溶剂, 将残留物溶解于 H<sub>2</sub>O 中并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到白色固体状标题化合物(11 mg, 62%)。

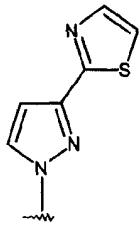
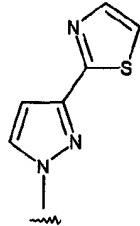
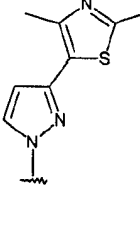
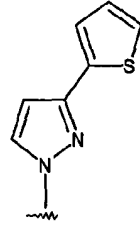
30 N-{5-环丙基-2-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基]-2H-吡唑-3-基}乙酰胺(1-10-28)

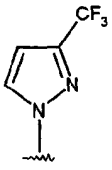
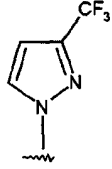
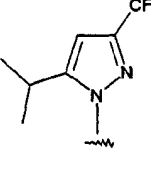
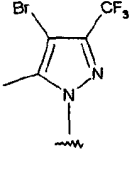
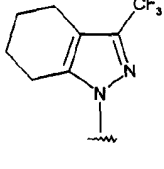
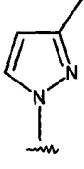
向 95% NaH(3.7 mg)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液加入 N-(5-环丙基-2H-

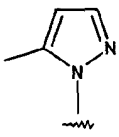
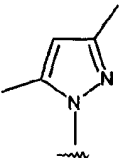
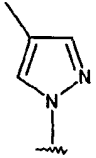
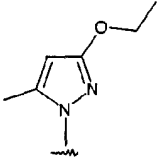
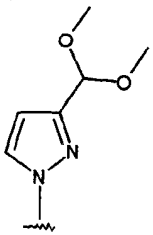
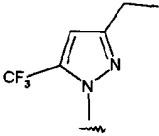
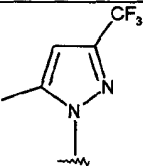
吡唑-3-基)-乙酰胺(24 mg), 混合物在室温搅拌 20 分钟, 然后加入中间体 8(15 mg), 溶液在密封瓶中从 70°C 加热到 140°C 23 小时, 然后在 H<sub>2</sub>O 和 EtOAc 之间分配, 以盐水冲洗有机层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 减压去除溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 2:8)得到标题化合物白色固体状(14.5 mg)。

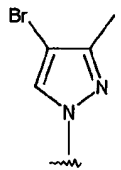
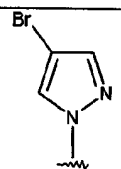
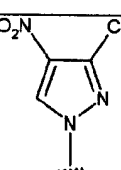
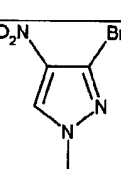
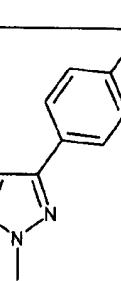
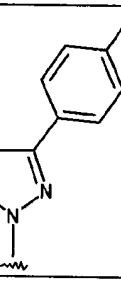
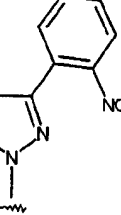
所有分析数据如下表 1-10 所示。

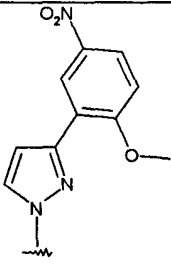
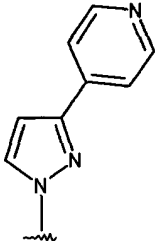
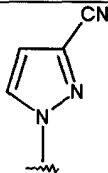
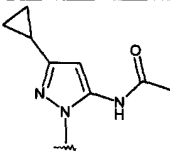
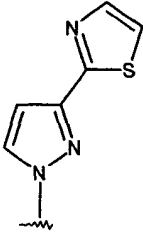
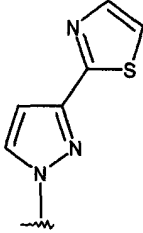
表 1-10

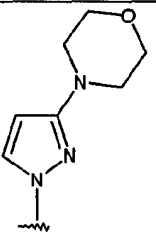
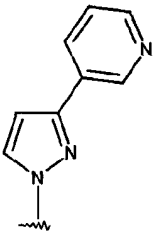
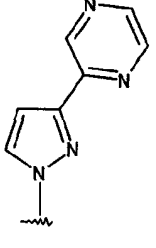
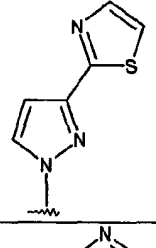
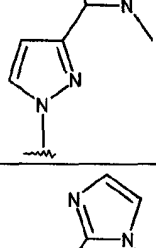
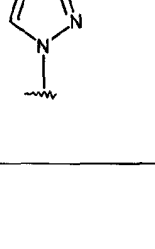
化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-10-1	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.74(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 4.11(t, 2H), 3.77(t, 2H), 2.53(s, 3H). MS(m/z): 429 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-2	2,4-二-三 氟-甲基 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.69(d, 1H), 8.06(bs, 1H), 7.93(bd, 1H), 7.91(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.79(t, 2H). MS(m/z): 497 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-3	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.63(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.59(d, 1H), 4.05(t, 2H), 3.69(t, 2H), 2.69(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 457 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).
1-10-4	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.62(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 7.40(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.10(dd, 1H), 6.68(d, 1H), 4.07(t, 2H), 3.75(t, 2H), 2.48(s, 3H). MS(m/z): 428 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).

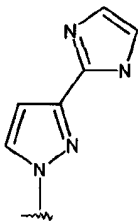
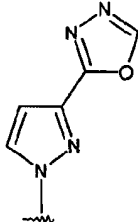
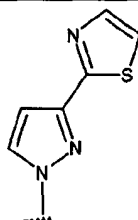
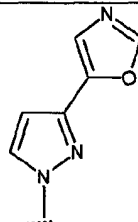
1-10-5	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.65(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 6.68(m, 1H), 4.04(t, 2H), 3.65(t, 2H), 2.46(s, 3H). IR(, cm <sup>-1</sup> ): 1570, 1626. MS(m/z): 414 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-6	2-溴-4- 异丙基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.67(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.30(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 4.05(t, 2H), 3.65(t, 2H), 2.93(m, 1H), 2.47(s, 3H), 1.28(d, 6H). MS(m/z): 466 [MH] <sup>+</sup> , 1Br.
1-10-7	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		异构体 1(5-异丙基-3-三氟甲基): δ 7.52(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.47(s, 1H), 4.03(t, 2H), 4.00(m, 1H), 3.53(t, 2H), 2.45(s, 3H), 1.33(d, 3H), 1.31(d, 3H). 异构体 2(3-异丙基-5-三氟甲基): δ 7.51(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 6.69(s, 1H), 4.02(t, 2H), 3.51(t, 2H), 3.03(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.33(d, 3H), 1.31(d, 3H). MS(m/z): 456 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-8	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.52(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 4.03(t, 2H), 3.52(t, 2H), 2.72(s, 3H), 2.45(s, 3H). MS(m/z): 506 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-9	2,4-二氯 苯基	CH 3		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.51(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.68(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.53(t, 2H), 2.73(q, 2H), 2.45(s, 3H), 1.31(t, 3H). MS(m/z): 442 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-10	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.49(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 6.23(d, 1H), 4.02(t, 2H), 3.64(t, 2H), 2.46(s, 3H), 2.37(s, 3H). MS(m/z): 360 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).

1-10-11	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.59(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.17(bd, 1H), 4.01(t, 2H), 3.55(t, 2H), 2.70(s, 3H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 360 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).
1-10-12	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.49(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.30(dd, 1H), 5.96(s, 1H), 3.99(t, 2H), 3.54(t, 2H), 2.64(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.27(s, 3H). MS(m/z): 374 [MH] <sup>+</sup> + 2 Cl.
1-10-13	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.38(m, 1H), 7.58(bs, 1H), 7.50(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.02(t, 2H), 3.62(t, 2H), 2.46(s, 2H), 2.17(s, 3H). MS(m/z): 360 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).
1-10-14	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.48(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.29(dd, 1H), 5.63(s, 1H), 4.26(q, 2H), 3.96(t, 2H), 3.57(t, 2H), 2.66(s, 3H), 2.41(s, 3H), 1.40(t, 3H). MS(m/z): 404 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).
1-10-15	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.56(d, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 6.51(d, 1H), 5.50(s, 1H), 4.02(t, 2H), 3.65(t, 2H), 3.43(s, 6H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 420 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).
1-10-16	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.51(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.68(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.53(t, 2H), 2.73(q, 2H), 2.45(s, 3H), 1.31(t, 3H). MS(m/z): 442 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-17	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.52(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 6.43(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.55(t, 2H), 2.72(s, 3H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 428 [MH] <sup>+</sup> .

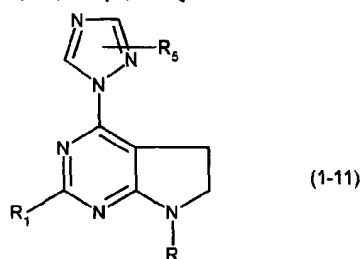
1-10-18	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.55(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 4.01(t, 2H), 3.59(t, 2H), 2.43(s, 3H), 2.31(s, 3H). MS(m/z): 440 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-19	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.63(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 4.03(t, 2H), 3.59(t, 2H), 2.44(s, 3H). MS(m/z): 424 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-20	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.70(s, 1H), 7.5(d, 1H), 7.3-7.2(m, 2H), 4.00(t, 2H), 3.60(t, 2H), 2.40(s, 3H). MS(m/z): 425 [MH]+(3Cl).
1-10-21	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.8(s, 1H), 7.5(d, 1H), 7.3-7.2(m, 2H), 4.05(t, 2H), 3.10(t, 2H), 2.5(s, 3H). MS(m/z): 468 [MH]+(1Cl, 1Br).
1-10-22	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.64(d, 1H), 7.88(dd, 2H), 7.51(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.13(t, 2H), 6.72(d, 1H), 4.07(t, 2H), 3.77(t, 2H), 2.48(s, 3H). MS(m/z): 440 [MH]+(2Cl).
1-10-23	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.64(d, 1H), 7.84(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.40(m, 3H), 7.32(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 4.07(t, 2H), 3.76(t, 2H), 2.48(s, 3H). MS(m/z): 456 [MH]+(3Cl).
1-10-24	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.67(d, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.68(dd, 1H), 7.62(dt, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 6.69(d, 1H), 4.05(t, 2H), 3.57(t, 2H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 467 [MH]+(1Cl).

1-10-25	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.00(d, 1H), 8.67(d, 1H), 8.24(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.10(t, 2H), 4.07(s, 3H), 3.80(t, 1H), 2.48(s, 3H). MS(m/z): 497 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-10-26	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.87(d, 1H), 8.77(d, 2H), 8.31(d, 2H), 7.55(d, 1H), 7.40(d, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.06(d, 1H), 4.14(t, 2H), 3.78(t, 2H), 2.52(s, 3H). MS(m/z): 423 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-10-27	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.74(d, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.4-7.3(m, 2H), 6.83(d, 1H), 4.09(t, 2H), 3.66(t, 2H), 2.49(s, 3H). MS(m/z): 371 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
1-10-28	2,4-二氯 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.62(bs, 1H), 7.50(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.46(s, 1H), 3.99(t, 2H), 3.47(t, 2H), 2.83(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.03 - 0.8(m, 4H). IR(CDCl <sub>3</sub> , cm <sup>-1</sup> ): 3432, 1691. MS(m/z): 443 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-29	2-(3,5-二 氯吡啶)	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.69(d, 1H), 8.36(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.05(d, 1H), 4.27(t, 2H), 3.75(t, 2H), 2.56(s, 3H). MS(m/z): 430 [M] <sup>+</sup> .
1-10-30	3-(2,6-双 甲氧基吡 啶)	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.70(ba, 1H), 7.88(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.04(d, 1H), 6.39(d, 1H), 4.04(t, 2H), 3.96(t, 3H), 3.94(t, 3H), 3.69(t, 2H), 2.51(s, 3H). MS(m/z): 422 [MH] <sup>+</sup> .

1-10-31	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.46(d, 1H), 8.02(bs, 1H), 7.9(bd, 1H), 7.56(d, 1H), 5.96(d, 1H), 3.98(t, 2H), 3.87(t, 4H), 3.67(t, 2H), 3.30(t, 4H), 2.41(s, 3H). MS(m/z): 500 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-32	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.17(bs, 1H)8.70(d, 1H), 8.62(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.06(bs, 1H), 7.93(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 4.06(t, 2H), 3.82(t, 2H), 2.47(s, 3H). MS(m/z): 491 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-33	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.36(d, 1H), 8.73(d, 1H), 8.61(dd, 1H), 8.54(d, 1H), 8.06(sa, 1H), 7.94(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.16(d, 1H), 4.07(t, 2H), 3.82(t, 2H), 2.47(s, 3H). MS(m/z): 492 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-34	2-(3- 氯 -5- 三 氟 甲基吡 啶)	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.70(d, 1H), 8.63(d, 1H), 8.04(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.06(d, 1H), 4.35(t, 2H), 3.76(t, 2H), 2.55(s, 3H). MS(m/z): 464 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-35	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.76(d, 1H)8.43(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.94(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.26(d, 1H), 4.16(s, 3H), 4.05(t, 2H), 3.69(t, 2H), 2.47(s,3H). MS(m/z): 495 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-36	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.72(d, 1H), 8.06(d, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.5(broad, 1H), 7.30(bs, 1H), 7.05(bs, 1H), 4.19(s, 3H), 4.04(t, 2H), 3.70(t, 2H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 494 [MH] <sup>+</sup> , 238, 414.

1-10-37	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.63(d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.22(s, 2H), 7.21(bs, 1H), 4.03(t, 2H), 3.74(t, 2H), 2.44(s, 3H). MS(m/z): 480 [MH] <sup>+</sup> , 414.
1-10-38	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.76(d, 1H)8.50(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.93(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.12(d, 1H), 4.05(t, 2H), 3.77(t, 2H), 2.45(s, 3H). MS(m/z): 482 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-39	3-(2-三氟 -甲基吡 啶)	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): 8.97(s, 1H), 8.79(d, 1H), 8.70(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.31(d, 1H), 7.00(d, 1H), 4.16(t, 2H), 3.78(t, 2H), 2.52(s, 3H). MS(m/z): 430 [MH] <sup>+</sup> .
1-10-40	2,4-二-三 氟甲基苯 基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, 丙酮-d <sub>6</sub> ): δ 8.76(d, 1H)8.28(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.95(d, 1H), 7.61(s, 1H), 6.91(d, 1H), 4.17(t, 2H), 3.67(t, 2H), 3.75(t, 2H), 2.35(s, 3H). MS(m/z): 481 [MH] <sup>+</sup> .

### 代表性式(1-11)结构化合物的合成



#### 5 7-(2,4-二氟苯基-2-甲基-4-(3-三氟甲基(1,2,4)三唑-1-基))-6,7-二氢-5H-吡咯并(2,3-d)嘧啶(1-11-2)

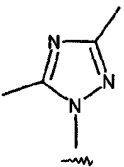
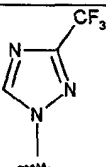
将中间体 8(30 mg, 0.095 mmol)和水合肼(0.095 mmol)的甲醇(950 μl)溶液在 130°C(螺旋盖瓶)加热 18 小时, 然后蒸发混合物至干燥, 所得粗产物与甲酰基三氟乙酰亚胺(43 mg, 0.3 mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(200 μl)溶液在 100°C(螺旋盖瓶)加热 5 小时, 然后用冷盐水稀释混合物并以 EtOAc(3x)萃取,

以无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机萃取物，过滤，真空去除溶剂，粗产物经快速色谱纯化(硅胶，EtOAc/cHex 9:1)得到白色固体状标题化合物(99%)。

化合物 1-11-1 的分析数据如下表 1-11 所示，用二乙酰胺代替甲酰基三氟乙酰亚胺通过类似方法来制备。

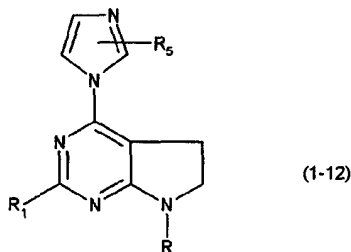
所有分析数据如下表 1-11 所示。

表 1-11

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
1-11-1	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.51(d, 1H), 7.37(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 4.02(t, 2H), 3.54(t, 2H), 2.84(s, 3H), 2.46(s, 3H), 2.40(s, 3H). MS(m/z): 375 [MH] <sup>+</sup> .
1-11-2	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): 8.13 $\delta$ (s, 1H), 7.54 $\delta$ (d, 1H), 7.38 $\delta$ (d, 1H), 7.35 $\delta$ (dd, 1H), 4.08 $\delta$ (t, 2H), 3.48 $\delta$ (t, 2H), 2.478(s, 3H). MS(m/z): 415 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).

10

代表性式(1-12)结构化合物的合成



7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-4-(2-甲基-咪唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1-12-3)

15 在室温和  $\text{N}_2$  气氛下向 80% NaH/油(3 mg, 2 eq)的无水 DMF(0.5 mL)悬浮液加入 2-甲基-咪唑(8 mg, 2 eq)，反应混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后加入中间体 8(15 mg, 0.048 mmol)，反应混合物在  $80^\circ\text{C}$ (螺旋盖瓶)加热 90

分钟，然后冷却至室温，将其倒入 EtOAc/饱和 NaCl 水溶液，分层后以饱和 NaCl 水溶液(2x)冲洗有机层，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，滤去固体，蒸发溶剂。残留物经快速色谱纯化(硅胶，8% MeOH/EtOAc)得到 6 mg 白色固体状标题化合物(0.017 mmol, 35%)。

5

化合物 1-12-1, 1-12-2, 1-12-4, 1-12-5, 1-12-6 和 1-12-7 的分析数据如下表 1-12 所示，由咪唑通过类似方法来制备。

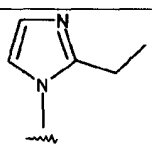
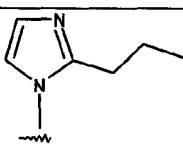
10 1-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1H-咪唑-4-羧酸苯基酰胺(1-12-8)

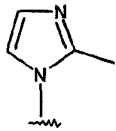
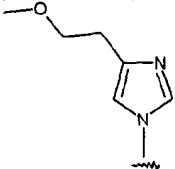
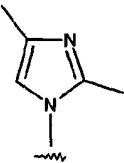
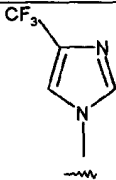
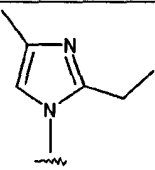
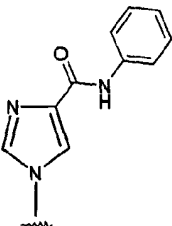
向 95% NaH (3.7 mg) 的无水 DMF(0.5 mL) 悬浮液加入 1H-咪唑-4-羧酸苯基酰胺(27 mg)，混合物在室温下搅拌 20 分钟，然后加入中间体 8(15 mg)，溶液在密封瓶中从 70 °C 加热至 120°C 6 小时，然后在 H<sub>2</sub>O 和 EtOAc 之间进行分配，以盐水冲洗有机层，以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥和减压去除溶剂，粗产物经快速色谱纯化(硅胶，cHex/EtOAc 1:9)得到黄色固体状标题化合物(9.8 mg)。

15

所有分析数据如下表所示 1-12。

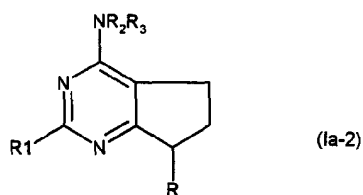
表 1-12

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub>	分析数据
1-12-1	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.51(dd, 1H), 7.37(dd, 1H), 7.32(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.01(t, 2H), 3.16(t, 2H), 2.90(q, 2H), 2.45(s, 3H), 1.32(t, 3H). MS(m/z): 374 [MH]+(2Cl).
1-12-2	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.50(d, 1H), 7.36(d, 1H), 7.31(dd, 1H), 7.07(d, 1H), 7.04(d, 1H), 4.02(t, 2H), 3.16(t, 2H), 2.88(dd, 2H), 2.46(s, 3H), 1.75(m, 2H), 0.93(t, 3H). MS(m/z): 388 [MH]+(2Cl).

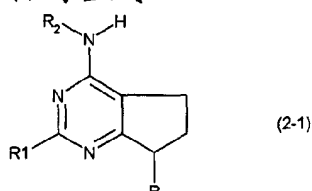
1-12-3	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.52(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.11(d, 1H), 7.03(d, 1H), 4.04(t, 2H), 3.21(t, 2H), 2.58(s, 3H), 2.47(s, 3H). MS(m/z): 360 [MH] <sup>+</sup> + 2 Cl.
1-12-4	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.31(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.37(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 4.09(t, 2H), 3.73(t, 2H), 3.42(t, 2H), 3.40(s, 3H), 2.94(t, 2H), 2.46(s, 3H). MS(m/z): 404 [MH] <sup>+</sup> + (2Cl).
1-12-5	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.53(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 6.83(s, 1H), 4.04(t, 2H), 3.22(t, 2H), 2.56(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.23(s, 3H). MS(m/z): 374 [MH] <sup>+</sup> .
1-12-6	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.34(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.36(m, 2H), 4.13(t, 2H), 3.45(t, 2H), 2.47(s, 3H). MS(m/z): 415 [MH] <sup>+</sup> + (2Cl).
1-12-7	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.52(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 6.79(s, 1H), 4.03(t, 2H), 3.19(t, 2H), 2.90(q, 2H), 2.46(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.31(t, 3H). MS(m/z): 388 [MH] <sup>+</sup> .
1-12-8	2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 9.02(bs, 1H), 8.48(d, 1H), 8.26(d, 1H), 7.74(d, 2H), 7.54(d, 1H), 7.38(t, 2H), 7.36(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.14(t, 1H), 4.13(t, 2H), 3.48(t, 2H), 2.48(s, 3H). IR(CDCl <sub>3</sub> , cm <sup>-1</sup> ): 3389, 1674. MS(m/z): 465 [MH] <sup>+</sup> .

## 实施例 2

代表性式(Ia-2)结构化合物的合成



代表性式(2-1)结构化合物的合成

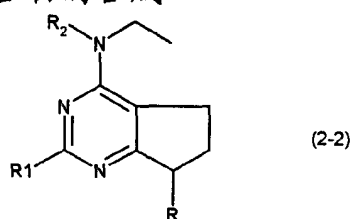


- 5 本发明代表性化合物可通过上述通式(2-2)化合物的制备方法来制备所有分析数据如下表 2-1 所示。

表 2-1

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
2-1-1	2,4-二氯-苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.38(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 4.64(m, 1H), 4.51(br t, 1H), 3.40(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.50(s, 3H), 1.84(m, 1H), 1.10(m, 1H), 0.58(m, 2H), 0.30(m, 2H). MS(m/z): 348 [MH] <sup>+</sup> .

代表性式(2-2)结构化合物的合成



10

丁基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-乙基-胺  
(2-2-5)

15 将中间体 34(12 mg, 0.04mmol)溶解于 300 μl 丁基乙基胺中并在 160℃(螺旋盖瓶)加热 18 小时, 用水稀释反应混合物并以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x)萃取, 以无水

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥合并的有机萃取物, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶,  $\text{cHex/EtOAc}$  85:15)得到黄色油状标题化合物(6mg, 40%)。

5 化合物 2-1-1, 2-2-1, 2-2-2, 2-2-3, 2-2-4, 2-2-6 和 2-2-7 分析数据如下表 2-2 所示, 通过类似方法由合适的胺来制备。

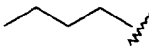

特别地, 使用了不同取代的 Grignard 试剂(中间体 41), 苯基乙酸酯(中间体 31)或苯基硼酸(中间体 35):

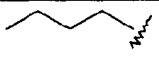
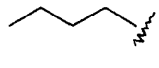
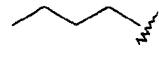
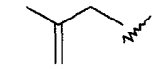
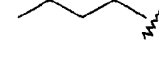
- 10 化合物 2-2-1: 2,4-二氟苯基乙酸甲基酯(市场上购买的);  
 化合物 2-2-2: 2-溴-5-氟甲苯(市场上购买的);  
 化合物 2-2-3: 2-溴-5-甲基甲苯(市场上购买的);  
 化合物 2-2-4: 1-溴-2,4-二甲氧基苯(市场上购买的);  
 化合物 2-2-7: 1-溴-3,4-二甲氧基苯(市场上购买的)。

所有分析数据如下表 2-2 所示。

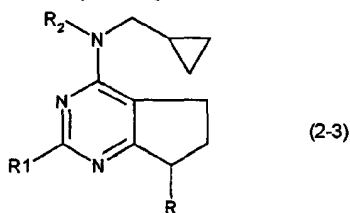
15

表 2-2

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析数据
2-2-1	2,4-双三氟-甲基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 6.88(m, 1H), 6.77(m, 2H), 4.40(t, 1H), 3.6(m, 2H), 3.5(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.42(s, 3H), 1.86(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H), 1.19(t, 3H), 0.95(t, 3H). MS(m/z): 346 [MH] <sup>+</sup> .
2-2-2	2-甲基-4-氟苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 6.88(dd, 1H), 6.75(td, 1H), 6.64(dd, 1H), 4.32(m, 1H), 3.64(m, 2H), 3.54(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.78(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.36(m, 2H), 1.20(t, 3H), 0.96(t, 3H). MS(m/z): 342 [MH] <sup>+</sup> .

2-2-3	2,4-二异丙基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.98(d, 1H), 6.86(dd, 1H), 6.56(d, 1H), 4.32(m, 1H), 3.70-3.44(m, 2H+2H), 3.02(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.8(m, 1H), 1.6(m, 2H), 1.35(m, 2H), 1.19(t, 3H), 0.96(t, 3H). MS(m/z): 338 [MH] <sup>+</sup> (100%).
2-2-4	2,4-二甲氧基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.67(d, 1H), 6.46(d, 1H), 6.38(dd, 1H), 4.44(dd, 1H), 3.79(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.67-3.44(m, 4H), 3.00(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.83(m, 1H), 1.6(m, 2H), 1.36(m, 2H), 1.20(t, 3H), 0.97(t, 3H). MS(m/z): 370 [MH] <sup>+</sup> .
2-2-5	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.39(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 4.56(m, 1H), 3.58(m, 4H), 3.02(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.45(s, 3H), 1.79(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.37(m, 2H), 1.21(t, 3H), 0.98(t, 3H). MS(m/z): 378 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
2-2-6	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.37(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 6.84(d, 1H), 4.98(s, 1H), 4.97(bm, 2H), 4.74(s, 1H), 4.15(bm, 2H), 3.72(bm, 2H), 3.09(m, 2H), 2.68(bs, 3H), 2.56(bm, 1H), 2.04(bm, 1H), 1.75(s, 3H), 1.26(t, 3H). MS(m/z): 376 [MH] <sup>+</sup> (2Cl).
2-2-7	3,4-二甲氧基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	MS(m/z): 370 [MH] <sup>+</sup> .

## 代表性式(2-3)结构化合物的合成



- 5 环丙基甲基-[7-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基-胺(2-3-5)

将中间体 44(16 mg, 0.053 mmol)和环丙基甲基-丙基胺(75  $\mu$ l, 10 eq)的DMSO(1 mL)溶液在 100 $^{\circ}$ C(螺旋盖瓶)加热 18 小时, 将反应混合物溶解于EtOAc 和以饱和 NaCl(2x)水溶液冲洗。以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层, 滤去固体, 蒸发溶剂, 粗产物经快速色谱纯化(硅胶, cHex/EtOAc 8:2)得到透明油状标题化合物(10 mg, 50%)。

环丙基甲基-[7-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并嘧啶-4-基]-丙基-胺(2-3-6)

- 15 将中间体 34(12 mg, 0.038 mmol)溶解于环丙基甲基-丙基胺(0.3 mL, 55 eq), 混合物在 160 $^{\circ}$ C 下在螺旋盖瓶中搅拌 22 小时, 蒸去过量胺, 残留物经快速色谱纯化(硅胶, 梯度洗脱: cHex/EtOAc 95:5 to 9:1)得到无色油标题化合物(7 mg, 0.018 mmol, 47%)。





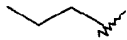

- 20 化合物 2-3-1, 2-3-1, 2-3-3, 2-3-4 和 2-3-7 的分析数据如下表 2-3 所示, 通过类似方法由合适的胺来制备,

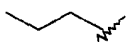

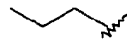

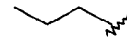

特别地, 使用了不同取代的 Grignard 试剂(中间体 41), 苯基乙酸酯(中间体 31)或苯基硼酸(中间体 35):

- 化合物 2-3-1: 2-溴-5-甲基甲苯(市场上购买的);
- 25 化合物 2-3-2: 2,4-二氯苯基乙酸甲基酯(市场上购买的);
- 化合物 2-3-3: 2-溴-5-甲基甲苯(市场上购买的);
- 化合物 2-3-4: 2-溴-5-甲基甲苯(市场上购买的);
- 化合物 2-2-7: 1-溴-3,4-二甲氧基苯(商业用).

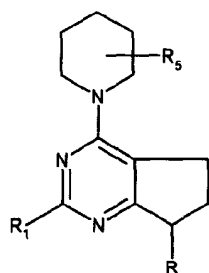
所有分析数据如下表 2-3 所示。

表 2-3

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
2-3-1	3-甲基-5- 甲基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.85(d, 1H), 6.73(m, 2H), 4.05(dd, 1H), 3.45-3.7(m, 3H), 3.13(m, 1H), 3.05(m, 1H), 2.40(s, 3H), 2.25(s, 6H), 2.00(m, 1H), 1.67(m, 2H), 1.10(m, 1H), 1.95(m, 5H), 0.55(m, 2H), 0.30(m, 2H). MS(m/z): 350 [MH] <sup>+</sup> .
2-3-2	2,4-二氟苯 基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.87(m, 1H), 6.77(m, 2H), 4.40(t, 1H), 3.58(m, 2H), 3.45(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.55(m, 1H), 2.43(s, 3H), 1.86(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.07(m, 1H), 0.92(t, 3H), 0.58(m, 2H), 0.27(m, 2H). MS(m/z): 358 [MH] <sup>+</sup> (100%).
2-3-3	2,4-二甲 基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.98(d, 1H), 6.87(dd, 1H), 6.58(d, 1H), 4.33(m, 1H), 3.66-3.44(m, 2H+2H), 3.05(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.85(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.08(m, 1H), 0.91(t, 3H), 0.53(m, 2H), 0.29(m, 2H). MS(m/z): 350 [MH] <sup>+</sup> (100%).

2-3-4	2-甲基-4-氟苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.87(dd, 1H), 6.74(td, 1H), 6.63(dd, 1H), 4.31(dd, 1H), 3.56(m, 2H), 3.51(dd, 2H), 3.04(m, 2H), 2.50(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.80(m, 1H), 1.66(q, 2H), 0.92(t, 3H), 1.08-0.85(m, 1H), 0.54(m, 2H), 0.29(m, 2H). MS(m/z): 353 [M] <sup>+</sup> .
2-3-5	2,4-二甲氧基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.64(d, 1H), 6.45(d, 1H), 6.36(dd, 1H), 4.45(dd, 1H), 3.78(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.6-3.4(m, 2H), 3.55-3.49(m, 2H), 3.1-2.9(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.44(s, 3H), 1.81(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.08(m, 1H), 0.91(t, 3H), 0.6-0.2(m, 4H). MS(m/z): 382 [MH] <sup>+</sup> .
2-3-6	2,4-二氟苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35(d, 1H), 7.10(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 4.55(dd, 1H), 3.65-3.40(m, 4H), 3.00(t, 2H), 2.60(m, 1H), 2.40(s, 3H), 1.75(m, 1H), 1.60(m, 2H), 1.05(m, 1H), 0.90(t, 3H), 0.55(m, 2H), 0.25(m, 2H). MS(m/z): 390 [MH] <sup>+</sup> .

### 代表性式(2-4)结构化合物的合成



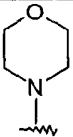
(2-4)

本发明的代表性化合物可通过前面所述的通式(2-1)化合物的合成方法来制备(中间体 41: 以苯基溴化镁作为 Grignard 试剂)。

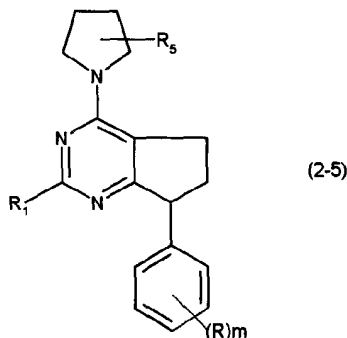
所有分析数据如下表 2-4 所示。

5

表 2-4

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
2-4-1	苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.27(m, 2H), 7.20(m, 1H), 7.13(d, 2H), 4.22(dd, 1H), 3.78(m, 4H), 3.75(m, 4H), 3.07(m, 1H), 2.96(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.05(m, 1H). MS(m/z): 295 [MH] <sup>+</sup> .

代表性式(2-5)结构化合物的合成



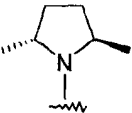
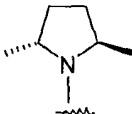
7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基-吡咯-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并咪啉(2-5-1)和 7-(2,4-二氯苯基)-4-[(2R,5R)-2,5-二甲基-吡咯-1-基]-2-甲基-6,7-二氢-5H-环戊并咪啉(2-5-2)

将中间体 34(27 mg, 0.086 mmol)溶解于无水 DMSO(0.3 mL), 然后加入对映体纯(2R,5R)-(-)-2,5-二甲基吡咯(0.1 mL, 10 eq), 在 160°C 下在螺旋盖瓶中搅拌混合物 4 小时, 然后冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 以水(3x10 mL)冲洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸发溶剂, 以快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)分离两种非对映异构体, 得到两种无色油状标题化合物(异构体 1: 11 mg, 0.029 mmol, 34%), (异构体 2: 13 mg, 0.035 mmol, 40%)。

所有分析数据如下表所示 2-5。

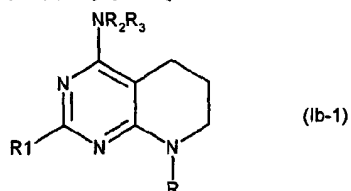
20

表 2-5

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub> -	分析数据
2-5-1	α-2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.39(d, 1H), 7.13(dd, 1H), 6.75(d, 1H), 4.64(dd, 1H), 4.50(br s, 1H), 2.99(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.22(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.65(m, 2H), 1.15(br d, 6H). MS(m/z): 376 [MH] <sup>+</sup> .
2-5-2	β-2,4-二氯- 苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.39(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 6.77(d, 1H), 4.54(dd, 1H), 4.50(br s, 1H), 2.95(m, 2H), 2.63(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.23(m, 2H), 1.81(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.14(br d, 6H). MS(m/z): 376 [MH] <sup>+</sup> .

## 实施例 3

## 代表性式(Ib-1)结构化合物的合成



5

[8-(2,4-二-三氟甲基苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(1-丙基-丁基)胺(3-1-1)

10 中间体 51(22 mg, 0.0505 mmol)和 4-庚胺(150 μl)的混合物在 130°C(螺旋盖瓶)加热 18 小时, 粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 95:5)直接纯化得到浅黄色油状标题化合物(7 mg, 30%)。

丁基[8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙基-胺(3-1-2)

15 中间体 30(8 mg)和正丁基-乙基胺(300 μl)的混合物在密封瓶中在 160°C 加热 18 小时, 粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)直接纯化得到浅

黄色油状标题化合物(4 mg)。

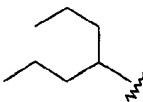
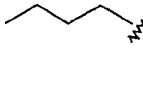
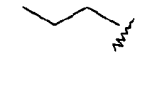

环丙基甲基[8-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-4-基]-丙基-胺(3-1-3)

- 5 中间体 30(8 mg, 0.024 mmol)和环丙基甲基-丙基-胺(300  $\mu$ l)在 160°C(螺旋盖瓶)加热 18 小时,粗产物油经快速色谱(硅胶, cHex/EtOAc 9:1)直接纯化得到浅黄色油状标题化合物(4 mg, 41%)。

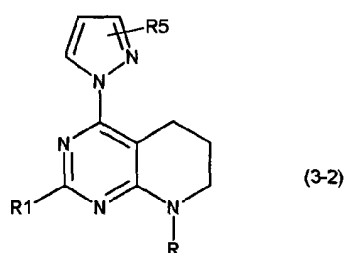
所有分析数据如下表 3 所示。

10

表 3

化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
3-1-1	2,4-双三氟-甲基苯基	CH <sub>3</sub>		H	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.96(d, 1H), 7.79(dd, 1H), 7.39(d, 1H), 4.31(m, 1H), 3.86(da, 1H), 3.51(m, 2H), 2.39(m, 2H), 2.15(m, 2H), 2.13(s, 3H), 1.5-1.2(m, 8H), 0.88(t, 6H). MS(m/z): 475 [MH] <sup>+</sup> .
3-1-2	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.4-7.2(m, 3H), 3.63(bm, 1H), 3.50(bm, 1H), 3.32-3.26(m, 4H), 2.63(m, 2H), 2.21(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.5(m, 2H), 1.30(m, 2H), 1.14(t, 3H), 0.92(t, 3H). MS(m/z): 405[MH] <sup>+</sup> , 2Cl.
3-1-3	2,4-二氯苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 7.46(d, 1H), 7.26-7.21(dd/d, 2H), 3.64(bm, 1H), 3.50(bm, 1H), 3.35(dd, 2H), 3.17(dd, 2H), 2.67(t, 2H), 2.21(s, 3H), 2.01(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.03(m, 1H), 0.88(t, 3H), 0.49(m, 2H), 0.17(m, 2H). MS(m/z): 405[MH] <sup>+</sup> , 2Cl.

代表性式(3-2)结构化合物的合成



5 备  
本发明代表性化合物通过前面所述的通式 1-10 化合物的合成方法来制

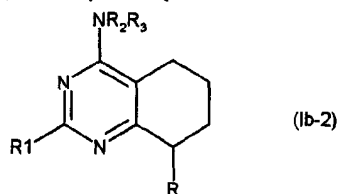
所有分析数据如下表 3-2 所示。

表 3-2

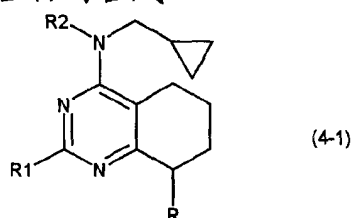
化合物编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -R <sub>3</sub>	分析数据
3-2-1	2,4-二-三氟- 甲基苯基	CH <sub>3</sub>		NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.45(d, 1H), 8.04/7.93(bs/bd, 2H), 7.43(d, 1H), 6.69(d, 1H), 3.67(m, 2H), 3.21(m, 2H), 2.28/2.11(s/m, 5H). MS(m/z): 496 [MH] <sup>+</sup> .

10 实施例 4

代表性式(Ib-2)结构化合物的合成



代表性式(4-1)结构化合物的合成

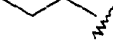





15

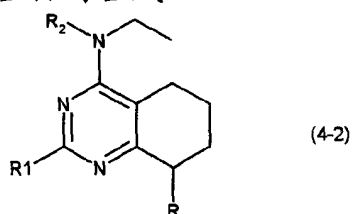
通过前面通式(4-2)化合物的方法来制备本发明代表性化合物。

所有分析数据如下表 4-1 所示。

表 4-1

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> -	R <sub>3</sub> -	分析数据
4-1-1	2,4-二甲 氧基苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.47(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.33(dd, 1H), 4.35(t, 1H), 3.77(s, 6H), 3.46(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.27(m, 2H), 2.58(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.11(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.60(m, 3H), 1.08(m, 1H), 0.89(t, 3H), 0.51(m, 2H), 0.20(m, 2H). MS(m/z): 396 [MH] <sup>+</sup> .
4-1-2	2-甲基-4- 氟苯基	CH <sub>3</sub>			NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.87(dd, 1H), 6.72(td, 1H), 6.51(dd, 1H), 4.26(bt, 1H), 3.50(m, 1H), 3.40(m, 1H), 3.29(d, 2H), 2.63(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.18(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.60(m, 3H), 1.09(m, 1H), 0.91(t, 3H), 0.53(dm, 2H), 0.21(m, 2H). MS(m/z): 368 [MH] <sup>+</sup> .

## 5 代表性式(4-2)结构化合物的合成



丁基[8-(2,4-二氟苯基)-2-甲基-5,6,7,8-四氢喹啉-4-基]乙基胺

将中间体 40(89 mg, 0.27 mmol)和丁基乙基胺(0.4 mL, 10 eq)溶解于无水 DMSO(4 mL), 在 100°C(螺旋盖瓶)加热 4 小时, 然后冷却反应混合物至

室温, 将其倒入 EtOAc/ H<sub>2</sub>O, 分层后有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 滤去固体, 蒸去溶剂, 粗产物油经快速色谱纯化(硅胶, 甲苯/丙酮 97:3)得到黄色油状标题化合物(25 mg, 0.06 mmol, 24%)。

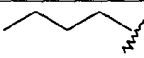
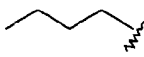
5 可通过类似的方法由合适的胺来制备化合物 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 和 4-2-3。实施例 4-1-1, 4-1-2, 4-2-1, 4-2-2 和 4-2-3 中的氯代嘧啶中间体是通过前面中间体 41 的方法来制备的, 只是:

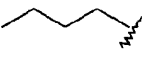
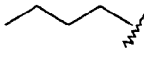
a) 以 2-氯-环己酮代替 2-氯-戊酮和

b) 使用不同的 Grignard 试剂:

- 10 4-1-1 和 4-2-1 (1-溴-2,4-二甲氧基苯),  
 4-1-2 和 4-2-2 (2-溴-5-氟-甲苯), 和  
 4-2-3 (2-溴-5-甲基-甲苯)。

表 4-2

化合物 编号	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	分析数据
4-2-1	2,4-二甲氧 基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.47(d, 1H), 6.44(d, 1H), 6.33(dd, 1H), 4.36(t, 1H), 3.76(s, 6H), 3.45-3.30(m, 4H), 2.60(m, 2H), 2.40(s, 3H), 2.10(m, 1H), 1.70-1.60(m, 5H), 1.32(q, 2H), 1.17(t, 3H), 0.94(t, 3H). MS(m/z): 383 [MH] <sup>+</sup> .
4-2-2	2-甲基-4- 氟苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.87(dd, 1H), 6.72(m, 1H), 6.51(dd, 1H), 4.25(m, 1H), 3.5-3.3(m, 4H), 2.60(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.75-1.60(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.34(m, 2H), 1.21(t, 3H), 0.95(t, 3H). MS(m/z): 356 [MH] <sup>+</sup> .

4-2-3	2,4-二甲 基苯基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6.98(bs, 1H), 6.84(bd, 1H), 6.46(d, 1H), 4.25(t, 1H), 3.50(m, 1H), 3.38(m, 1H), 3.28(m, 2H), 2.60(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.26(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.63(m, 3H), 1.08(m, 1H), 0.89(t, 3H), 0.51(m, 2H), 0.20(m, 2H). MS(m/z): 364 [MH] <sup>+</sup> .
4-2-4	2,4-二氯苯 基	CH <sub>3</sub>		Et	NMR(1H, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.37(d, 1H), 7.07(dd, 1H), 6.57(d, 1H), 4.45(t, 1H), 3.43(m, 4H), 2.59(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.24(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.6-1.5(m, 2H), 1.32(m, 2H), 1.38(t, 3H), 0.94(t, 3H). MS(m/z): 392 [MH] <sup>+</sup> (+2Cl).

### 实施例 5

#### CRF 结合活性

通过 CRF1 和 CRF2 SPA 实验中, 化合物在体外从中国仓鼠卵巢(CHO) 5 细胞膜所表达的重组人类 CRF 受体中分别取代 <sup>125</sup>I-oCRF 和 <sup>125</sup>I-Sauvagine 的能力来测定 CRF 结合亲和性。为了制备膜, 先将 CHO 细胞从融合 T 形烧瓶收集到装有 SPA 缓冲液(HEPES/KOH 50mM, EDTA 2mM; MgCl<sub>2</sub> 10mM, pH 7.4.)的 50 ml 离心试管中, 在与 Polytron 均匀混合后进行离心分离(在 4 °C 下 50'000g, 5min: Beckman 离心分离机, JA20 转子)。将小片重新悬浮、 10 混合均匀, 然后按照前面方式离心分离。

SPA 试验是在孔板(Optiplate)的每个孔中将 100 μL 反应试剂混合物加入到 1μL 化合物的稀释液(100% DMSO 溶液)中进行。可将 SPA 缓冲剂、WGA SPA 珠(2.5mg/mL)、BSA(1mg/mL)和膜(每毫升 CRF1、CRF2 各 50、5 μg 蛋白质)以及 50 pM 放射配体混合来制备测试用的混合物。该孔板在室温下温 15 育过夜(>18 小时), 然后用带有 WGA-SPA <sup>125</sup>I 计数器的 Packard Topcount 读取数据。

## 实施例 6

### CRF 功能测试

通过抑制效果功能测试来表征本发明的化合物。以 CRF 刺激人类 CRF-CHO 细胞并且通过测量 cAMP 的累积来评估受体活化作用。

- 5 从融合 T 形烧瓶取出 CHO 细胞，然后与不含 G418 的培养基重新混合并将其分装在 96-孔孔板，25'000c/孔，100  $\mu$ L/孔并温育过夜。温育后以 100  $\mu$ L 37 $^{\circ}$ C 的 cAMP IBMX 缓冲液 (5mM KCl, 5mM NaHCO<sub>3</sub>, 154mM NaCl, 5mM HEPES, 2.3mM CaCl<sub>2</sub>, 1mM MgCl<sub>2</sub>; 1g/L 葡萄糖, pH 7.4 加上 1mg/mL BSA 和 1mM IBMX)以及 1 $\mu$ L 拮抗剂的纯 DMSO 稀释液替换该介质。在 37
- 10  $^{\circ}$ C 无 CO<sub>2</sub> 条件下在板培养箱中再温育 10 分钟后,加入 1 $\mu$ L 拮抗剂的纯 DMSO 稀释液。按照前面的步骤,在板温育 10 分钟后,以 Amersham RPA 538 成套仪表测试 cAMP 细胞的含量。

本说明书所有引用的出版物,包括但不限于专利和专利申请,都用作参考文献,就象每份个别出版物具体和单独全文用作参考文献。

- 15 可以理解,本发明包括特定的或优选的上述种类的所有组合。

本申请的说明书和权利要求书部分可以作为任何后续申请要求优先权的基础。上述后续申请的权利要求可以涉及这里所述任何特征或它们的组合。它们可以是化合物、组合物,方法或用途权利要求、或实施例的形式,且不受其限制。