

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680002178.3

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

[43] 公开日 2008年1月9日

[11] 公开号 CN 101103034A

[22] 申请日 2006.1.9

[21] 申请号 200680002178.3

[30] 优先权

[32] 2005.1.14 [33] US [31] 60/643,805

[86] 国际申请 PCT/US2006/000656 2006.1.9

[87] 国际公布 WO2006/076284 英 2006.7.20

[85] 进入国家阶段日期 2007.7.12

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 迈克尔·索蒂里奥斯·马拉马斯

詹姆斯·约瑟夫·艾尔代伊

伊万·苏万迪·古纳万

帕维尔·诺瓦克

博伊德·林恩·哈里森

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方 刘国伟

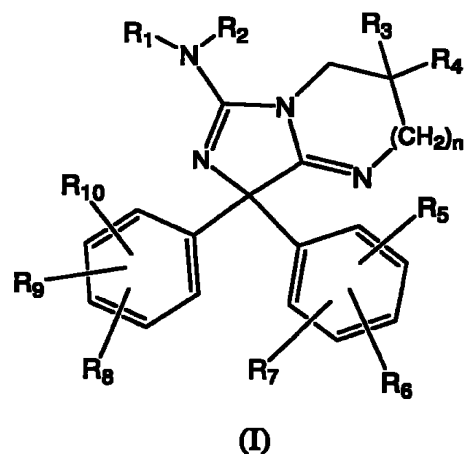
权利要求书 3 页 说明书 32 页

[54] 发明名称

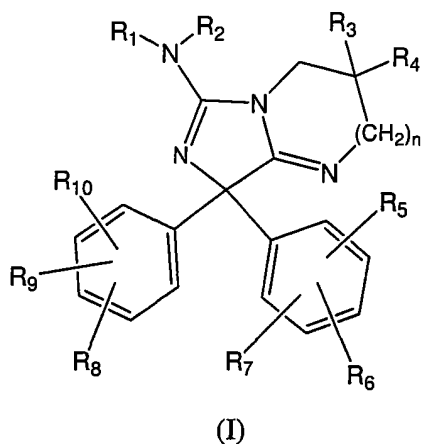
抑制 β -分泌酶的氨基-咪唑酮

[57] 摘要

本发明提供式 I 的氨基-咪唑酮化合物。也提供用于抑制 β -分泌酶 (BACE) 和治疗 β -淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结的组合物和其使用方法。



1. 一种式 I 化合物，



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基；

R_3 和 R_4 各自独立地为 H 或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基或 R_3 和 R_4 可结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 4-至 7-元环；

R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{11} 、 $NR_{12}R_{13}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基，或当连接至邻近碳原子时 R_5 和 R_6 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{14} 、 $NR_{15}R_{16}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基，或当连接至邻近碳原子时 R_8 和 R_9 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

n 为 0、1 或 2；

R_{11} 和 R_{14} 各自独立地为 H 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基或芳基；且

R₁₂、R₁₃、R₁₅ 和 R₁₆ 各自独立地为 H、C₁-C₄ 烷基、C₃-C₈ 环烷基，或 R₁₂ 与 R₁₃ 或 R₁₅ 与 R₁₆ 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7-元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 H。
3. 根据权利要求 1 或权利要求 2 所述的化合物，其中 R₅ 为各自视情况经取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基或苯甲基。
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 R₅ 为叔丁基、CF₃、C₁-C₃ 烷氧基或视情况经取代的苯甲基。
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₈ 为氢、各自视情况经取代的 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷基或苯甲基。
6. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₈ 为 H 或 C₁-C₃ 烷氧基。
7. 根据权利要求 1 至 5 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₉ 为 H 或 C₁-C₃ 烷基。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₆、R₇ 和 R₁₀ 为 H。
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的化合物，其中 n 为 1。
10. 根据权利要求 1 至 8 中任一权利要求所述的化合物，其中 n 为 0。
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₃ 和 R₄ 独立地为 H 或甲基。
12. 根据权利要求 1 至 10 中任一权利要求所述的化合物，其中 R₃ 和 R₄ 均为 H。
13. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下各物组成的群组：
 - 8-(4-叔丁基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-(3-苯甲基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-[3-(4-甲氧基苯基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-[3-(4-氟苯基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-苯基-8-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-(3-甲氧基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 7-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-7-(3-丙氧基苯基)-2,7-二氢-3H-咪唑并[1,5-a]咪唑-5-胺；
 - 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
 - 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3,3-二甲基-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]

嘧啶-6-胺；

8,8-二苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；

8-[3-(2-环丙基-乙基)-苯基]-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；

8-(3-烯丙基苯基)-8-(4-三氟甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；

8-(3-丙基-苯基)-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；

3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-N-乙基-苯甲酰胺；

N-{3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-苯基}-丙酰胺盐酸盐；

其互变异构体；

其立体异构体；和

其医药学上可接受的盐。

14. 一种治疗需要治疗与过量BACE活性相关的疾病或病症的患者的方法，其包含提供给所述患者有效量的权利要求1至13中任一权利要求所述的化合物。
15. 根据权利要求14所述的方法，其中所述疾病或病症为阿兹海默氏症（Alzheimer's disease）、认知障碍、唐氏症候群（Down's Syndrome）、HCHWA-D、认知衰退、老年痴呆症、脑淀粉样血管病变、退化性痴呆症或神经退化性病症。
16. 一种医药组合物，其包含医药学上可接受的载剂和有效量的权利要求1至13中任一权利要求所述的式I化合物、其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

抑制 β -分泌酶的氨基-咪唑酮

技术领域

本发明涉及氨基-咪唑酮、其衍生物和其用于较佳抑制 β -分泌酶 (BACE) 和治疗 β -淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结的方法。

背景技术

自从差不多在一个世纪的前对阿兹海默氏症 (Alzheimer's disease) (AD) (主要与老化相关的脑进行性退化性疾病) 进行了最初描述 (Alzheimer, A. Centralblatt fur Nervenheikunde und Psychiatrie, 1907, 30, 117-179), 其已成为更严重的保健问题。举例而言, 在日本 AD 的大量流行案例继续以每年超过 5% 的令人担忧的速率增长 (Citron, M. J. Neuroscience Research, 2002, 70, 373-379)。在临床上, AD 表现为记忆、认知、推理、判定和定向丧失的特征。当所述疾病进行时运动神经、感官和语言能力也受到影响, 直至发生多种认知功能的整体障碍。此等认知丧失逐渐地发生, 但通常导致严重的障碍且最终在 4-12 年中死亡。因此, 紧迫地需要能够停止、预防或逆转阿兹海默氏症进行的药剂。

β -淀粉样蛋白斑 (主要为已知为 $A\beta$ 的肽片段的聚集) 和神经原纤维缠结为与阿兹海默氏症相关的两个主要病理特征。患有 AD 的患者在脑中和在脑血管 (β -淀粉样蛋白血管病变) 中显示特征性 β -淀粉样蛋白沉积 (β -淀粉样蛋白斑) 以及神经原纤维缠结。淀粉样蛋白形成斑和血管淀粉样蛋白血管病变也表征患有 Trisomy 21 (唐氏症候群 (Down's Syndrome))、Dutch 类型的遗传性脑出血性淀粉样病 (HCHWA-D) 和其它神经退化性病症的患者的脑。神经原纤维缠结也在其它痴呆症诱发的病症中发生 (Varghese, J.等人的 Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630)。

β -淀粉样蛋白沉积主要为 $A\beta$ 肽的聚集, 其进而为淀粉样蛋白前驱蛋白质 (APP) 的蛋白质分解的产物。更具体言之, $A\beta$ 肽由通过一个或一个以上 β -分泌酶在碳端和通过 β -分泌酶 (BACE) 在氮端裂解 APP 来产生, 所述 β -分泌酶也称为天冬酰胺蛋白酶, 为 β -淀粉样蛋白形成路径的部分。

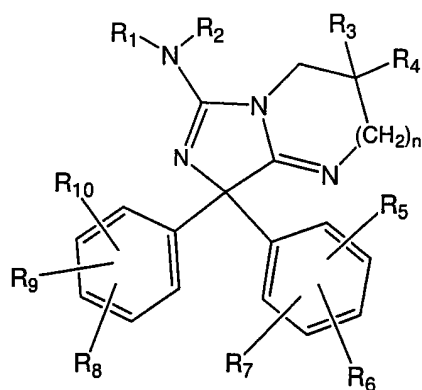
BACE 活性与自 APP 产生 $A\beta$ 肽直接相关 (Sinha 等人的 Nature, 1999, 402:537-540), 且研究日益表明抑制 BACE 抑制了 $A\beta$ 肽的产生 (Roberds, S. L.等人的 Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324)。

因此, 基于前述内容, 应清楚 BACE 抑制剂为有用的, 且非常需要研制新 BACE 抑

制剂。

发明内容

本发明提供式 I 化合物



(I)

其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基；

R_3 和 R_4 各自独立地为 H 或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基或 R_3 和 R_4 可结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 4-至 7-元环；

R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{11} 、 $NR_{12}R_{13}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基或当连接至邻近碳原子时 R_5 和 R_6 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{14} 、 $NR_{15}R_{16}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基或当连接至邻近碳原子时 R_8 和 R_9 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

n 为 0、1 或 2；

R_{11} 和 R_{14} 各自独立地为 H 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基或芳基；且

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 R_{12} 与 R_{13} 或 R_{15}

与 R₁₆ 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7-元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

本发明也提供用于治疗 β -淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结的医药组合物和方法。本发明的化合物和组合物尤其适用于治疗阿兹海默氏症、认知障碍、唐氏症候群、HCHWA-D、认知衰退、老年痴呆症、脑淀粉样血管病变、退化性痴呆症或其它神经退化性病症。

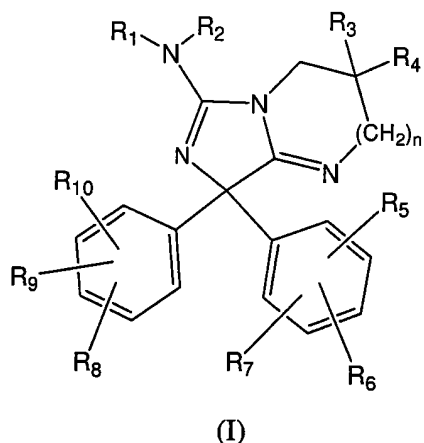
附图说明

无

具体实施方式

阿兹海默氏症 (AD) 为脑的主要退化性疾病, 其在临床上表现为记忆、认知、推理、判定和情绪稳定性的进行性丧失且逐渐导致深刻的精神恶化和死亡。AD 的确切原因尚未为我们所知, 但是日益增加的证据表明淀粉样蛋白 β 肽 (A- β) 在所述疾病的致病机理中起着主要的作用。(D. B. Schenk; R. E. Rydel 等人的 *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 21,4141 和 D. J. Selkoe 的 *Physiology Review*, 2001, 81, 741)。患有 AD 的患者展示出特征性神经病理学标记, 诸如在尸体解剖中脑中所检测到的神经炎斑 (和在 β -淀粉样蛋白血管病变中为脑血管中的沉积) 和神经原纤维缠结。A- β 为 AD 脑中神经炎斑的主要组份。此外, β -淀粉样蛋白沉积和血管 β -淀粉样蛋白血管病变也表征具有唐氏症候群、Dutch 类型的遗传性脑出血性淀粉样病 (HCHWA-D) 和其它神经退化性和痴呆症诱发的病症的个体。在淀粉样蛋白前驱蛋白质 (APP) 的表达中, APP 至 A- β 的裂解改变或 A- β 自患者脑的清除降低可增加脑中 A- β 的可溶或纤维状形式的含量。 β -位置 APP 裂解酶 BACE1 (也称作 memapsin-2 或 Asp-2) 识别于 1999(R. Vassar, B. D. Bennett 等人的 *Nature*, 1999, 402, 537)。BACE1 为具有 β -分泌酶的所有已知功能性质和特征的膜结合天冬氨酸蛋白酶。平行于 BACE1, 我们发现名为 BACE2 的第二同源天冬氨酸蛋白酶在活体外具有 β -分泌酶活性。我们认真地寻找 BACE1 或 β -分泌酶的低分子量、非肽、非基质相关的抑制剂在 β -分泌酶的研究中作为助剂和作为潜在治疗剂。

令人吃惊的是, 现已发现式 I 的氨基-咪唑酮化合物显示出对 β -分泌酶的抑制作用和对 BACE1 的选择性抑制作用。有利地, 所述氨基-咪唑酮化合物可用于治疗、预防或改善特征为患者中 β -淀粉样蛋白沉积或 β -淀粉样蛋白含量增加的疾病或病症的有效治疗剂。因此, 本发明提供式 I 的氨基-咪唑酮化合物,



其中

R_1 和 R_2 各自独立地为 H 或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基；

R_3 和 R_4 各自独立地为 H、或视情况经取代的 C_1 - C_4 烷基或 R_3 和 R_4 可结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的 4-至 7-元环；

R_5 、 R_6 和 R_7 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{11} 、 $NR_{12}R_{13}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基或当连接至邻近碳原子时 R_5 和 R_6 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自独立地为 H、卤素、 NO_2 、CN、 OR_{14} 、 $NR_{15}R_{16}$ 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基 (C_1 - C_4) 烷基或当连接至邻近碳原子时 R_8 和 R_9 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有一个或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5-至 7-元环；

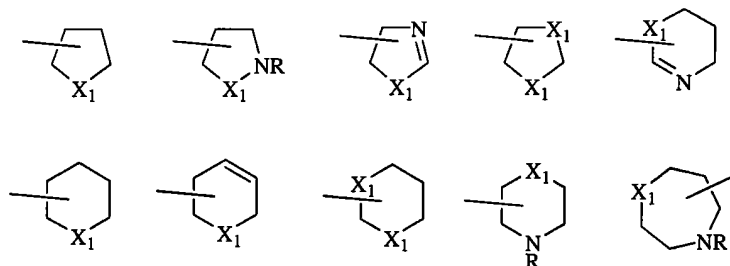
n 为 0、1 或 2；

R_{11} 和 R_{14} 各自独立地为 H 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基或芳基；且

R_{12} 、 R_{13} 、 R_{15} 和 R_{16} 各自独立地为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_8 环烷基或 R_{12} 与 R_{13} 或 R_{15} 与 R_{16} 可与其所连接的原子结合在一起以形成视情况含有选自 O、N 或 S 的额外杂原子的 5-至 7-元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

如说明书和权利要求书中所用的术语卤素指定为 F、Cl、Br 或 I 且术语环杂烷基指定为含有 1 或 2 个选自 N、O 或 S 的相同或不同杂原子的 5-至 7 元环烷基环系统，其视情况含有一个双键且氮视情况经取代。包括于如本文中指定的术语中的环杂烷基环系统的例示性实例为下列环，其中 X_1 为 NR、O 或 S；且 R 为 H 或如下文中所述的可取代基：



类似地，如说明书和权利要求书中所用的术语芳基指定为（例如）具有 6-14 个碳原子的碳环芳族环系统，诸如苯基、萘基、蒽基或其类似物。术语芳基（ C_1 - C_4 ）烷基指定为如上文定义的连接至可为直链或支链的 C_1 - C_4 烷基的芳基。所述芳基（ C_1 - C_4 ）烷基包括苯甲基、苯乙基、萘甲基或其类似物，较佳为苯甲基。如本文中所述的术语卤代烷基指定为具有 1 至 $2n+1$ 个可相同或不同的卤素原子的 C_nH_{2n+1} 基团且如本文中所述的术语卤代烷氧基指定为具有 1 至 $2n+1$ 个可相同或不同的卤素原子的 OC_nH_{2n+1} 。术语卤代烷基较佳指定为 CF_3 且术语卤代烷氧基指定为 OCF_3 。

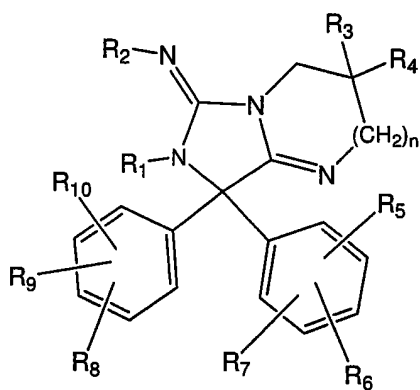
在说明书和权利要求书中，当术语 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、环杂烷基、芳基或芳基（ C_1 - C_4 ）烷基指定为视情况经取代时，视情况存在的取代基可为一个或一个以上在医药化合物研制或所述化合物改质中通常用以影响其结构/活性、持久性、吸收性、稳定性或其它有益特性的彼等取代基。所述取代基的特定实例包括卤素原子、硝基、氰基、硫氰基、氰酸根基、羟基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、甲酰基、烷氧基羰基、羧基、烷基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、胺甲酰基、烷酰氨基、苯基、苯氧基、苯甲基、苯甲氧基、杂环基（例如，包括 1-3 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 个环原子的环杂烷基或芳族杂芳基）或环烷基（例如 3-8 个碳原子），较佳卤素原子或低碳烷基或低碳烷氧基。通常而言，可存在 0-3 个取代基。当前述取代基的任一者表示或含有烷基取代基时，此可为直链或支链且可含有高至 12、较佳高至 6、更佳高至 4 个碳原子。典型的取代基包括卤素（诸如氟）、烷基（诸如甲基、乙基、丙基或叔丁基）、烷氧基（诸如甲氧基、乙氧基和丙氧基）。

医药学上可接受的盐可为由式 I 化合物与医药学上可接受的酸，诸如磷酸、硫酸、

盐酸、氢溴酸、柠檬酸、顺丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、琥珀酸、反丁烯二酸、乙酸、乳酸、硝酸、磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸或其类似物所形成的任一酸加成盐。

本发明的化合物包括酯、氨基甲酸酯或其它传统前药形式，其通常而言为本发明的化合物的官能衍生物且其在活体内容易转化为本发明活性部分。相应地，本发明的方法包涵以式 I 化合物或未特定揭示但是在投药后于活体内转化为式 I 化合物的化合物治疗上文中所描述的各种病症。同样包括的为定义为在将本发明的化合物引入生物体系中后所产生的活性物质的本发明化合物的代谢物。

本发明的化合物可作为一种或一种以上互变异构体存在。所属领域的技术人员应认识到式 I 化合物也可作为下式所示的互变异构体 (It) 存在。



(It)

互变异构体通常以相互平衡的方式存在。由于此等互变异构体在环境和生理条件下互相转化，因此其提供相同有用的生物效应。本发明包括所述互变异构体的混合物以及式 I 和式 It 的个别互变异构体。

本发明的化合物可含有一个或一个以上不对称碳原子或一个或一个以上不对称（手性）中心且可因此导致光学异构体和非对映异构体。因此，本发明包括所述光学异构体和非对映异构体；以及外消旋和拆分的镜像异构性纯立体异构体；以及 R 与 S 立体异构体的其它混合物。所属领域的技术人员应了解当一种立体异构体相对于其它立体异构体富集时或当与其它立体异构体分离时可更具有活性或可展示出有益的作用。此外，熟练技工已知如何分离、富集或选择性地制备所述立体异构体。因此，本发明包含式 I 化合物、其立体异构体、其互变异构体和其医药学上可接受的盐。本发明的化合物可作为立体异构体的混合物、个别立体异构体或作为视情况活性或镜像异构性纯形式存在。当在不顾式 I 的立体化学的情况下展示时，本发明包括所述光学异构体和非对映异构体；以及外消旋和拆分的镜像异构性纯 R 和 S 立体异构体；以及 R 与 S 立体异构体的其它混合物和其医药学上可接受的盐。在较佳为立体异构体的处，在某些实施例中其可大体上无

相应对映异构体。因此，大体上无相应对映异构体的对映异构体是指经由分离技术单离或分离或在无相应对映异构体的情况下制备的化合物。如本文中所述的“大体上无”意谓化合物由显著较大比例（较佳小于约 50%、更佳小于约 75%且甚佳小于约 90%）的一种立体异构体组成。

本发明的较佳化合物为彼等其中 R_1 和 R_2 为 H 的式 I 化合物。另一群较佳化合物为其中 n 为 1 的式 I 化合物。在某些实施例中， n 为 0。也较佳者为彼等其中 R_5 为各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基或苯甲基的式 I 化合物。也较佳者为彼等其中 R_8 为 H 或各自视情况经取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基或苯甲基的式 I 化合物。在某些实施例中， R_6 、 R_7 和 R_{10} 为 H。在某些实施例中， R_9 为 H 或 C_1 - C_3 烷基。 R_5 为叔丁基、 CF_3 、 C_1 - C_3 烷氧基或视情况经取代的苯甲基。

本发明的更佳化合物为彼等其中 R_1 和 R_2 为 H 且 n 为 1 的式 I 化合物。另一群更佳的式 I 化合物为彼等其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 为 H； n 为 1； R_5 为叔丁基、 CF_3 、 C_1 - C_3 烷氧基或视情况经取代的苯甲基； R_8 为 H 或 C_1 - C_3 烷氧基；且 R_9 为 H 或 C_1 - C_3 烷基的化合物。

本发明的较佳化合物包括：

- 8-(4-叔丁基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-(3-苯甲基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-[3-(4-甲氧基苯基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-[3-(4-氟苯基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-苯基-8-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-(3-甲氧基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 7-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-7-(3-丙氧基苯基)-2,7-二氢-3H-咪唑并[1,5-a]咪唑-5-胺；
- 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3,3-二甲基-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8,8-二苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺；
- 8-[3-(2-环丙基-乙基)-苯基]-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；
- 8-(3-烯丙基苯基)-8-(4-三氟甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；
- 8-(3-丙基-苯基)-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺；
- 3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-N-乙基-苯甲

酰胺；

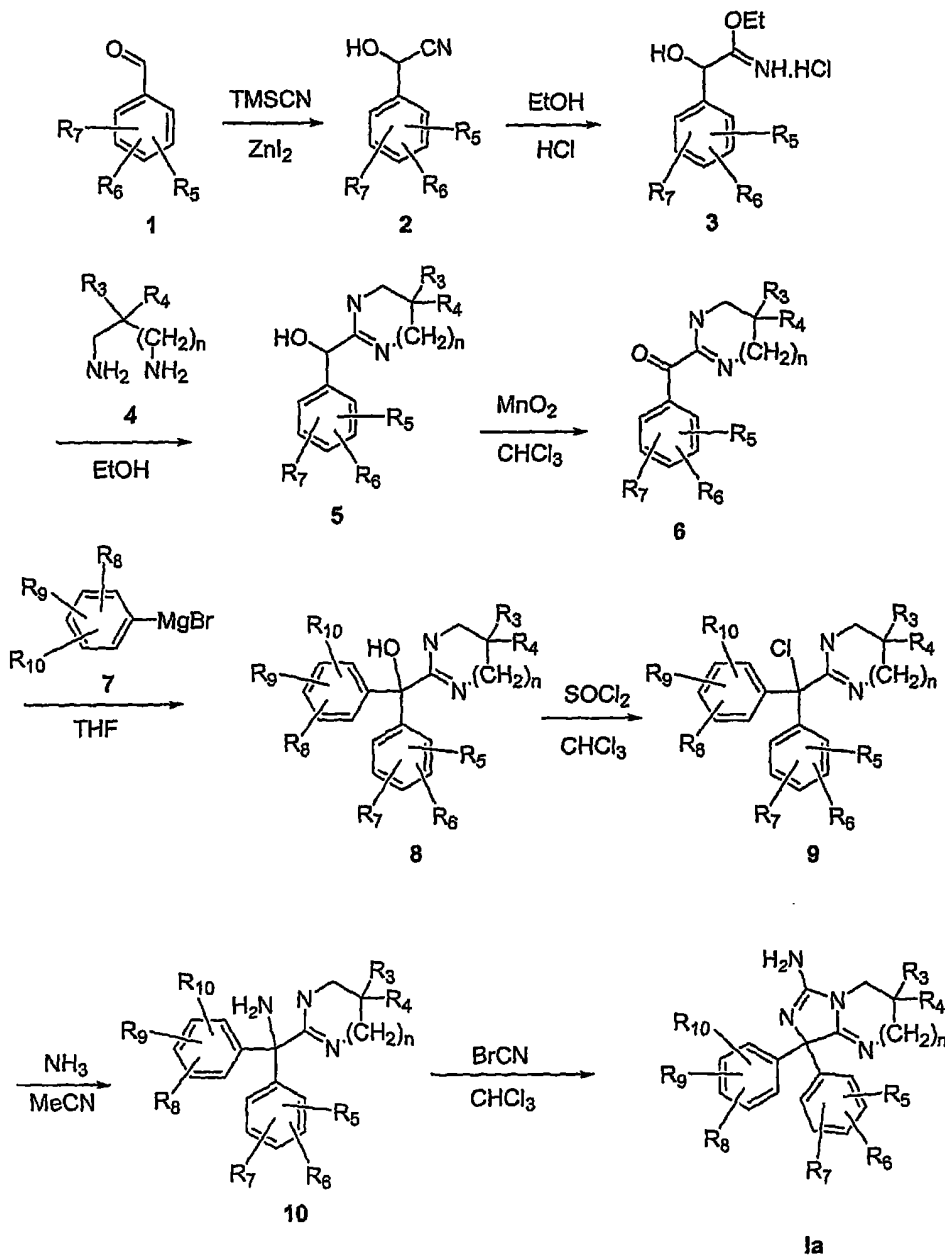
N-{3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-*a*]嘧啶-8-基]-苯基}-丙酰胺盐酸盐；

其互变异构体、其立体异构体；或其医药学上可接受的盐。

本发明的化合物可使用容易购得的起始物质、试剂和传统合成方法根据下列反应流程或其修改来容易地制备。也可利用此等合成方法的变体。举例而言，其中 R_1 和 R_2 为 H

(Ia) 的式 I 化合物可如流程 I 中所示来制备。由于最终分子的对称性，因此值 R_5 - R_7 和 R_8 - R_{10} 在所示的式中可互相改变。

流程 1



在流程 1 中，在碘化锌存在下使苯甲醛 1 与氰化三甲基硅烷 (TMSCN) 进行反应以产生氰醇 2。在酸性条件下以乙醇处理 2 产生酰亚胺酯 3。以二胺 4 使 3 环化产生化合物 5。以二氧化锰将 5 氧化产生酮 6。以格林纳试剂 (Grignard reagent) 7 处理 6 产生醇 8，其以亚硫酸氯转化为氯化物 9。氯化物 9 与氨进行反应以产生胺 10。随后以溴化氰处理 10 产生所要的式 Ia 化合物。

有利地，本发明的化合物适用于治疗、预防或改善特征为患者中 β -淀粉样蛋白沉积或 β -淀粉样蛋白含量增加的疾病或病症，包括阿兹海默氏症、唐氏症候群、Dutch 类型的遗传性脑出血性淀粉样病 (HCHWA-D) 或其它神经退化性或痴呆症诱发的病症。因此，本发明也提供一种用于治疗需要所述治疗的患者体内与过量 BACE 活性相关的疾病或病症的方法，其包含向所述患者提供有效量的式 I 化合物。代表性疾病包括阿兹海默氏症、认知障碍、唐氏症候群、HCHWA-D、认知衰退、老年痴呆症、脑淀粉样血管病变、退化性痴呆症或其它神经退化性病症。此等疾病的某些特征为 β -淀粉样蛋白沉积或神经原纤维缠结的产生。

本发明也提供用于调节、较佳抑制 BACE 活性的方法，其包含向患者投药或使其受体与有效量的式 I 化合物接触。

本发明也提供用于改善或预防哺乳动物中 β -淀粉样蛋白沉积的方法，其包含向所述哺乳动物投药有效量的式 I 化合物。进一步提供用于改善或预防哺乳动物中神经原纤维缠结的方法，其包含向所述哺乳动物投药有效量的式 I 化合物。

也提供用于改善或预防哺乳动物中阿兹海默氏症、认知障碍、唐氏症候群、HCHWA-D、认知衰退、老年痴呆症、脑淀粉样血管病变、退化性痴呆症或神经退化性病症的方法，其包含向所述哺乳动物投药有效量的式 I 化合物。

如根据本发明使用的相对于提供本发明所涵盖的化合物或物质的术语“提供”意谓直接投药所述种化合物或物质，或投药将在体内形成有效量的化合物或物质的前药、衍生物或类似物。

如本文中所述的术语“投药 (administer、administering、administration)”是指向患者直接投药化合物或组合物，或向所述患者投药将在患者体内形成当量活性化合物或物质的化合物的前药衍生物或类似物。

如本文中所述的术语“患者”是指哺乳动物，较佳为人类。

如本文中所述的术语“有效量”、“治疗有效量”和“有效剂量”是指当向患者投药时有效用于至少部分地改善（和在较佳实施例中治愈）怀疑患者所罹患的病症的化合物量。在治疗特定疾病或病症中所提供的治疗有效量可根据受治疗的特定病症、患者的尺

寸、年龄和反应模式 (response pattern)、所述病症的严重性、主治医生的判断和其类似情况而改变。通常而言, 每日口服的有效量为约 0.01 至 1,000 mg/kg, 较佳约 0.5 至 500 mg/kg 且非经肠投药的有效量为约 0.1 至 100 mg/kg, 较佳约 0.5 至 50 mg/kg。

在实际实务中, 本发明的化合物是通过以固体或液体形式单纯投药或与一种或一种以上传统医药载剂或赋形剂组合投与化合物或其前驱物来提供。因此, 本发明提供包含医药学上可接受的载剂和有效量的如上文中所描述的式 I 化合物的医药组合物。

如本文中所述的术语“载剂”应包涵载剂、赋形剂和稀释剂。载剂的实例为所属领域的技术人员所熟知且是根据可接受的医药程序来制备, 诸如(例如) Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, 编辑者 Alfonso R. Gennaro, Mack 出版公司, Easton, PA (1985) 中所描述的彼等程序。医药学上可接受的载剂为可与调配物中其它成份兼容且生物学上可接受的彼等。

本发明的组合物可单纯地或与传统的医药载剂组合口服或非经肠投药。可适用的固体载剂包括一种或一种以上也可充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或锭剂崩解剂或囊封材料的物质。其是以传统方式调配, 例如以类似于用于已知的抗高血压药剂、利尿剂和 β -阻断剂的方式调配。含有本发明的活性化合物的口服调配物可包含任一传统使用的口服形式, 包括锭剂、胶囊、经颊形式、口含锭、含片和口服液、悬浮液或溶液。在粉剂中, 载剂为经精细分开的固体, 其为与经精细分开的活性成份的混合物。在锭剂中, 活性成份与具有必要压缩性质的载剂以合适比例混合且以所要的形状和尺寸压实。粉剂和锭剂较佳含有高至 99% 的活性成份。

胶囊可含有活性化合物与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物, 诸如医药学上可接受的淀粉(例如玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖、人造甜味剂、粉状纤维素(诸如结晶和微晶纤维素)、面粉、明胶、胶状物等。

有用的锭剂调配物可由传统压缩、湿式造粒或干式造粒方法制成且利用医药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂(包括界面活性剂)、悬浮剂或稳定剂, 其包括(但不限于)硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石粉、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯啉、褐藻酸、阿拉伯胶、三仙胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔融蜡和离子交换树脂。较佳的表面改性剂包括非离子性和阴离子性表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括(但不限于)泊洛沙姆(poloxamer) 188、氯化苯甲烃铵(benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、十六醇硬脂醇、西土马哥(cetomacrogol) 乳化蜡、

脱水山梨糖醇酯、胶状二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文中的口服调配物可利用标准延缓或延时释放调配物以改变活性化合物的吸收率。口服调配物也可由在水或果汁中投与活性成份、按需要含有适当的增溶剂或乳化剂来组成。

液体载剂可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酒剂。本发明的活性成份可溶解或悬浮于医药学上可接受的液体载剂中，诸如水、有机溶剂、其二者的混合物或医药学上可接受的油或脂肪。液体载剂可含有其它合适的医药添加剂，诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透调节剂。口服或非经肠投药的液体载剂的合适实例包括水（尤其含有如上文的添加剂，例如纤维素衍生物，较佳为羧甲基纤维素钠溶液）、醇（包括单羟基醇和多羟基醇，例如二醇类）和其衍生物和油（例如，经分馏的椰子油和花生油）。就非经肠投药而言，载剂也可为油性酯，诸如油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。无菌液体载剂可用于非经肠投药的无菌液体形式组合物中。加压组合物的液体载剂可为卤化烃或其它医药学上可接受的推进剂。

为无菌溶液或悬浮液的液体医药组合物可通过（例如）肌肉内、腹膜内或皮下注射来利用。无菌溶液也可经静脉内投药。口服的组合物可为液体或固体形式。

医药组合物较佳为单位剂型，例如作为锭剂、胶囊、粉剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒或栓剂。在所述形式中，组合物以含有适当量活性成份的单位剂量子划分；所述单位剂型可为经封装的组合物，例如，封包粉剂、小瓶、安瓶、预填充的注射器或含液体的药囊。单位剂型本身可为（例如）胶囊或锭剂，或其可为适当量的以封装形式的任何所述组合物。所述单位剂型可含有约 1 mg/kg 至约 250 mg/kg，且可以单一剂量或两个或两个以上分剂量给出。所述剂量可以任一适用于将本文中的活性化合物导引至接受者血流的方式投药，包括口服、经由植入、非经肠（包括静脉内、腹膜内和皮下注射）、经直肠、经阴道和经皮方式。所述投药可使用本化合物或其医药学上可接受的盐以洗剂、乳霜、发泡体、贴片、悬浮液、溶液和栓剂（直肠和阴道）进行。

当投药用于治疗或抑制特定疾病病况或病症时，应了解有效剂量可视所利用的特定化合物、投药模式、病症和所治疗的病症的严重性以及与其治疗的个体相关的各种物理因素而改变。在治疗应用中，以足以治愈或至少部分改善所述疾病和其并发症的症候群的量向已患疾病的患者提供本发明的化合物。足以达成此目的的量定义为“治疗有效量”。待用于治疗特定状况的剂量必须由主治医师主观地测定。涉及的变量包括特定病症和患者的尺寸、年龄和反应模式。

在某些状况中，可需要以气溶胶形式向气管直接投与化合物。为通过经鼻内或心脏

内吸入投药，可将本发明的化合物调配成水溶液或部分水溶液。

本发明的化合物可非经肠或腹膜内投药。游离碱或医药学上可接受盐形式的此等活性化合物的溶液或悬浮液可在合适地与诸如羟丙基纤维素的界面活性剂混合的水中制备。分散液也可在甘油、液体聚乙二醇和其于油中的混合物中制备。在储存和使用的普通条件下，此等制剂含有抑制微生物生长的防腐剂。

适用于可注射使用的医药形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂。在所有状况中，所述形式必须为无菌的且在存在易注射性的程度上必须为流体。其在制造和储存条件下必须稳定且必须抵抗诸如细菌和真菌等微生物的污染作用。载剂可为含有（例如）水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散液介质。

本发明的化合物可通过使用皮肤贴片经皮投药。为达成此揭示内容的目的，皮肤投药应理解为包括在整个身体表面和包括上皮和粘膜组织在内的身体通道的内衬层上的所有投药。所述投药可使用本化合物或其医药学上可接受的盐以洗剂、乳霜、发泡体、贴片、悬浮液、溶液和栓剂（直肠和阴道）形式进行。

皮肤投药可通过使用含有活性化合物和载剂的皮肤贴片来完成，所述载剂对所述活性化合物呈惰性、对皮肤无毒性且允许用于全身性吸收的药剂经由皮肤传递进入血流中。载剂可采用许多形式，诸如乳霜和软膏、糊状物、凝胶和阻塞性装置。乳霜和软膏可为水包油或油包水类型的粘性液体或半固体乳液。由分散于石油或含有活性成份的亲水性石油中的吸收性粉剂构成的糊状物也可为合适的。可使用多种阻塞性装置来将活性成份释放于血流中，诸如覆盖在具有或不具有载剂的情况下含有活性成份的储集层或含有活性成份的基质的半渗透薄膜。在文献中已知其它阻塞性装置。

本发明的化合物可以传统栓剂形式经直肠或经阴道投药。栓剂调配物可由包括可可油和甘油的传统物质在添加或不添加蜡的情况下制成以改变栓剂的熔点。也可使用水可溶性栓剂基剂，诸如各种分子量的聚乙二醇。

在某些实施例中，本发明是针对前药。各种形式的前药在此项技术中已知，例如如（例如）Bundgaard（编辑），*Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等人（编辑），*Methods in Enzymology*, 第4卷, Academic 出版社 (1985); Krogsgaard-Larsen 等人（编辑）"*Design and Application of Prodrugs*", *Textbook of Drug Design and Development*, 第5章, 113-191 (1991); Bundgaard 等人, *Journal of Drug Deliver reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); 和 Higuchi 和 Stella（编辑），*Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975)中所讨论。

应了解此等化合物的剂量、疗法和投药模式将根据所治疗的疾病和个体而改变且将经受涉及的医学实践者的判断。本文中一种或一种以上化合物的投药较佳以低剂量开始且增加直至达成所要的效果。

为更清楚地了解本发明且为更清楚地说明本发明，在下文中陈述其特定实例。下列实例仅为说明性的且不应理解为以任何方式限制本发明的范畴和潜在原则。自前述说明，除本文中描述的彼等修改之外，本发明的各种修改对于所属领域的技术人员将显而易见。所述修改也意欲属于随附权利要求书的范畴内。

除非另有陈述，否则所有部分均为重量份。使用下列缩写：EtOH 为乙醇，MeOH 为甲醇，EtOAc 为乙酸乙酯，IPA 为异丙醇，Et₃N 为三乙胺，DMSO 为二甲亚砜，HPLC 为高效液体色谱法，NMR 为质子核磁共振，且 MS 为质谱分析，其中 (+) 是指通常产生 M+1 (或 M+H) 吸收的正模式，其中 M 指定为分子质量。

实例 1

制备 8-(4-叔丁基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

步骤 a) 扁桃酸酰亚胺乙酯盐酸盐

在氮气氛下，经 30 分钟向苯甲醛氰醇 (100 g, 0.75 mol) 和乙醇于乙醚中的冷却 (0°C) 溶液逐滴添加新鲜制备的乙醚-HCl 溶液 (0.5 mol, 150 mL)。将反应混合物在 0°C 下搅拌 6 小时且接着在 40°C 下保持 18 小时。用己烷稀释所得悬浮液且将其过滤。将滤饼干燥以产生呈淡黄色固体状的扁桃酸酰亚胺乙酯盐酸盐 (110 g, 82% 产率，熔点 116°C)。MS m/e (M+H)⁺ 180.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.22 (t, 3H), 3.64 (bs, 2H), 4.41 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 7.41 (m, 5H)。

步骤 b) 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基甲醇

在氮气氛下，经 10 分钟向扁桃酸酰亚胺乙酯盐酸盐 (52 g, 0.241 mol) 于乙醇中的冷却 (0°C) 悬浮液逐滴添加二氨基丙烷 (18.1 g, 0.241 mol)。将悬浮液在回流温度下加热 18 h，冷却至室温且在真空中浓缩。使所得残余物自乙醇和异丙醇结晶产生 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基甲醇盐酸盐。使盐酸盐溶解于水中且将其过滤。以 NaOH (2.5 N, 30 mL) 碱化滤液同时冷却且将其过滤。将滤饼于空气中干燥以产生呈白色固体状的 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基甲醇 (36.5 g, 80% 产率，熔点 180°C)。MS m/e (M+H)⁺ 191; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.57 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 6.20 (bs, 2H), 7.30, (m, 3H), 7.38 (m, 2H)。

步骤 c) 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮

向 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基甲醇 (28.2 g, 0.148 mol) 的二氯甲烷搅拌悬浮液中一

次添加氧化锰 (50 mol)。将混合物在室温下搅拌 48 h 且通过索尔卡絮 (solka floc) 过滤。用氯仿洗涤滤饼。将滤液组合且将其浓缩。使所得残余物自氯仿、乙醚和己烷结晶以产生呈淡黄色固体状的 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮 (26.1 g, 85%产率, 熔点 80°C)。MS m/e (M+H)⁺ 189; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.60, (m, 1H), 8.04 (m, 2H)。

步骤 d) (4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇

在氮气氛下, 在室温下向新鲜制备的 4-叔丁基苯基溴化镁[通过使 Mg (0.96 g, 39.31 mmol) 和 1-溴-叔丁基苯 (8.49 g, 39.83 mmol) 于 THF (40 mL) 中回流 4 小时来制备]添加 CuI (50 mg), 接着添加 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮 (实例 1, 步骤 c, 3 g, 15.9 mmol) 于 THF (20 mL) 中的溶液。将反应混合物在回流温度下加热 20 h, 冷却至室温且在真空中浓缩。使所得的残余物分散于 NH₄Cl 水溶液中, 用 HCl (6 N, 16 mL) 酸化且用乙醚萃取。在冷却下, 用 NH₄OH (30%, 50 mL) 使水相碱化且用氯仿萃取。将氯仿萃取物组合, 经 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩。使此残余物自异丙醇结晶产生呈白色固体状的(4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (1.55 g, 30%产率, 熔点 151°C)。MS m/e (M+H)⁺ 323.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (s, 9H), 1.64 (m, 2H) 3.24 (m, 4H), 6.4 (bs, 2H), 7.23-7.34 (m, 9H)。

步骤 e) 2-[(4-叔丁基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢-嘧啶

在氮气氛下, 经 10 分钟向(4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (2.7 g, 8.37 mmol) 于 CHCl₃ 中的冷却 (0°C) 溶液中添加 SOCl₂ (1.9 mL)。将反应混合物在回流温度下加热 4 h 且在真空中浓缩。使所得的残余物溶解于苯中且将其在真空中浓缩至干燥两次。使最终残余物自氯仿和乙醚结晶以产生呈灰白色固体状的 2-[(4-叔丁基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶 (2.4 g, 84%产率, 熔点 79°C)。MS m/e (M+H)⁺ 341; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.26 (s, 9H), 1.90 (m, 2H) 3.43 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.48 (m, 5H), 9.42 (bs, 1H)。

步骤 f) (4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺

将 2-[(4-叔丁基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶 (1 g, 2.65 mmol) 于 EtOH 中的溶液和新鲜制备的 EtOH-NH₃ 饱和溶液 (10 mL) 在 60°C 下于密封容器中加热。在真空中移除挥发物且使残余物溶解于 NaOH (2.5 N) 中且用氯仿萃取。使经组合的氯仿萃取物经 K₂CO₃ 干燥且在真空中浓缩以产生呈褐色稠油状的(4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺 (0.76 g, 89%)。MS m/e (M+H)⁺ 322.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.23 (s, 9H), 1.60 (m, 2H) 3.20 (m, 4H), 3.35 (bs, 3H), 7.18-7.38 (m, 9H)。

步骤 g) 8-(4-叔丁基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

在氮气氛下, 将(4-叔丁基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺 (0.76 g, 2.36 mmol) 和溴化氰 (1.1 g, 9.45 mmol) 于 CHCl_3 中的溶液在回流温度下加热 40 h, 将其冷却至室温且在真空中浓缩。使所得的残余物分散于 NH_4Cl 水溶液中, 用 NaOH (2.5 N) 碱化且用氯仿萃取。将有机萃取物组合, 经 K_2CO_3 干燥且在真空中浓缩。通过快速分离色谱法在硅胶 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 2/2/5.9/0.1) 上纯化此残余物产生呈白色固体状的标题化合物 (0.075 g, 9.1%产率, 熔点 139°C); MS m/e (M-H)⁻ 345; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.22 (s, 9H), 1.66 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 6.15 (bs, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.22 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.52 (d, 2H)。

实例 2**制备 8-(3-苯甲基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺****步骤 a) 1-苯甲基-3-溴苯**

在氮气氛下, 经 10 分钟向三氟乙酸 (240 mL) 的冷却 (10°C) 溶液中添加 3-溴二苯甲酮 (11 g, 42.1 mmol) 于 CH_2Cl_2 (120 mL) 中的溶液, 接着经 1 小时缓慢添加 NaBH_4 -片粒 (19 g)。将反应混合物在室温下搅拌 18 h, 倾倒入冰中, 以 NaOH (50%) 碱化至 pH 值 8 且用乙醚萃取。将有机萃取物组合, 经 MgSO_4 干燥, 用木炭处理且将其过滤。将滤液在真空中浓缩以产生呈油状的 1-苯甲基-3-溴苯 (9.65 g, 92%产率)。MS m/e (M+H)⁺ 248; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (s, 2H), 7.19-7.39 (m, 9H)。

步骤 b) (3-苯甲基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇

使用实例 1 步骤 d 中所描述的基本相同的程序且采用(3-苯甲基苯基)(溴)镁和 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮, 获得残余物。通过快速分离色谱法在硅胶 ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 1.9/8/0.1) 上纯化此残余物, 且自异丙醇结晶产生呈白色固体状的(3-苯甲基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (1.2 g, 19%产率, 熔点 86°C); MS m/e (M+H)⁺ 357.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.71 (bs, 2H), 7.19-7.29 (m, 14H)。

步骤 c) 2-[(3-苯甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶

使用实例 1 步骤 e 中所描述的基本相同的程序且采用(3-苯甲基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇, 获得呈淡褐色固体状的 2-[(3-苯甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶 (1.3 g, 91%产率, 熔点 70°C)。MS m/e (M+H)⁺ 375.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.90 (m, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 7.21-7.48 (m, 14H), 9.44 (s, 2H)。

步骤 d) (3-苯甲基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺

使用实例 1 步骤 f 中所描述的基本相同的程序且采用 2-[(3-苯甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶, 获得呈褐色稠油状的(3-苯甲基苯基)(苯基)-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基胺 (0.85 g, 89%产率); MS m/e (M+H)⁺ 356.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.88 (s, 2H), 6.15 (bs, 3H), 7.18-7.26 (m, 14H)。

步骤 e) 8-(3-苯甲基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 1 步骤 g 中所描述的基本相同的程序, 且采用[(3-苯甲基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基胺, 且通过快速分离色谱法在硅胶 (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) 上纯化, 获得呈白色固体状的标题化合物 (0.07 g, 8%产率, 熔点 80°C); MS m/e (M-H)⁻ 379; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 6.50 (bs, 2H), 7.00 (m, 1H), 7.15 (m, 5H), 7.22 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.44 (m, 2H)。

实例 3

制备 8-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

步骤 a) [3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇

使用实例 1 步骤 d 中所描述的基本相同的程序, 且采用溴[3-(4-氟苯氧基)苯基]镁且通过快速分离色谱法在硅胶 (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) 上纯化且接着自异丙醇结晶来获得呈白色固体状的[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (3.56 g, 71%产率, 熔点 64°C); MS m/e (M-H)⁻ 375.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.61 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.32 (m, 6H)。

步骤 b) 2-{氯[3-(4-氟苯氧基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶

使用实例 1 步骤 e 中所描述的基本相同的程序, 且采用[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇, 获得呈淡褐色固体状的 2-{氯[3-(4-氟苯氧基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶 (1.4 g, 79%产率, 熔点 109°C); MS m/e (M+H)⁺ 395.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 6.90 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.49 (m, 3H), 9.50 (s, 2H)。

步骤 c) [3-(4-氟苯氧基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基胺

使用实例 1 步骤 f 中所描述的基本相同的程序, 且采用 2-{氯[3-(4-氟苯氧基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶, 产生呈灰白色固体状的[3-(4-氟苯氧基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基胺 (0.635 g, 53%产率, 熔点 78°C)。MS m/e (M+H)⁺ 376; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.53 (m, 2H), 2.62 (bs, 2H), 3.17 (bs, 4H), 6.0 (bs, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.01

(m, 4H), 7.19 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

步骤 d) 8-[3-(4-氟苯氧基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 1 步骤 g 中所描述的基本相同的程序且采用[3-(4-氟苯氧基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺且通过快速分离色谱法在硅胶 (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) 上纯化, 获得呈白色固体状的标题产物 (0.09 g, 13%产率, 熔点 165℃); MS m/e (M+H)⁺ 401; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.18-7.32 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), NH₂ 为非常宽的共振。

实例 4

制备 8-[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

步骤 a) 1-溴-3-(4-甲氧基苯甲基)苯

使用实例 2 步骤 a 中所描述的基本相同的程序且采用(3-溴苯基)(4'-甲氧基苯基)甲酮且通过快速分离色谱法在硅胶 (己烷/EtOAc 95/5) 上纯化, 获得呈无色油状的 1-溴-3-(4-甲氧基苯甲基)苯 (15.2 g, 80%产率); MS m/e (M)⁺ 276; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.66 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 6.82 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.35 (m, 2H)。

步骤 b) [3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇

使用实例 1 步骤 d 中所描述的基本相同的程序, 且采用 1-溴[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]镁且通过快速分离色谱法在硅胶 (CHCl₃/MeOH/Et₃N 1.9/8/0.1) 上纯化且接着自异丙醇结晶, 产生呈白色固体状的[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]-(苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (2.2 g, 50%产率, 熔点 92℃)。MS m/e (M+H)⁺ 387.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.59 (m, 2H), 3.22 (bs, 4H), 6.20 (bs, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.1 (m, 4H), 7.23 (m, 4H), 7.29 (m, 4H)。

步骤 c) 2-{氯[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶

使用实例 1 步骤 e 中所描述的基本相同的程序, 且采用[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇产生呈淡褐色固体状的 2-{氯[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶 (1.65 g, 81%产率, 熔点 125℃)。MS m/e (M+H)⁺ 405.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.90 (m, 2H), 3.44 (bs, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 6.85 (dd, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 7.49 (m, 3H), 9.44 (s, 1H)。

步骤 d) [3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺

使用实例 1 步骤 f 中所描述的基本相同的程序且采用 2-{氯[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶, 产生呈褐色稠油状的[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)

基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺 (1.55 g, 98%产率)。MS m/e (M+H)⁺ 386.7; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.52 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.27 (bs, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 6.79 (d, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.22 (m, 8H)。

步骤 e) 8-[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 1 步骤 g 中所描述的基本相同的程序且采用[3-(4-甲氧基苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺且通过快速分离色谱法在硅胶 (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH/Et₃N, 2/2/5.9/0.1) 上纯化, 获得呈白色固体状的标题产物 (0.13 g, 8%产率, 熔点 132°C); MS m/e (M+H)⁺ 411; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.66 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 6.30 (bs, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.16 (q, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (md, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (d, 2H)。

实例 5

制备 8-[3-(4-氟苯甲基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

步骤 a) 1-溴-3-(4-氟苯甲基)苯

使用实例 2 步骤 a 中所描述的基本相同的程序, 且采用(3-溴苯基)(4-氟苯基)甲酮且通过快速分离色谱法在硅胶 (己烷/EtOAc 95/5) 上纯化, 获得呈无色油状的 1-溴-3-(4-氟苯甲基)苯 (15.2 g, 80%产率)。MS m/e (M)⁺ 266; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (s, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (bs, 1H)。

步骤 b) [3-(4-氟苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇

使用实例 1 步骤 d 中所描述的基本相同的程序, 且采用 1-溴[3-(4-氟苯甲基)苯基]镁且通过快速分离色谱法在硅胶 (CH₂Cl₂/EtOAc/IPA/Et₃N 3.9/2/4/0.1) 上纯化且接着自异丙醇结晶, 获得呈白色固体状的[3-(4-氟苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇 (2.2 g, 77%产率, 熔点 60°C)。MS m/e (M+H)⁺ 375.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.23 (bs, 4H), 3.90 (s, 2H), 6.80 (bs, 2H), 7.09 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.29 (m, 5H)。

步骤 c) 2-{氯[3-(4-氟苯甲基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶

使用实例 1 步骤 e 中所描述的基本相同的程序, 且采用[3-(4-氟苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲醇, 获得呈淡黄色固体状的 2-{氯[3-(4-氟苯甲基)苯基]苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶 (2.2 g, 98%产率, 熔点 74°C)。MS m/e (M+H)⁺ 393.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.89 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 7.38 (t, 1H), 7.45 (m, 3H), 9.40 (s, 1H)。

步骤 d) [[3-(4-氟苯甲基)苯基](苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基]胺

使用实例 1 步骤 f 中所描述的基本相同的程序, 且采用 2-{氯[3-(4-氟苯甲基)苯基]

苯基甲基}-1,4,5,6-四氢嘧啶，获得残余物。通过快速分离色谱法在硅胶（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{IPA}/\text{Et}_3\text{N}$ 1.9/2/6/0.1）上纯化残余物产生呈稠黄色油状的[[3-(4-氟苯甲基)苯基]-(苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基]胺（1.35 g, 64%产率）。MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 374.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (m, 2H), 2.65 (bs, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 6.0 (bs, 1H), 7.0-7.25 (m, 13H)。

步骤 e) 8-[3-(4-氟苯甲基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 1 步骤 g 中所描述的基本相同的程序，且采用[[3-(4-氟苯甲基)苯基]-(苯基)1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲基]胺，获得残余物。通过快速分离色谱法在硅胶（ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, 2/2/5.9/0.1）上纯化残余物产生呈白色固体状的 8-[3-(4-氟苯甲基)苯基]-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺（0.30 g, 21%产率，熔点 152°C ）；MS m/e $(\text{M}+\text{H})^+$ 399; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.50 (bs, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (d, 2H)。

实例 6

制备 8-苯基-8-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

步骤 a) 3-三氟甲基苯基溴化镁

向含有 3-溴-三氟甲苯（15 g, 65 mmol）和 THF（50 mL）的溶液中添加镁金属（1.6 g, 66 mmol）。将反应物加热至回流历时 18 小时。接着冷却至室温且立即使用。

步骤 b) 苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-三氟甲基-苯基)-甲醇

在室温下向上文制备的格林纳溶液中添加 CuI (0.8 g, 4.4 mmol)，接着添加 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮（5 g, 26.5 mmol）。将反应物加热至回流历时 18 h 且将其在真空中浓缩。使所得的残余物吸收于 1N HCl 中，用乙醚洗涤，用固体 NaHCO_3 碱化且用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物组合，经 MgSO_4 干燥且浓缩至干燥以产生呈灰白色固体状的苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-三氟甲基-苯基)-甲醇（5g, 57%产率）。MS m/e 255 $(\text{M})^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 7.4 (m, 5H), 7.65 (m, 4H)。

步骤 c) 2-[(3-三氟甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶

用 SOCl_2 (3 mL) 处理苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-三氟甲基-苯基)-甲醇（4.5 g, 13 mmol）于 CHCl_3 中的溶液，在回流温度下加热 4 h，冷却至室温且在真空中浓缩以产生呈黄色固体状的 2-[(3-三氟甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶（4.5 g, 96%产率）。MS m/e 255 $(\text{M})^+$; ^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 3.5 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.5 (m, 3H), 7.7 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 9.6 (b, 2H)。

步骤 d) 2-[(3-三氟甲基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺

向冷却至-30℃的容器中添加 2-[(3-三氟甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶 (2 g, 5.6 mmol) 且使氮溶解于异丙醇 8N (20 mL) 中。密封所述容器, 加热至 60℃ 历时 16 小时且冷却至室温。移除反应混合物且在真空中浓缩。使残余物分散于 2.5N NaOH 中且用 CH₂Cl₂ 萃取。将萃取物组合, 经 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩以产生呈褐色油状的 2-[(3-三氟甲基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺 (1.5 g)。MS *m/e* 334 (M)⁺。

步骤 e) 制备 8-苯基-8-[3-(三氟甲基)苯基]-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

以 BrCN (1.6 g, 15.6 mmol) 处理 2-[(3-三氟甲基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺 (1.3 g, 3.9 mmol) 于 CHCl₃ 中的溶液, 在回流温度下加热 48 h, 冷却至室温且倾倒入 NaOH 2.5N 中。分离各相且用 CHCl₃ 萃取水相。使萃取物与原始有机相组合, 经 MgSO₄ 干燥且浓缩至干燥。通过快速分离色谱法在硅胶 (异丙醇/乙醇/二氯甲烷/三乙胺 (6:2:2:1 滴)) 上纯化所得残余物以产生呈淡褐色固体状的标题产物 (0.2 g, 20% 产率)。MS *m/e* 357 (M)⁻; ¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.75 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.95 (m, 2H)。

实例 7**制备 8-(3-甲氧基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺****步骤 a) 苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-甲氧基-苯基)-甲醇**

使用实例 6 步骤 b 中所描述的基本相同的程序, 且采用 2-(1,4,5,6-四氢嘧啶基)苯基酮和 3-甲氧基-苯基溴化镁, 获得呈淡褐色固体状的苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-甲氧基-苯基)-甲醇。¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.8 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.95 (m, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 3H)。

步骤 b) 2-[(3-甲氧基-苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶

使用实例 6 步骤 c 中所描述的基本相同的程序, 且采用苯基-(1,4,5,6-四氢-嘧啶-2-基)-3-甲氧基-苯基)-甲醇, 获得呈褐色固体状的 2-[(3-甲氧基-苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶。¹HNMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.95 (m, 2H), 3.4 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.8 (s, 1H), 6.9 (dd, 1H), 7.1 (dd, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.5 (m, 4H), 9.4 (b, 2H)。

步骤 c) 2-[(3-甲氧基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺

使用实例 6 步骤 d 中所描述的基本相同的程序, 且采用 2-[(3-苯甲基苯基)(氯)苯基甲基]-1,4,5,6-四氢嘧啶, 获得呈褐色油状的 2-[(3-甲氧基苯基)(苯基)]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺。MS *m/e* 296 (M)⁺。

步骤 d) 8-(3-甲氧基苯基)-8-苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 6 步骤 e 中所描述的基本相同的程序，且采用 2-[(3-苯甲基苯基)苯基]-1,4,5,6-四氢嘧啶-2-基甲胺，获得呈白色固体状的标题化合物。MS m/e 319 (M); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.6 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.6 (s, 3H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (d, 2H)。

实例 8

制备 7-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-7-(3-丙氧基苯基)-2,7-二氢-3H-咪唑并[1,5-a]咪唑-5-胺

步骤 a) 2-羟基-2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐

以碘化锌 (0.600 g) 处理 4-甲氧基-3-甲基苯甲醛 (17.6 mL) 与氰化三甲基硅烷 (18.7 mL) 的混合物，将其搅拌 3 h，用二乙醚处理且通过硅藻土衬垫过滤。蒸发滤液。将所得残余物溶解于无水乙醇中，冷却至 -20°C 且用气态氯化氢 (40 g) 饱和。将溶液缓慢温热至室温且在真空中浓缩。用二乙醚湿磨所得残余物且将其过滤。将滤饼在真空下干燥以产生特征为 LCMS 分析的呈黄色固体状的 2-羟基-2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐 (28.55 g)。LCMS 条件：HP 1100 HPLC 系统；Waters Xterra MS C18, 2 mm (内径) \times 50 mm (长度), 3.5 μm 管柱，设定于 50°C 下；流率 1.0 mL/min；溶剂 A：水中的 0.02% NH_4OH ；溶剂 B：ACN 中的 0.02% NH_4OH ；梯度：时间 0：10% B；2.5 min 90% B；3 min 90% B；样本浓度：约 2.0 mM；注射体积：5 μL ；检测：220 nm, 254 nm DAD。

步骤 b) [4,5-二氢-1H-咪唑-2-基(4-甲氧基-3-甲基苯基)(3-丙氧基苯基)甲基]胺

使用类似于 U.S. 3926994 中所揭示的程序且采用 2-羟基-2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)乙酰亚胺酸乙酯盐酸盐和 1,2-乙二胺，且随后与溶解于氯仿 (20 mL) 中的 3-丙氧基苯基溴化镁进行反应，产生反应混合物。向所述反应混合物添加二异丙基乙胺 (2 mL)，接着添加亚硫酸氯 (1 mL)。在 1 小时之后，用乙腈稀释反应混合物且将其冷却至 -78°C 。用气态氨 (20 g) 使反应溶液饱和。将烧瓶密封且将其温热至室温。在 1 小时之后，将溶液再次冷却至 -78°C 且使氨缓慢蒸发。在移除氨之后，将剩余的溶剂蒸发且使残余物吸收于乙酸乙酯中，通过二氧化硅衬垫过滤。用乙酸乙酯、接着用 (40/5/5) 乙酸乙酯/甲醇/氢氧化铵溶离二氧化硅衬垫。将溶离剂组合且在真空中浓缩以产生特征为 LCMS 分析的呈黄色非晶形固体状的 [4,5-二氢-1H-咪唑-2-基(4-甲氧基-3-甲基苯基)(3-丙氧基苯基)甲基]胺 (0.6 g)。LCMS 条件：HP 1100 HPLC 系统；Waters Xterra MS C18, 2 mm (内径) \times 50 mm (长度), 3.5 μm 管柱，设定于 50°C 下；流率 1.0 mL/min；溶剂 A：水中的 0.02% NH_4OH ；溶剂 B：ACN 中的 0.02% NH_4OH ；梯度：时间 0：10% B；2.5 min 90% B；3 min 90% B；样本浓度：约 2.0 mM；注射体积：5 μL ；检测：220 nm, 254 nm DAD。

步骤 c) 7-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-7-(3-丙氧基苯基)-2,7-二氢-3H-咪唑并[1,5-a]咪唑-5-胺

用溴化氰 (0.581 g) 处理[4,5-二氢-1H-咪唑-2-基(4-甲氧基-3-甲基苯基)(3-丙氧基苯基)甲基]胺 (0.6 g) 于氯仿中的溶液, 在 60°C 下加热 5 天且通过二氧化硅衬垫过滤。用乙酸乙酯、接着用 (40:5:5) 乙酸乙酯:甲醇:氢氧化铵溶离二氧化硅衬垫。将溶离剂组合且在真空中浓缩以产生稠黄色油, 其通过 Gilson 制备性逆相 HPLC 系统 YMC Pro C18(20 mm×50 mm ID, 5 μM 管柱; 2 mL 注射; 溶剂 A: 0.02% NH₄OH/水; 溶剂 B: 0.02% NH₄OH/乙腈; 梯度: 时间 0: 95% A; 2 min: 95% A; 14 min: 10% A; 15 min: 10% A; 16 min: 95% A; 流率 22.5 mL/min; 检测: 254 nm DAD) 纯化以产生特征为 LCMS 分析的呈灰白色非晶形固体状的标题化合物 (0.131 g)。LCMS 条件: HP 1100 HPLC 系统; Waters Xterra MS C18, 2 mm (内径) ×50 mm (长度), 3.5 μm 管柱, 设定于 50°C 下; 流率 1.0 mL/min; 溶剂 A: 水中的 0.02% NH₄OH; 溶剂 B: ACN 中的 0.02% NH₄OH; 梯度: 时间 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; 样本浓度: 约 2.0 mM; 注射体积: 5 μL; 检测: 220 nm, 254 nm DAD; 滞留时间: 2.34 min, [M-H] 377, [M+H] 379。

实例 9

制备 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 8 中所描述的基本相同的程序且采用 1,3-丙二胺替代 1,2-乙二胺, 获得特征为 LCMS 分析的呈灰白色非晶形固体状的标题化合物。LCMS 条件: HP 1100 HPLC 系统; Waters Xterra MS C18, 2 mm (内径) ×50 mm (长度), 3.5 μm 管柱, 设定于 50°C 下; 流率 1.0 mL/min; 溶剂 A: 水中的 0.02% NH₄OH; 溶剂 B: ACN 中的 0.02% NH₄OH; 梯度: 时间 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; 样本浓度: 约 2.0 mM; 注射体积: 5 μL; 检测: 220 nm, 254 nm DAD; (滞留时间: 2.43 min, [M-H] 391, [M+H] 393)。

实例 10

制备 8-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-3,3-二甲基-8-(3-丙氧基苯基)-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 8 中所描述的基本相同的程序且采用 1,3-二氨基-2,2-二甲基丙烷替代 1,2-乙二胺, 获得特征为 LCMS 分析的呈灰白色非晶形固体状的标题化合物。LCMS 条件: HP 1100 HPLC 系统; Waters Xterra MS C18, 2 mm (内径) ×50 mm (长度), 3.5 μm 管柱, 设定于 50°C 下; 流率 1.0 mL/min; 溶剂 A: 水中的 0.02% NH₄OH; 溶剂 B: ACN 中的 0.02% NH₄OH; 梯度: 时间 0: 10% B; 2.5 min 90% B; 3 min 90% B; 样本浓度: 约 2.0 mM; 注射体积: 5 μL; 检测: 220 nm, 254 nm DAD; (滞留时间: 2.74 min, [M-H] 419,

[M+H] 421)。

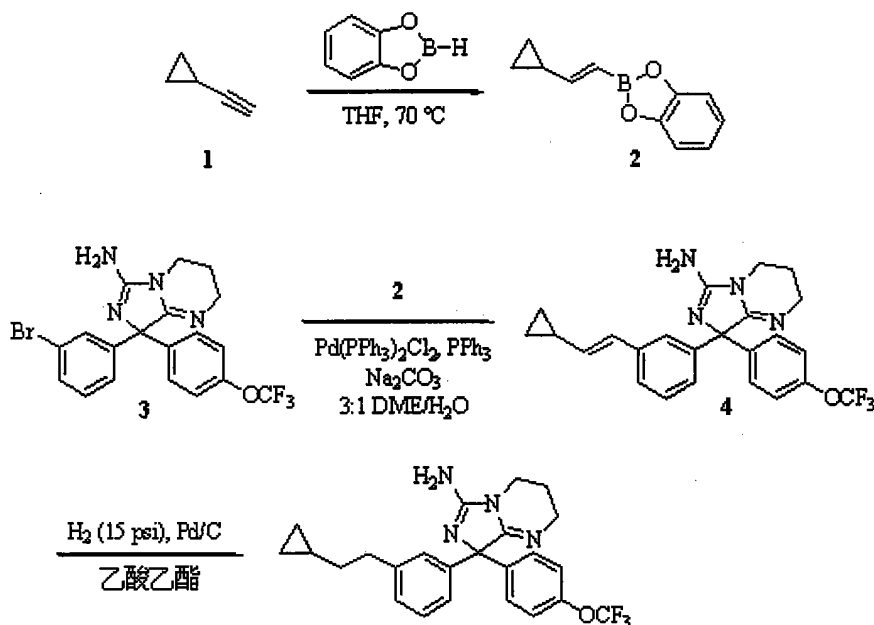
实例 11

制备 8,8-二苯基-2,3,4,8-四氢咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-胺

使用实例 8 中所描述的基本相同的程序且采用苯甲醛、1,3-丙二胺和苯基氯化镁，获得标题化合物，¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 (m, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 6.2 (brs, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.3 (m, 4H), 7.55 (m, 4H); MS m/e (M)⁺ 291。

实例 12

制备 8-[3-(2-环丙基-乙基)-苯基]-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺



制备化合物 2

将 3-环丙基-1-丙炔 (1.00 g, 15.1 mmol) 与儿茶酚硼烷 (2.72 g, 22.6 mmol) 于四氢呋喃 (70 mL) 中的混合物在回流下加热 3 h, 冷却至室温且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅 1:1 的己烷/乙酸乙酯) 纯化而产生 1.05 g 呈无色糖浆状的 2, 其如 ¹H NMR 测定为约 50% 纯度: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.16 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.45 (dd, *J* = 17.8, 9.4 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.72-1.62 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 2H), 0.68-0.61 (m, 2H)。

制备化合物 4

将 3 (0.106 g, 0.23 mmol)、2 (0.130g, 约 50% 纯度, 0.35 mmol)、双(三苯基膦基)

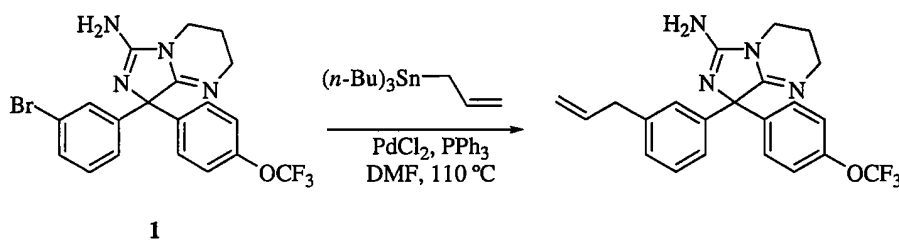
氯化钯(II) (0.008 g, 0.011 mmol)、三苯基膦 (0.006 g, 0.023 mmol) 与碳酸钠 (0.073 g, 0.69 mmol) 于 3:1 的 DME/水 (8 mL) 中的混合物在 80°C 下加热 2 h。使反应物冷却至室温, 浓缩且用乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (20 mL) 稀释残余物。分离有机层且用盐水 (20 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 95:5:0.5 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化产生呈白色固体状的 **4** (0.073 g, 72%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (br s, 1H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz, 1H), 3.68-3.53 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 0.82-0.77 (m, 2H), 0.50-0.44 (m, 2H); ESI MS m/z 441 [$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$ 。

制备 8-[3-(2-环丙基-乙基)-苯基]-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺

将 **4** (0.073 g, 0.16 mmol) 与碳上钯 (0.020 g, 10 wt%, 湿润) 于乙酸乙酯中的混合物在氢气氛 (15 psi) 下震荡 2.75 h。通过硅藻土将反应混合物过滤且浓缩滤液。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 95:5:0.5 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化, 接着自乙腈/水 (1:1, 4 mL) 冻干, 产生 0.038 g 的白色固体。通过半制备性色谱法 (方法 3) 将此固体进一步纯化, 组合适当的溶离份且用 10% 的碳酸钠水溶液中和。在减压下移除乙腈且用二氯甲烷萃取残余物 (3 \times 20 mL)。用盐水 (25 mL) 洗涤经组合的有机层, 经碳酸钠干燥, 过滤且浓缩且接着自乙腈/水 (1:1, 4 mL) 冻干以产生 0.024 g (33% 产率) 熔点为 65°C-77°C 的呈白色固体状的标题产物; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 6H), 3.69 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.45 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 2H), 0.68-0.61 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 2H), -0.01- -0.03 (m, 2H); ESI MS m/z 443 [$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}$] $^+$ 。

实例 13

制备 8-(3-烯丙基苯基)-8-(4-三氟甲氧基苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺

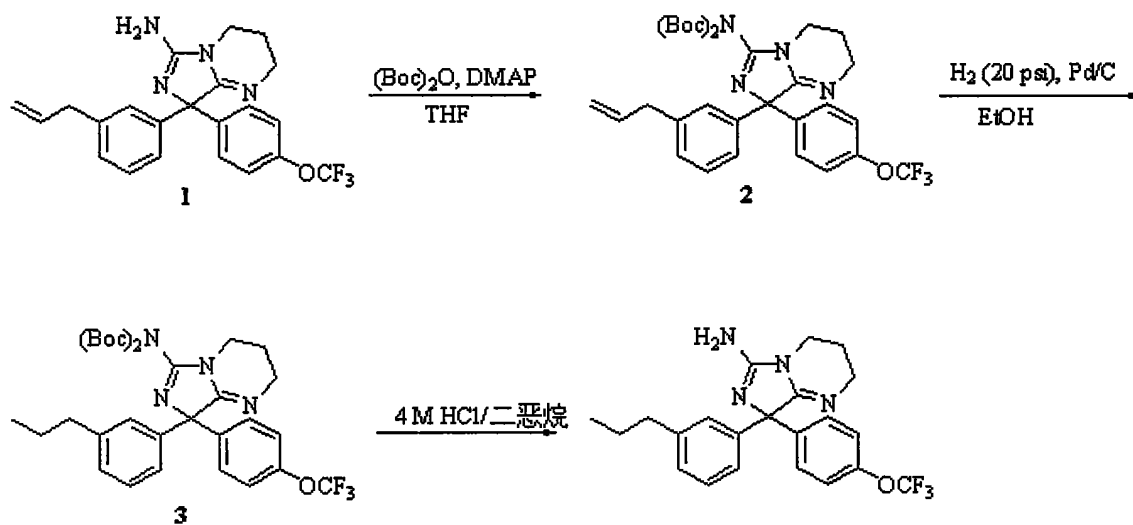


使 **1** (0.700 g, 1.54 mmol)、烯丙基三丁基锡 (0.611 g, 1.85 mmol)、氯化钯 (0.013 g,

0.08 mmol) 与三苯基膦 (0.081 g, 0.31 mmol) 于 DMF (6.0 mL) 中的混合物脱气, 接着在 110°C 下加热 17 h。将所述混合物冷却至室温, 用二乙醚 (100 mL) 稀释且用水 (2 × 30 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 97:2.5:0.5 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化产生呈白色固体状的 **2** (0.353 g, 55%)。通过半制备性 LC (方法 3) 将此物质的一部分 (0.065 g) 进一步纯化。将适当的溶离份组合且用碳酸钠饱和水溶液 (10 mL) 中和, 移除大多数乙腈且接着用二氯甲烷 (3 × 25 mL) 萃取混合物。使经组合的有机层经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩且接着自 2:1 的乙腈/水 (3 mL) 冻干以产生 0.027 g 熔点为 89°C-111°C 的呈白色固体状的标题产物; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.25-7.10 (m, 6H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.34-3.29 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H); ESI MS *m/z* 415 [C₂₂H₂₁F₃N₄O + H]⁺。

实例 14

制备 8-(3-丙基-苯基)-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺



制备化合物 2

将 **1** (0.288 g, 0.70 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (0.085 g, 0.70 mmol) 与二碳酸二第三丁酯 (0.379 g, 1.74 mmol) 于四氢呋喃 (10 mL) 中的混合物在室温下搅拌 17 h。用二氯甲烷 (75 mL) 稀释所述混合物且用 1 N 柠檬酸溶液 (2 × 25 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以产生呈黄色油状的 **2** (0.38 g, 89%): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.15 (m, 6H), 5.96-5.88 (m, 1H), 5.07-5.02 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 18H); ESI MS *m/z* 615

$[\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$.

制备化合物 3

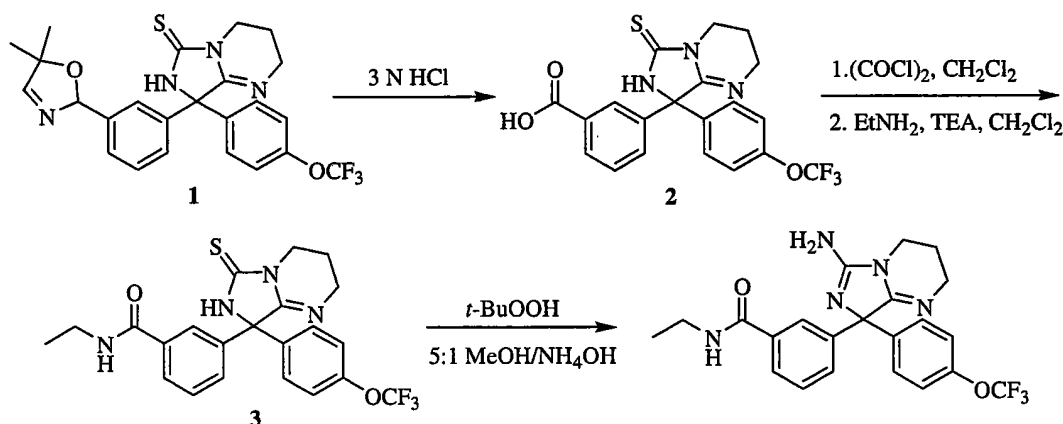
将 **2** (0.088 g, 0.14 mmol) 与碳上钼 (0.020 g, 10 wt%, 湿润) 于乙醇中的混合物在氢气氛 (20 psi) 下震荡 1 h。接着通过硅藻土将反应混合物过滤且浓缩滤液以产生呈无色油状的 **3** (0.075 g, 86%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.46 (m, 2H), 7.31-7.05 (m, 6H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 18H), 0.97-0.84 (m, 3H); ESI MS m/z 617 $[\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}]^+$.

制备 8-(3-丙基-苯基)-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-6-基胺

将 **3** (0.075 g, 0.12 mmol) 于 4 M HCl/二恶烷 (2 mL) 中的溶液在室温下搅拌 17 h。将反应物浓缩且使其分溶于二氯甲烷 (25 mL) 与碳酸氢钠饱和水溶液 (25 mL) 之间。分离有机层且用盐水 (20 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 97:2.5:0.5 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化产生 0.055 g (100%产率) 无色油。自 2:1 的乙腈/水 (3 mL) 冻干所述油以产生 0.035 g 熔点为 75-79°C 的呈白色固体状的标题产物; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.42 (dt, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 3H), 3.68 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.54 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ESI MS m/z 417 $[\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O} + \text{H}]^+$.

实例 15

制备 3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-N-乙基-苯甲酰胺



制备化合物 2

将 **1** (0.95 g, 1.94 mmol) 与 3 N HCl (25 mL) 的混合物在回流下加热 30 min。在此

时间之后,将反应混合物冷却至室温且将其浓缩至干燥。向获得的残余物添加 20%的 KOH 水溶液 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 且将混合物在回流下加热 30 min。接着将混合物冷却至室温,浓缩以移除大多数甲醇,用浓 HCl 酸化,且通过过滤收集所形成的固体且将其干燥以产生呈白色固体状的 **2** (0.83 g, 97%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.11-8.03 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.62 (M, 2H), 2.06 (m, 2H); ESI MS m/z 436 [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 3

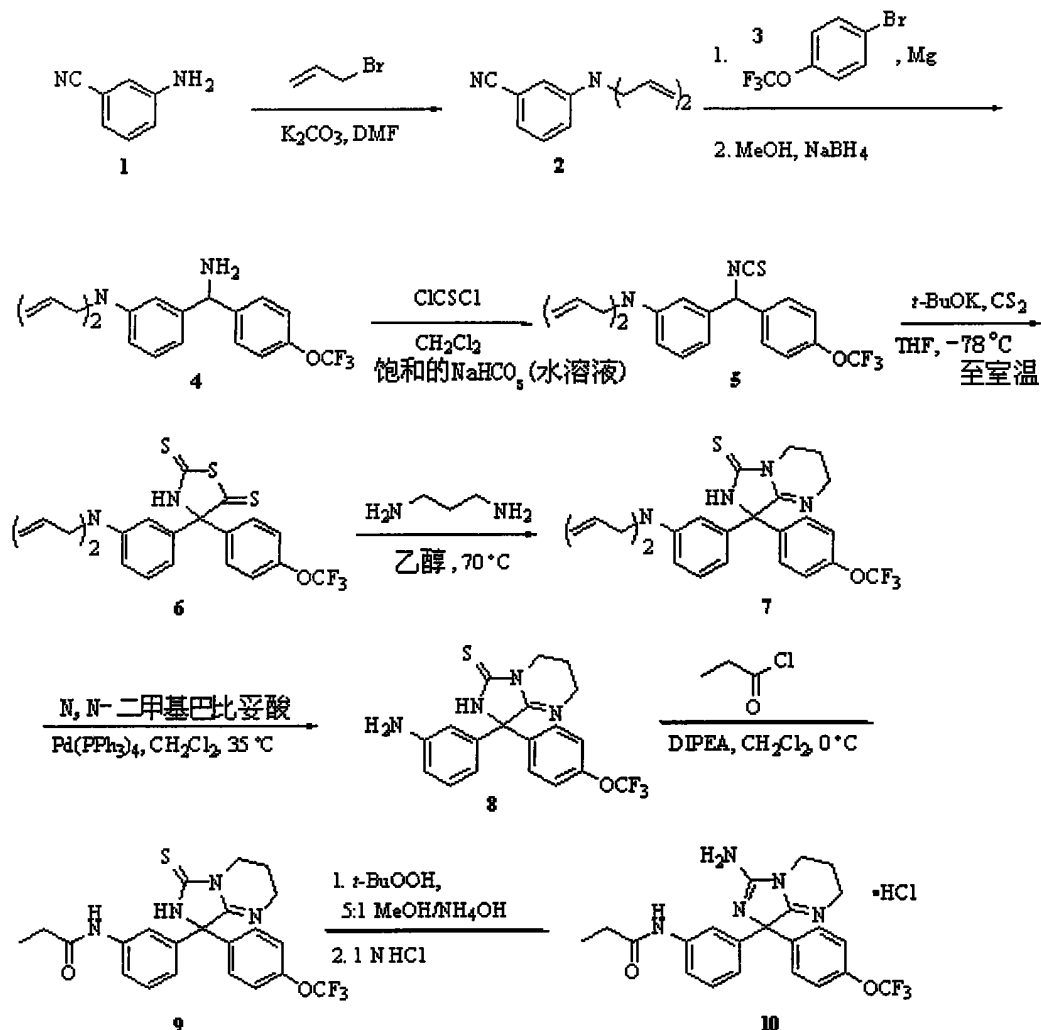
向 **2** (0.20 g, 0.46 mmol) 于二氯甲烷 (3.0 mL) 中的悬浮液添加乙二酰氯 (0.12 g, 0.96 mmol)。添加二甲基甲酰胺 (1 滴) 且将混合物在室温下搅拌 2 h 且接着移除溶剂。使残余物悬浮于二氯甲烷 (3 mL) 中且添加二异丙基乙胺 (0.148 g, 1.15 mmol), 接着添加乙胺 (0.25 mL 于 THF 中的 2.0 M 溶液, 0.50 mmol) 且将反应物搅拌 2 h。用水 (30 mL) 和二氯甲烷 (30 mL) 稀释混合物。分离有机层且用 1 N HCl (15 mL)、碳酸氢钠饱和水溶液 (15 mL) 和盐水 (15 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 乙酸乙酯) 纯化产生呈白色固体状的 **3** (0.085 g, 40%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.81-7.77 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.58-3.51 (m, 2H), 3.38 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H);

制备 3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-N-乙基-苯甲酰胺

将 **3** (0.085 g, 0.18 mmol) 和氢过氧化叔丁基 (0.49 g 于水中的 70% 的溶液, 5.50 mmol) 于甲醇 (10 mL) 和浓氢氧化铵水溶液 (2 mL) 中的混合物在室温下搅拌隔夜。在此时间之后,添加 10% 的硫代硫酸钠水溶液 (2 mL); 浓缩混合物以移除大多数甲醇且接着用二氯甲烷 (2×30 mL) 萃取混合物水溶液。将二氯甲烷萃取物组合且用盐水 (30 mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 95:5:0.25 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化产生自 1:1 乙腈/水 (4 mL) 冻干的白色固体以产生 0.041 g (52% 产率) 熔点为 129°C-136°C 的呈白色固体状的标题产物; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (dt, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.36 (br s, 1H), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.49-3.42 (m, 2H), 1.89 (五重峰, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ESI MS m/z 446 [$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$ 。

实例 16

制备 N-[3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-苯

基}-丙酰胺盐酸盐**制备化合物 2**

将 **1** (3.00 g, 25.4 mmol)、烯丙基溴 (9.22 g, 76.2 mmol) 与碳酸钾 (10.5 g, 76.2 mmol) 于二甲基甲酰胺 (30 mL) 中的混合物在回流下加热 18 h。接着使反应物冷却至室温, 用水 (100 mL) 稀释且用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取。将有机萃取物组合且用盐水 (3×100 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 95:5 的己烷/乙酸乙酯) 纯化产生呈黄色油状的 **2** (4.10 g, 81%): 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.88-5.76 (m, 2H), 5.23-5.10 (m, 4H), 3.93 (t, $J = 2.3$ Hz, 4H); ESI MS m/z 199 [$C_{13}H_{14}N_2 + H$] $^+$ 。

制备化合物 4

将镁 (0.271 g, 11.3 mmol) 与碘小晶体于 THF (7 mL) 中的混合物加热至 50°C 且经

10 min 的时段用 **3** (2.74 g, 11.3 mmol) 于 THF (15 mL) 中的溶液逐滴处理。在 50°C 下搅拌额外的 2 h 之后, 使混合物冷却至室温且用 **2** (1.50 g, 7.57 mmol) 于 THF (15 mL) 中的溶液处理。接着将混合物再加热至 65°C 历时 2h。在此时间之后, 使反应物冷却至室温, 接着将其置于冰浴中且添加无水甲醇 (30 mL)。在冰浴温度下搅拌 30 min 之后, 逐份添加硼氢化钠 (0.573 g, 15.1 mmol), 移除冷却浴且将混合物在室温下搅拌 2 h。接着添加氯化铵饱和水溶液 (15 mL) 且在减压下移除大多数甲醇和 THF。用二氯甲烷 (2 × 100 mL) 萃取所得混合物水溶液, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 1:1 的乙酸乙酯/己烷) 纯化产生呈橙色糖浆状的 **4** (1.16 g, 42%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.87-5.75 (m, 2H), 5.15 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 3.89 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.73 (br s, 2H); ESI MS m/z 363 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 5

用冰浴冷却 **4** (1.16 g, 3.20 mmol) 于二氯甲烷 (15 mL) 和碳酸氢钠饱和水溶液 (15 mL) 中的混合物, 用硫光气 (0.405 g, 3.52 mmol) 处理且用力搅拌 1 h。分离有机层, 用盐水 (20 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以产生呈褐色糖浆状的 **5** (1.26 g, 98%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.86-5.77 (m, 2H), 5.18-5.11 (m, 4H), 3.93-3.88 (m, 4H); ESI MS m/z 405 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS} + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 6

在 -78°C 下经 10 min 的时段向第三丁氧化钾 (0.38 g, 3.38 mmol) 于 THF (15 mL) 中的混合物逐滴添加 **5** (1.24 g, 3.07 mmol) 与二硫化碳 (0.35 g, 4.61 mmol) 于 THF (15 mL) 中的溶液。将反应物在 -78°C 下搅拌 30 min, 接着缓慢温热至室温且搅拌 20 h。接着将反应物浓缩以移除大多数 THF 且用乙酸乙酯 (75 mL)、水 (75 mL) 和 1 N HCl (30 mL) 稀释残余物。分离有机层, 用盐水 (30 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以产生呈红色糖浆状的 **6** (1.58 g, 100%): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 2H), 7.24-7.06 (m, 3H), 6.74-6.53 (m, 3H), 5.88-5.68 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 4H), 3.95-3.81 (m, 4H); ESI MS m/z 483 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}_3 + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 7

将 **6** (1.48 g, 3.08 mmol) 与 1,3-二氨基丙烷 (0.68 g, 9.24 mmol) 于乙醇 (36 mL) 中的混合物在 70°C 下加热 1.5 h。接着使反应物冷却至室温, 将其浓缩且使残余物溶于

乙酸乙酯 (150 mL) 与水 (75 mL) 之间。分离有机层且用盐水 (75 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 1:3 的乙酸乙酯/己烷) 纯化产生呈黄色固体状的 **7** (0.622 g, 41%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.64 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.83-5.72 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 4H), 3.92-3.81 (m, 6H), 3.63-3.51 (m, 2H), 1.89 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H); ESI MS m/z 489 [$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 8

将 **7** (0.408 g, 0.84 mmol)、*N,N*-二甲基巴比妥酸 (0.786 g, 5.03 mmol) 和肆(三苯基磷)钼(0) (0.019 g, 0.017 mmol) 于二氯甲烷 (2.0 mL) 中的混合物在 35°C 下加热 3 h。接着使反应物冷却至室温, 将其浓缩且使残余物分溶于乙醚 (80 mL) 与 10% 的碳酸钠水溶液 (30 mL) 之间。分离有机层且用 10% 的碳酸钠水溶液 (30 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 95:5:25 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵) 纯化产生呈黄色固体状的 **8** (0.278 g, 82%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 4H), 6.67-6.61 (m, 3H), 3.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.58 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 1.89 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H); ESI MS m/z 407 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS} + \text{H}$] $^+$ 。

制备化合物 9

使 **8** (0.100 g, 0.246 mmol) 于二氯甲烷 (2.0 mL) 中的混合物冷却至 0°C 且添加丙酰氯 (0.025 g, 0.270 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.048 g, 0.369 mmol)。在 0°C 下搅拌 1 h 之后, 使反应物分溶于二氯甲烷 (30 mL) 与水 (20 mL) 之间。分离有机层且接着用 1 N 的盐酸 (20 mL)、碳酸氢钠饱和水溶液 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤且浓缩。通过快速分离色谱法 (二氧化硅, 1:1 的乙酸乙酯/己烷) 纯化产生呈黄色油状的 **9** (0.044 g, 39%): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.36 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H); ESI MS m/z 463 [$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$ 。

制备 *N*-{3-[6-氨基-8-(4-三氟甲氧基-苯基)-2,3,4,8-四氢-咪唑并[1,5-a]嘧啶-8-基]-苯基}-丙酰胺盐酸盐

将 **8** (0.040 g, 0.086 mmol) 和氢过氧化叔丁基 (0.33 g 于水中的 70% 的溶液, 2.59 mmol) 于甲醇 (4.0 mL) 和浓氢氧化铵水溶液 (1.0 mL) 中的混合物在室温下搅拌隔夜。在此时间之后, 添加 10% 的硫代硫酸钠水溶液 (5 mL); 浓缩混合物以移除大多数甲醇且接着用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取混合物水溶液。使二氯甲烷萃取物经硫酸钠干燥, 过

滤且浓缩。通过快速分离色谱法（二氧化硅，95:5:25 的二氯甲烷/甲醇/浓氢氧化铵）纯化产生 0.017 g 白色固体。接着使此物质溶解于 1 N 的盐酸（3 mL）中且将其冻干以产生 0.022 g（54%产率）熔点为 148-150°C 的呈白色固体状的标题产物；¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.50-7.59 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 3H), 7.07 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.91-3.04 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.21-1.16 (m, 3H); ESI MS *m/z* 446 [C₂₂H₂₂F₃N₅O₂ + H]⁺。

实例 17

评估测试化合物的 BACE-1 结合亲和力

1. 荧光动力学检定

最终检定条件: 10 nM 人类 BACE1 (或 10 nM 鼠科 BACE1、1.5 nM 人类 BACE2), 25 μM 基质 (WABC-6, MW 1549.6, 来自 AnaSpec), 缓冲液: 50 mM 乙酸钠, pH 值 4.5, 0.05% CHAPS, 25% PBS, 室温。乙酸钠来自 Aldrich, Cat.# 24,124-5, CHAPS 来自 Research Organics, Cat.# 1304C 1X, PBS 来自 Mediatech (Cellgro), Cat# 21-031-CV, 肽基质 AbzSEVNLDAEFRDpa 来自 AnaSpec, 肽名称: WABC-6。

测定储备基质 (AbzSEVNLDAEFRDpa) 浓度: 使用肽重量和 MW 在 DMSO 中制造约 25 mM 的储备溶液, 且在 1×PBS 中稀释至约 25 μM (1:1000)。在 354 nm 下使用 18172 M⁻¹cm⁻¹ 的消光系数由吸光率测定浓度, 校正储备基质的浓度, 且在 80°C 下以小等分量储存基质储备。

$$[\text{基质储备}] = \text{ABS}^{354 \text{ nm}} \times 10^6 / 18172 \text{ (单位 mM)}$$

消光系数 ε^{354 nm} 系改编自 TACE 肽基质, 其具有相同的淬灭团-荧光团对。

测定储备酶浓度: 每一种酶的储备浓度是在 280 nm 下使用 hBACE1 和 MuBACE1 的 64150 M⁻¹cm⁻¹ 的 ε、6 M 盐酸胍中 hBACE2 (来自 Research Organics, Cat.# 5134G-2) (pH 值约为 6) 的 62870 M⁻¹cm⁻¹ 的 ε 由吸光率测定。每一种酶的消光系数 ε^{280 nm} 是基于已知氨基酸组合物和 Trp (5.69 M⁻¹ cm⁻¹) 和 Tyr (1.28 M⁻¹ cm⁻¹) 残基 (*Anal. Biochem.* 182, 319-326) 的公开的消光系数来计算。

稀释和混和步骤: 总反应体积: 100 μL

制备缓冲液 A (66.7 mM 乙酸钠, pH 值 4.5, 0.0667% CHAPS) 的 2×抑制剂稀释液,

制备缓冲液 A (66.7 mM 乙酸钠, pH 值 4.5, 0.0667% CHAPS) 的 4×酶稀释液,

制备 1×PBS 的 100 μM 基质稀释液, 以及

将 50 μL 2×抑制剂、25 μL 100 μM 基质添加至 96 孔板 (来自 DYNEX Technologies, VWR #:11311-046) 的每一孔中, 接着立即添加 25 μL 4×酶 (添加至抑制剂与基质混合

物), 且启动荧光读取。

荧光读取: 在室温下每 40 sec 读取 λ_{ex} 320 nm 和 λ_{em} 420 nm 下的读数历时 30 min

计算%抑制率:

$$\%抑制率 = 100 \times (1 - v_i / v_0)$$

v_i : 抑制剂存在下的基质裂解率

v_0 : 不存在抑制剂下的基质裂解率

IC₅₀测定:

$$\%抑制率 = ((B * IC_{50}^n) + (100 * I_0^n)) / (IC_{50}^n + I_0^n)$$

(来自 Excel 中 LSW 工具条的模型# 39, 其中 B 为来自酶对照组的%抑制率, 其应接近 0。)相对于抑制剂浓度 (I_0) 对%抑制率绘图且使数据拟合以上方程以获得每一化合物的 IC₅₀ 值和希而数 (n)。较佳测试至少 10 个不同的抑制剂浓度。结果展现于下表 I 中。

表 I

实例	BACE1 IC ₅₀ , μ M
1	30.0
2	5.3
3	4.7
4	7.1
5	8.2
6	在25 μ M下为48%
7	在25 μ M下为49%
8	0.4
9	0.3
10	1.1
11	38
12	0.21

表 I

实例	BACE1 IC ₅₀ , μ M
13	在5 μ M下为53%
14	1.43
15	在0.5 μ M下为40%
16	在2.5 μ M下为43%

结果和讨论:

如自表 1 中所示的数据可见, 本发明的化合物为 BACE1 的有效抑制剂。