



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290860 B

(45) 授权公告日 2021.08.10

(21) 申请号 201680068950.5

(22) 申请日 2016.11.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108290860 A

(43) 申请公布日 2018.07.17

(30) 优先权数据
1520808.5 2015.11.25 GB
1612944.7 2016.07.26 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/078664 2016.11.24

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/089453 EN 2017.06.01

(73) 专利权人 UCB生物制药有限责任公司
地址 比利时布鲁塞尔

(72) 发明人 R·L·查尔顿 T·得哈罗加西亚
M·A·罗威 M·马考思 T·摩根
R·D·泰勒 朱昭宁

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

代理人 崔锡强

(51) Int.Cl.
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

审查员 刘广宇

权利要求书6页 说明书67页

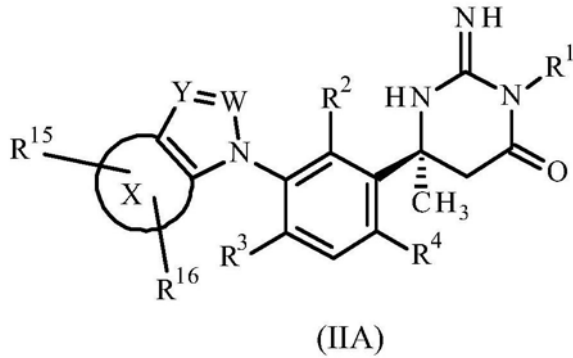
(54) 发明名称

作为PLASMEPSIN V抑制剂的亚氨基四氢嘧啶酮衍生物

(57) 摘要

一系列2-亚氨基-6-甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮衍生物,其6位被苯基取代,该苯基又被含有至少一个氮原子的任选取代的不饱和稠合双环体系间位取代,作为plasmepsin V活性的选择性抑制剂,有益于作为药剂、特别是在治疗疟疾中作为药剂。

1. 式 (IIA) 的化合物或其药学可接受的盐:



其中

环X表示苯环或吡啶环;

W表示C-R¹³;

Y表示N;

R¹表示氢、C₁₋₄烷基或羟基 (C₁₋₄) 烷基;

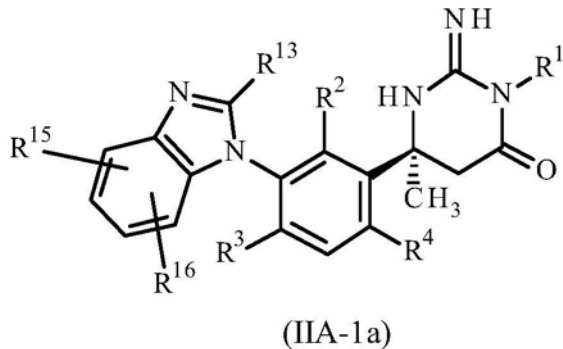
R²、R³和R⁴独立地表示氢或卤素;

R¹³表示氢、甲基、乙基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基、羟甲基、羟基异丙基、甲氧基、氨基、甲基氨基、二甲氨基或苄基氨基;

R¹⁵表示氢、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基 (C₁₋₆) 烷基、C₁₋₆烷氧基、二氟甲氧基、C₁₋₆烷基磺酰基、二 (C₁₋₆) 烷基氨基 (C₁₋₆) 烷基、羧基、二 (C₁₋₆) 烷基氨基羰基或二 (C₁₋₆) 烷基氨基磺酰基; 以及

R¹⁶表示氢或卤素。

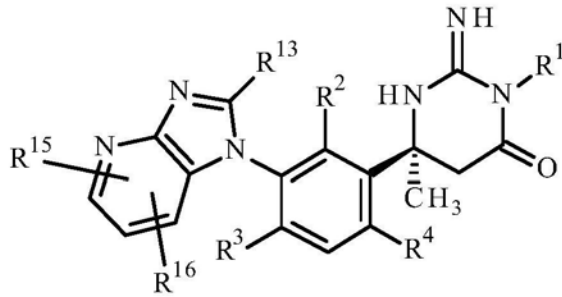
2. 权利要求1所述的化合物, 由式 (IIA-1a) 表示, 或其药学可接受的盐:



其中

R¹、R²、R³、R⁴、R¹³、R¹⁵和R¹⁶如权利要求1中所定义。

3. 权利要求1所述的化合物, 由式 (IIA-1b) 表示, 或其药学可接受的盐:

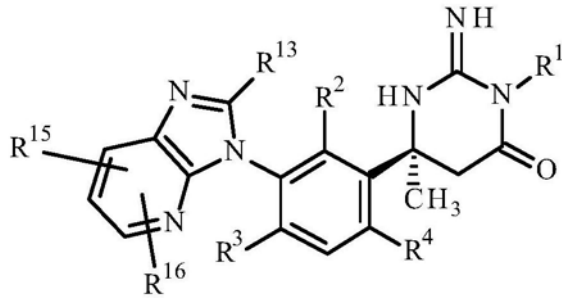


(IIA-1b)

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 如权利要求1中所定义。

4. 权利要求1所述的化合物,由式(IIA-1c)表示,或其药学可接受的盐:



(IIA-1c)

其中

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 如权利要求1中所定义。

5. 前述任一项权利要求所述的化合物,其中 R^1 表示氢、甲基、乙基或2-羟乙基。

6. 权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^{15} 表示氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基吡唑基、羟基、羟甲基、羟乙基、羟基异丙基、甲氧基、二氟甲氧基、甲基磺酰基、二甲基氨基甲基、羧基、二甲基氨基羰基或二甲基氨基磺酰基。

7. 权利要求1-4任一项所述的化合物,其中 R^{16} 表示氢、氟或氯。

8. 权利要求1所述的化合物,其选自以下:

1) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲腈

2) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺

3) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-4-甲腈

4) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酸

5) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酰胺

6) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺

- 7) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-[2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 8) (6S)-6-[3-(6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 9) (6S)-6-[3-(6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 10) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲脞
- 11) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-[2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 12) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-[2-甲基-6-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 13) (6S)-6-[3-(2,5-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 14) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-[2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 15) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-[2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 16) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 17) (6S)-6-[3-[6-氯-2-(羟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 18) (6S)-6-[3-(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 19) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-6-磺酰胺
- 20) (6S)-2-亚氨基-6-[3-(6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 25) (6S)-6-[3-(5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 26) (6S)-6-[3-(7-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 27) (6S)-6-[3-(4-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 28) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮
- 29) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲脞
- 30) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]四氢嘧啶-4

(1H)-酮

32) (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

36) (6S)-6-{3-[5-(羟甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

37) (6S)-6-{3-[5-(1-羟乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

38) (6S)-6-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

39) (6S)-6-[3-(5-羟基-2-甲基苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

40) (6S)-6-{3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

41) (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-苯基}六氢嘧啶-4-酮

42) 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-苯并咪唑-5-甲酸

43) (6S)-6-{3-[7-(二甲基氨基甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

44) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

45) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4-二氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

47) (6S)-6-[3-(6-氯-5-甲氧基-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

48) (6S)-6-[3-(6-氯-5-羟基-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

49) (6S)-6-{3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

50) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

51) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

52) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

53) (6S)-6-{3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

54) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

56) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-3-乙基-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

57) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

58) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲氧基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

59) (6S)-6-{3-[7-(二氟甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

60) (6S)-6-{3-[7-(二氟甲基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

61) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

62) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

63) 6-氯-2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢-嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-5-甲脞

64) (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

65) 6-氯-2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢-嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-4-甲脞

66) 2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-4-甲脞

67) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

69) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2,4-二氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

70) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

71) (6S)-6-{3-[2-(苄基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

73) (6S)-6-{3-[2-环丁基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

74) (6S)-6-[3-(6-氯-2-环丁基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

75) (6S)-6-{3-[2-环丙基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

76) (6S)-6-{3-[2-氨基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

77) (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4,6-三氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲

基六氢嘧啶-4-酮

78) (6S)-6-{3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-4-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

79) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-4-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

80) (6S)-6-{2-氯-3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

81) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吗啉-4-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

82) (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮。

9. 药物组合物,其包含与药学可接受的载体组合的权利要求1所定义的式 (IIA) 的化合物或其药学可接受的盐。

10. 权利要求1所定义的式 (IIA) 的化合物或其药学可接受的盐用于制备治疗和/或预防疾病的药物的用途。

作为PLASMEPSIN V抑制剂的亚氨基四氢嘧啶酮衍生物

[0001] 本发明涉及一类杂环化合物,并且涉及它们在治疗中的用途。更特别地,本发明涉及药理学活性的取代的亚氨基四氢嘧啶酮衍生物。这些化合物是plasmepsin V活性的强效和选择性抑制剂,因此有益于作为药物、特别是在治疗疟疾中作为药物。

[0002] 疟疾是由疟原虫(Plasmodium)属寄生虫引起的、蚊子传播的传染病,具有破坏性后果。在2010年,据报道估计有2亿2500万个病例,其中61万至97万1千例死亡,其中约80%发生于撒哈拉以南非洲地区,主要是幼儿(5岁或以下)。

[0003] 据报道,天冬氨酰蛋白酶plasmepsin V对恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)寄生虫的生存力是关键,并因此被提议作为代表用于发现抗疟药物的有吸引力的靶酶(参见I.Russo等人,Nature,2010,463,632-636和B.E.Sleebbs等人,J.Med.Chem.,2014,57,7644-7662)。

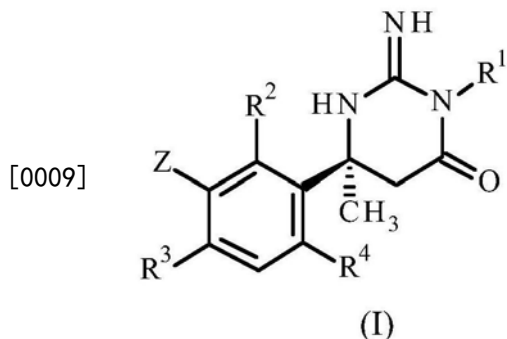
[0004] 根据本发明的化合物,作为plasmepsin V活性的强效和选择性抑制剂,因而有益于治疗疟疾。

[0005] 此外,根据本发明的化合物可以有益于作为用于开发新的生物测试和寻找新的药理学试剂的药理学标准。因此,本发明的化合物可以作为放射性配体用在检测药理学活性化合物的测定中。

[0006] WO 2008/103351、WO 2006/065277和WO 2005/058311描述了一组称为天冬氨酰蛋白酶抑制剂的杂环化合物。这些出版物中描述的化合物也被声称在特别治疗疟疾的抑制用于plasmepsin(特别是plasmepsins I和II)的方法中是有效的。然而,在任何这些出版物中没有明确表明其中描述的化合物可能在抑制plasmepsin V活性的方法中有效。

[0007] WO 2006/041404描述了被称为β位点APP(淀粉样前体蛋白)切割酶(BACE)抑制剂的杂环化合物家族。在该出版物中描述的化合物也被声称在调节BACE活性的方法中和在治疗或预防淀粉样β蛋白相关(AB相关)病理学包括唐氏综合征和阿尔茨海默病的方法中是有效的。然而,该出版物中的任何地方都没有暗示其中描述的化合物可能通常在抑制plasmepsin活性的方法中是有效的;或者更具体地说,它们可能在抑制plasmepsin V活性的方法中是有效的。

[0008] 本发明提供了式(I)的化合物或其药学可接受的盐:



[0010] 其中

[0011] Z表示包含环A和环B的稠合双环体系,其中

[0012] 环A是直接连接到上述式(I)中所示的苯环上的不饱和的五元环或六元环;

[0013] 环A含有至少一个氮原子；

[0014] 环B是稠合至环A的不饱和的五元环或六元环；

[0015] 该稠合双环体系Z任选含有一个、两个或三个另外的选自氮、氧和硫的杂原子，其中不超过一个是氧原子或硫原子；以及

[0016] 该稠合双环体系Z任选被一个或多个取代基取代；

[0017] R^1 表示氢；或者 R^1 表示 C_{1-6} 烷基，其任选被羟基取代；以及

[0018] R^2 、 R^3 和 R^4 独立地表示氢或卤素。

[0019] 根据本发明的化合物包括在WO 2008/103351、WO 2006/065277、WO 2005/058311和WO 2006/041404的最宽泛的范围内。然而，在那些出版物中没有具体公开如上定义的式(I)化合物或其药学可接受的盐。

[0020] 本发明还提供了用于治疗的上文所定义的式(I)的化合物或其药学可接受的盐。

[0021] 本发明还提供了用于治疗和/或预防疟疾的上文所定义的式(I)的化合物或其药学可接受的盐。

[0022] 本发明还提供用于治疗和/或预防疟疾的方法，其包括向需要此类治疗的患者施用有效量的如上所定义的式(I)的化合物或其药学可接受的盐。

[0023] 本发明还提供了如上文所定义的式(I)的化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗/或预防疟疾的药物中的用途。

[0024] 当表述上述式(I)的化合物中任何一个基团可任选被取代时，此基团可以是未取代的，或被一个或多个取代基取代。通常，此类基团是未被取代的，或者被一个、两个或者三个取代基、一般被一个或两个取代基取代。

[0025] 用于医药时，式(I)的化合物的盐为药学可接受的盐。然而，其他盐可用于制备用于本发明的化合物或其药学可接受的盐。选择和制备药学可接受的盐所基于的标准原理例如描述于Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002中。

[0026] 可以存在于用于本发明中的化合物上的合适的烷基基团包括直链和支链的 C_{1-6} 烷基基团，例如 C_{1-4} 烷基。典型例子包括甲基和乙基基团，和直链或支链丙基、丁基和戊基基团。特定的烷基基团包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，2,2-二甲基丙基和3-甲基丁基。相应地构成例如“ C_{1-6} 烷氧基”、“ C_{1-6} 烷基硫基”、“ C_{1-6} 烷基磺酰基”和“ C_{1-6} 烷基氨基”的衍生的表述。

[0027] 本文使用的术语“杂芳基”是指包含衍生自单环或多稠合环的至少5个原子的一价芳族基团，其中一个或多个碳原子已被一个或多个选自氧、硫和氮的杂原子替代。合适的杂芳基基团包括咪唑基、苯并咪唑基、二苯并咪唑基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、二苯并噻吩基、吡咯基、吡咯基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[3,4-d]咪唑基、吡唑基、4,5,6,7-四氢吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、咪唑并[2,1-b]噁唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、嘌呤基、咪唑并[1,2-a]咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噁二唑基、噁二唑基、三唑基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]-咪唑基、苯并三唑基、四唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉

基、萘啶基、哒嗪基、噌啉基、酞嗪基、嘧啶基、喹啉基、吡嗪基、喹喔啉基、蝶啶基、三嗪基和色烯基。

[0028] 本文所用的术语“卤素”意指包括氟、氯、溴和碘原子，典型地为氟、氯或溴。

[0029] 本发明化合物的亚氨基-四氢嘧啶酮核中的手性碳原子的绝对立体化学构型如上式(I)所示。通常，根据本发明的化合物为至少51%对映异构体纯(意指其样品包含对映异构体的混合物，其含有51%或更多的式(I)中所述的对映异构体和49%或更少的相反对映体)。通常，根据本发明的化合物至少60%对映体纯。适当地，根据本发明的化合物至少75%对映体纯。合适地，根据本发明的化合物至少80%对映体纯。更合适地，根据本发明的化合物至少85%对映体纯。还更合适地，根据本发明的化合物至少90%对映体纯。甚至更合适地，根据本发明的化合物至少95%对映体纯。优选地，根据本发明的化合物至少99%对映体纯。理想地，根据本发明的化合物至少99.9%对映体纯。

[0030] 当式(I)的化合物具有一个或多个另外的不对称中心时，它们可以相应地作为对映体存在。当本发明中使用的化合物具有一个或多个另外的不对称中心时，它们可以也作为非对映异构体存在。本发明可以理解为延伸至应用所有上述对映体和非对映异构体，和其以任何比例存在的混合物(包括外消旋物)。除非另有说明外，式(I)与下文所述的式预期表示所有单个的立体异构体和其所有可能的混合物。此外，式(I)的化合物可以作为以下形式存在：例如酮($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) \leftrightarrow 烯醇($\text{CH}=\text{CHOH}$)互变异构体或酰胺($\text{NHC}=\text{O}$) \leftrightarrow 羟基亚胺($\text{N}=\text{COH}$)互变异构体或酰亚胺($\text{NHC}=\text{NH}$) \leftrightarrow 氨基亚胺($\text{N}=\text{CNH}_2$)互变异构体。除非另有说明外，式(I)与下文所述的式预期表示所有单个的互变异构体和其所有可能的混合物。另外，在某些情况下，例如其中 R^2 表示氟时，式(I)的化合物可以作为阻转异构体存在。除非另有说明外，式(I)与下文所述的式预期表示所有单个的阻转异构体和其所有可能的混合物。

[0031] 应理解的是，存在于式(I)中或在下文所述的式中的每个单个的原子可以事实上以其自然存在的任何同位素、优选丰度最高的一种或多种同位素的形式存在。所以，例如，存在于式(I)或下文所述式中的每个单个的氢原子可以作为 ^1H 、 ^2H (氘)或 ^3H (氚)原子、优选 ^1H 存在。类似地，例如，存在于式(I)或下文所述式中的每个单个的碳原子可以作为 ^{12}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 原子、优选 ^{12}C 存在。

[0032] 在第一个实施方案中，环A是不饱和五元环。在第二个实施方案中，环A是不饱和六元环。

[0033] 在第一个实施方案中，环B是不饱和五元环。在第二个实施方案中，环B是不饱和六元环。

[0034] 因此，稠合双环体系Z可以典型地包含稠合至五元环的五元环，或稠合至五元环的六元环，或稠合至六元环的六元环，任何这样的环体系可以任选地被一个或多个取代基取代。稠合双环体系Z可以合适地包含稠合至五元环的六元环，或稠合至六元环的六元环，任一这样的环体系可以任选地被一个或多个取代基取代。在第一个实施方案中，稠合双环体系Z包含稠合至五元环的五元环，所述环体系可以任选地被一个或多个取代基取代。在第二个实施方案中，稠合双环体系Z包含稠合至五元环的六元环，所述环体系可以任选地被一个或多个取代基取代。在第三个实施方案中，稠合双环体系Z包含稠合至六元环的六元环，所

述环体系可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0035] 在第一个实施方案中,稠合双环体系Z含有一个氮原子(在环A中)并且不含另外的杂原子。在第二个实施方案中,稠合双环体系Z含有一个氮原子(在环A中)和一个选自氮、氧和硫的另外的杂原子。在第三个实施方案中,稠合双环体系Z含有一个氮原子(在环A中)和两个选自氮、氧和硫的另外的杂原子,其中不超过一个是氧原子或硫原子。在第四个实施方案中,稠合双环体系Z含有一个氮原子(在环A中)和三个选自氮、氧和硫的另外的杂原子,其中不超过一个是氧原子或硫原子。

[0036] 典型地,环A表示吡咯环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、咪唑环、噁二唑环、噻二唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环。另外,环A可以表示咪唑啉环。

[0037] 合适地,环A表示吡咯环、吡唑环、噻唑环、咪唑环或吡啶环。另外,环A可以表示咪唑啉环。

[0038] 典型地,环B表示苯环、呋喃环、噻吩环、吡咯环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、噻唑环、异噻唑环、咪唑环、噁二唑环、噻二唑环、三唑环、吡啶环、哒嗪环、嘧啶环、吡嗪环或三嗪环。

[0039] 合适地,环B表示苯环或吡啶环。

[0040] 稠合双环体系Z的典型取值包括噻吩并[2,3-c]吡唑基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基、嘌呤基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基和蝶啶基,任何这些基团可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0041] 稠合双环体系Z的合适的取值包括吡啶基、吡咯并[1,5-a]吡啶基、吡唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基和喹啉基,所述基团中的任一个可任选地被一个或多个取代基取代。

[0042] Z上任选取代基的典型取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、甲基-吡唑基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基-氨基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基-氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。另外的取值包括氧代和二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})-烷基。进一步的取值包括二氟甲基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基和苄基氨基。

[0043] Z上任选取代基的选择的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基:卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基、甲基吡唑基、氧代、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、苄基氨基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0044] Z上任选取代基的适当的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、氧代、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0045] Z上任选取代基的合适的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0046] Z上具体取代基的典型的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙酰氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基和二甲基氨基磺酰基。另外的取值包括氧代、羟乙基、羟基异丙基和二甲基氨基甲基。进一步的取值包括二氟甲基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基和苄基氨基。

[0047] Z上具体取代基的选择的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基、甲基吡啶基、氧代、羟基、羟甲基、羟乙基、羟基异丙基、甲氧基、二氟甲氧基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、二甲基氨基甲基、苄基氨基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

[0048] Z上具体取代基的适当的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：氟、氯、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲基吡啶基、氧代、羟基、羟甲基、羟乙基、羟基异丙基、甲氧基、甲基磺酰基、二甲基氨基、二甲基氨基甲基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

[0049] Z上具体取代基的合适的取值包括1、2或3个独立地选自以下的取代基：氯、溴、氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟甲基、甲氧基、甲基磺酰基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

[0050] Z的选择的取值包括(氯)(氰基)(甲基)吡啶基、二甲基吡啶并-[1,5-a]吡啶基、氯吡啶基、苯并噻唑基、氯苯并咪唑基、甲基-苯并咪唑基、(氯)(甲基)苯并咪唑基、(溴)(甲基)苯并咪唑基、(氰基)(甲基)苯并咪唑基、(氯)(乙基)苯并咪唑基、(氟)(三氟甲基)-苯并咪唑基、(甲基)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氯)(环丁基)-苯并咪唑基、(氯)(吡咯烷基)苯并咪唑基、(氯)(吗啉基)-苯并咪唑基、(甲基)(甲基吡啶基)苯并咪唑基、(氯)(氧代)苯并咪唑基、(羟基)(甲基)苯并咪唑基、(氯)(羟甲基)苯并咪唑基、(羟甲基)(甲基)苯并咪唑基、(羟乙基)(甲基)苯并咪唑基、(羟基异丙基)(甲基)苯并咪唑基、(甲氧基)(甲基)苯并咪唑基、(甲基)(甲基磺酰基)苯并咪唑基、(氯)(甲基氨基)苯并咪唑基、(氯)(二甲基氨基)苯并咪唑基、(氰基)(二甲基氨基)苯并咪唑基、(二甲基氨基甲基)(甲基)苯并咪唑基、(羧基)(甲基)苯并咪唑基、(二甲基氨基羰基)(甲基)苯并咪唑基、(二甲基氨基磺酰基)(甲基)-苯并咪唑基、(二氯)(甲基)苯并咪唑基、(二氟甲基)(氟)(甲基)-苯并咪唑基、(氟)(甲基)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氯)(甲基)-(三氟甲基)苯并咪唑基、(环丁基)(氟)(三氟甲基)苯并咪唑基、(环丙基)(氟)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氟)(氧代)(三氟甲基)-苯并咪唑基、(氯)(氧代)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氯)(羟基)-(甲基)苯并咪唑基、(氟)(羟基异丙基)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氟)(甲氧基)(三氟甲基)苯并咪唑基、(氯)(甲氧基)(甲基)-苯并咪唑

基、(二氟甲氧基) (氟) (甲基) 苯并咪唑基、(氨基) (氟) - (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氟) (甲基氨基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氟) (二甲基氨基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氯) (氰基) (二甲基-氨基) 苯并咪唑基、(苄基氨基) (氟) (三氟甲基) 苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(甲基) - (甲基吡唑基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并[4,5-b]吡啶基、二甲咪唑并[4,5-b]吡啶基和喹啉基。

[0051] Z的适当的取值包括(氯) (氰基) (甲基) 吡啶基、二甲咪唑并-[1,5-a]吡啶基、氯吡啶基、苯并噻唑基、氯苯并咪唑基、甲基-苯并咪唑基、(氯) (甲基) 苯并咪唑基、(溴) (甲基) 苯并咪唑基、(氰基) (甲基) 苯并咪唑基、(氯) (乙基) 苯并咪唑基、(氟) (三氟甲基) - 苯并咪唑基、(甲基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(甲基) (甲基吡唑基) 苯并咪唑基、(羟基) (甲基) 苯并咪唑基、(氯) (羟甲基) 苯并咪唑基、(羟甲基) (甲基) 苯并咪唑基、(羟乙基) (甲基) 苯并咪唑基、(羟基异丙基) (甲基) 苯并咪唑基、(甲氧基) (甲基) 苯并咪唑基、(甲基) (甲基磺酰基) 苯并咪唑基、(氯) (二甲基氨基) 苯并咪唑基、(二甲基氨基甲基) (甲基) 苯并咪唑基、(羧基) (甲基) 苯并咪唑基、(二甲基氨基羰基) (甲基) 苯并咪唑基、(二甲基氨基磺酰基) (甲基) 苯并咪唑基、(二氯) (甲基) 苯并咪唑基、(氟) (甲基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氯) (甲基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氟) (氧代) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(氯) (羟基) - (甲基) 苯并咪唑基、(氯) (甲氧基) (甲基) - 苯并咪唑基、(氟) (二甲基氨基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(甲基) (甲基吡唑基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并[4,5-b]吡啶基、二甲咪唑并[4,5-b]吡啶基和喹啉基。

[0052] Z的合适的取值包括(氯) (氰基) (甲基) 吡啶基、二甲咪唑并-[1,5-a]吡啶基、氯吡啶基、苯并噻唑基、氯苯并咪唑基、甲基-苯并咪唑基、(氯) (甲基) 苯并咪唑基、(溴) (甲基) 苯并咪唑基、(氰基) (甲基) 苯并咪唑基、(氯) (乙基) 苯并咪唑基、(甲基) (三氟甲基) 苯并咪唑基、(甲基) (甲基吡唑基) 苯并咪唑基、(氯) - (羟基甲基) 苯并咪唑基、(甲氧基) (甲基) 苯并咪唑基、(甲基) - (甲基磺酰基) 苯并咪唑基、(羧基) (甲基) 苯并咪唑基、(二甲基氨基羰基) (甲基) 苯并咪唑基、(二甲基氨基磺酰基) (甲基) 苯并咪唑基、(二氯) (甲基) 苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(甲基) (甲基吡唑基) 咪唑并[1,2-a]吡啶基、(氯) (甲基) 咪唑并-[4,5-b]吡啶基、二甲咪唑并[4,5-b]吡啶基和喹啉基。

[0053] 一般而言, R^1 表示氢或 C_{1-6} 烷基。

[0054] 更具体而言, R^1 表示 C_{1-6} 烷基。

[0055] 适当地, R^1 表示氢或 C_{1-4} 烷基。

[0056] 典型地, R^1 表示 C_{1-4} 烷基。

[0057] 示例性地, R^1 表示氢、 C_{1-6} 烷基或羟基(C_{1-6})烷基。

[0058] 更准确地, R^1 表示氢、 C_{1-4} 烷基或羟基(C_{1-4})烷基。

[0059] 在第一个实施方案中, R^1 表示氢。在第二个实施方案中, R^1 表示 C_{1-6} 烷基, 特别是 C_{1-4} 烷基。在第三个实施方案中, R^1 表示羟基(C_{1-6})烷基, 特别是羟基(C_{1-4})烷基。

[0060] R^1 的示例性的取值包括氢、甲基、乙基和羟乙基。

[0061] R^1 的选择的取值包括氢、甲基、乙基和2-羟乙基。

[0062] R^1 的典型的取值包括氢和甲基。

[0063] R^1 的具体的取值包括甲基、乙基和异丙基。

[0064] 合适地, R^1 表示甲基。

[0065] 在一个实施方案中, R^2 表示氢。在另一实施方案中, R^2 表示卤素,特别是氟或氯。在该实施方案的一个方面, R^2 表示氟。在该实施方案的另一方面, R^2 表示氯。

[0066] R^2 的选择的取值包括氢、氟和氯。

[0067] 合适地, R^2 表示氢或氟。

[0068] 在一个实施方案中, R^3 表示氢。在另一实施方案中, R^3 表示卤素,特别是氟或氯。在该实施方案的一个方面, R^3 表示氟。在该实施方案的另一方面, R^3 表示氯。

[0069] 合适地, R^3 表示氢或氟。

[0070] 在一个实施方案中, R^4 表示氢。在另一实施方案中, R^4 表示卤素,特别是氟或氯。在该实施方案的一个方面, R^4 表示氟。在该实施方案的另一方面, R^4 表示氯。

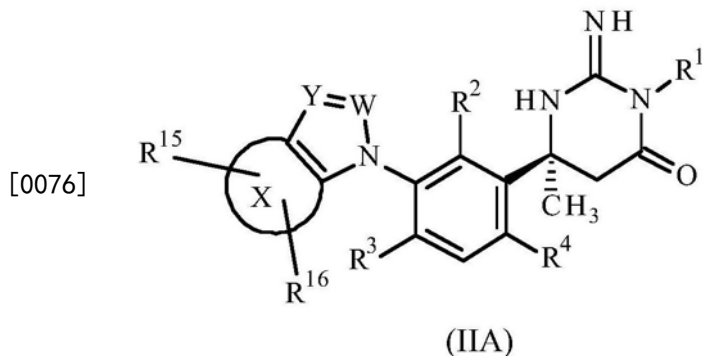
[0071] 合适地, R^4 表示氢或氟。

[0072] 在第一个实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 均表示氢。在第二个实施方案中, R^2 表示卤素,而 R^3 和 R^4 二者表示氢。在第三个实施方案中, R^2 和 R^4 二者表示氢,而 R^3 表示卤素。在第四个实施方案中, R^2 和 R^3 二者表示卤素,而 R^4 表示氢。在第五实施方案中, R^2 和 R^3 二者表示氢,而 R^4 表示卤素。在第六实施方案中, R^2 和 R^4 二者表示卤素,而 R^3 表示氢。在第七实施方案中, R^2 表示氢,而 R^3 和 R^4 二者表示卤素。在第八实施方案中, R^2 、 R^3 和 R^4 均表示卤素。

[0073] 合适地, R^2 表示氢或卤素; R^3 表示氢或卤素; 而 R^4 表示氢。

[0074] 一般而言, R^2 表示氢或卤素; 而 R^3 和 R^4 二者表示氢。

[0075] 根据本发明的化合物的一个亚类由式 (IIA) 的化合物及其药学可接受的盐表示:



[0077] 其中

[0078] 环X表示苯环或吡啶环;

[0079] W表示N或C- R^{13} ;

[0080] Y表示N或C- R^{14} ;

[0081] R^{13} 表示氢、甲基、乙基、环丙基、环丁基、吡咯烷基、吗啉基、羟甲基、羟基异丙基、甲氧基、氨基、甲基氨基、二甲氨基或苄基氨基;

[0082] R^{14} 表示氢、氰基或 C_{1-4} 烷基;

[0083] R^{15} 和 R^{16} 独立地表示氢、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、 C_{2-6} 烷基羰基氨基、 C_{2-6} 烷氧基羰基氨基、 C_{1-6} 烷基磺酰基氨基、甲酰基、 C_{2-6} 烷基羰基、羧基、 C_{2-6} 烷氧基羰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基

氨基磺酰基或二(C₁₋₆)烷基氨基磺酰基;以及

[0084] R¹、R²、R³和R⁴如上所定义。

[0085] 如上所述,环X表示苯环或吡啶环,这意味着封闭整体X的部分环与相邻的五元环的两个碳原子一起表示苯环或吡啶环。在第一个实施方案中,环X表示苯环。在第二个实施方案中,环X表示吡啶环。

[0086] 在第一个实施方案中,W表示N。在第二个实施方案中,W表示C-R¹³。

[0087] 在第一个实施方案中,Y表示N。在第二个实施方案中,Y表示C-R¹⁴。

[0088] 合适地,W表示C-R¹³并且Y表示N;或者W表示C-R¹³并且Y表示C-R¹⁴;或者W表示N并且Y表示C-R¹⁴。

[0089] 在第一个实施方案中,W表示C-R¹³并且Y表示N。在第二个实施方案中,W表示C-R¹³并且Y表示C-R¹⁴。在第三个实施方案中,W表示N并且Y表示C-R¹⁴。

[0090] 一般而言,R¹³表示氢、甲基、乙基、羟甲基或二甲基氨基。

[0091] 更具体地,R¹³表示氢、甲基、乙基或羟甲基。

[0092] 在第一个实施方案中,R¹³表示氢。在第二个实施方案中,R¹³表示甲基。在第三个实施方案中,R¹³表示乙基。在第四个实施方案中,R¹³表示环丙基。在第五实施方案中,R¹³表示环丁基。在第六实施方案中,R¹³表示吡咯烷基,特别是吡咯烷-1-基。在第七实施方案中,R¹³表示吗啉基,特别是吗啉-4-基。在第八实施方案中,R¹³表示羟甲基。在第九实施方案中,R¹³表示羟基异丙基,特别是2-羟基丙-2-基。在第十实施方案中,R¹³表示甲氧基。在第十一实施方案中,R¹³表示氨基。在第十二个实施方案中,R¹³表示甲基氨基。在第十三个实施方案中,R¹³表示二甲氨基。在第十四实施方案中,R¹³表示苄基氨基。

[0093] 在第一个实施方案中,R¹⁴表示氢。在第二个实施方案中,R¹⁴表示氰基。在第三个实施方案中,R¹⁴表示C₁₋₄烷基,特别是甲基。

[0094] 合适地,R¹⁴表示氢或氰基。

[0095] 一般而言,R¹⁵和R¹⁶独立地表示氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基氨基(C₁₋₆)烷基、C₂₋₆烷基羰基氨基、C₂₋₆烷氧基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、甲酰基、C₂₋₆烷基羰基、羧基、C₂₋₆烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、二(C₁₋₆)烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基或二(C₁₋₆)烷基氨基磺酰基。

[0096] 更具体地,R¹⁵和R¹⁶独立地表示氢、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基(C₁₋₆)烷基、C₁₋₆烷氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基亚磺酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、氨基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆)烷基氨基、C₂₋₆烷基羰基氨基、C₂₋₆烷氧基羰基氨基、C₁₋₆烷基磺酰基氨基、甲酰基、C₂₋₆烷基羰基、羧基、C₂₋₆烷氧基羰基、氨基羰基、C₁₋₆烷基氨基羰基、二(C₁₋₆)烷基氨基羰基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基氨基磺酰基或二(C₁₋₆)烷基氨基磺酰基。另外的取值包括二(C₁₋₆)烷基氨基(C₁₋₆)烷基。

[0097] 典型地,R¹⁵和R¹⁶可以独立地表示氢、氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲基磺酰基、氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙酰氨基、甲氧基羰基氨基、甲基磺酰基氨基、甲酰基、乙酰基、羧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基、二甲基氨基

羰基、氨基磺酰基、甲基氨基磺酰基或二甲基氨基磺酰基。另外的取值包括羟乙基、羟基异丙基和二甲基氨基甲基。进一步的取值包括二氟甲基。

[0098] R^{15} 的有利的取值包括氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、二氟甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、二氟甲氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0099] R^{15} 的合适的取值包括氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟基(C_{1-6})烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、二(C_{1-6})烷基氨基(C_{1-6})烷基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0100] R^{15} 的典型的取值包括氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、三氟甲基、甲基吡啶基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、羧基、二(C_{1-6})烷基氨基羰基和二(C_{1-6})烷基氨基磺酰基。

[0101] R^{15} 的具体的取值包括氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟甲基、羟乙基、羟基异丙基、甲氧基、二氟甲氧基、甲基磺酰基、二甲基氨基甲基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

[0102] R^{15} 的具体的取值包括氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、羟基、羟甲基、羟乙基、羟基异丙基、甲氧基、甲基磺酰基、二甲基氨基甲基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

[0103] R^{15} 的选择的取值包括氢、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲基吡啶基、甲氧基、甲基磺酰基、羧基、二甲基氨基羰基和二甲基氨基磺酰基。

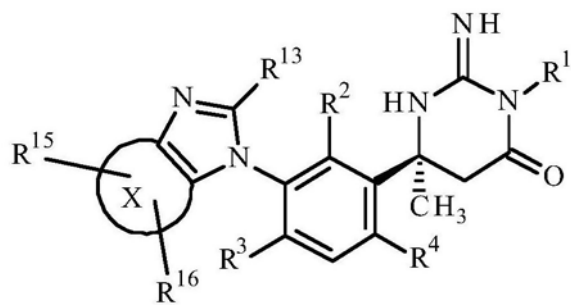
[0104] R^{16} 的典型的取值包括氢和卤素。

[0105] 在第一个实施方案中, R^{16} 表示氢。在第二个实施方案中, R^{16} 表示卤素。在该实施方案的第一方面, R^{16} 表示氟。在该实施方案的第二方面, R^{16} 表示氯。

[0106] R^{16} 的适当的取值包括氢、氟和氯。

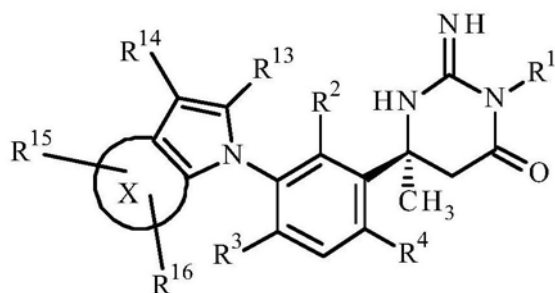
[0107] R^{16} 的合适的取值包括氢和氯。

[0108] 上述式 (IIA) 化合物的特定亚组由式 (IIA-1)、(IIA-2) 和 (IIA-3) 的化合物及其药学可接受的盐表示:

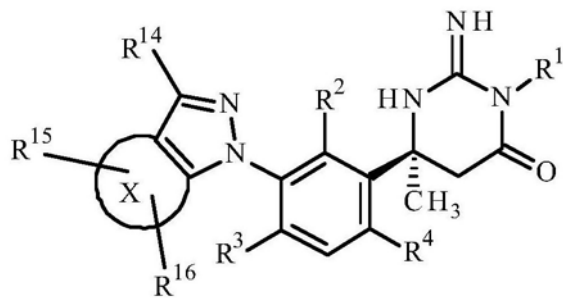


(IIA-1)

[0109]



(IIA-2)

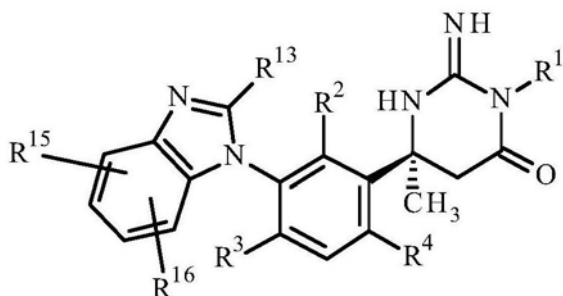


(IIA-3)

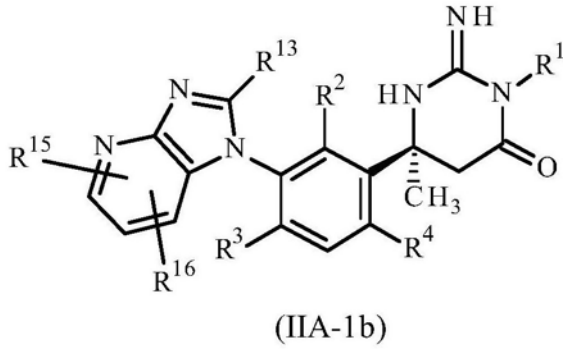
[0110] 其中X、R¹、R²、R³、R⁴、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶如上所定义。

[0111] 上述式 (IIA-1) 化合物的特定亚组包括式 (IIA-1a)、(IIA-1b) 和 (IIA-1c) 的化合物及其药学可接受的盐：

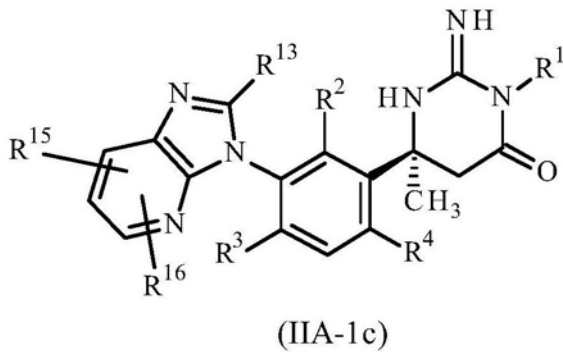
[0112]



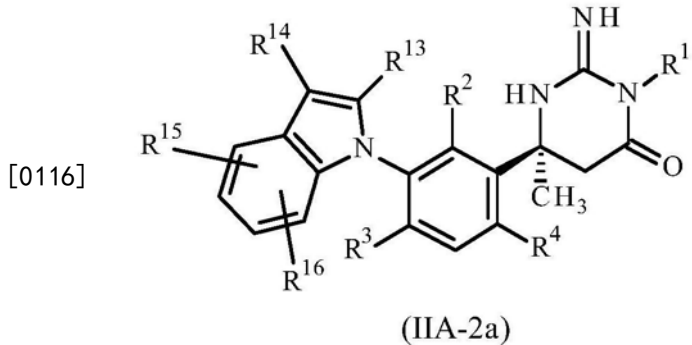
(IIA-1a)



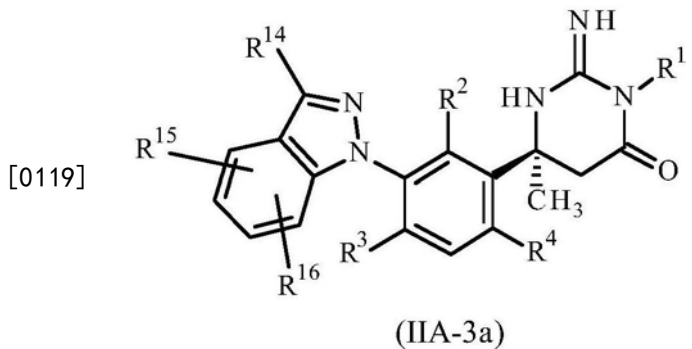
[0113]

[0114] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

[0115] 上述式 (IIA-2) 化合物的特定亚组包括式 (IIA-2a) 的化合物及其药学可接受的盐：

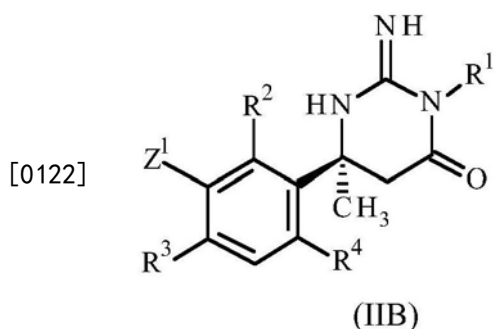
[0117] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

[0118] 上述式 (IIA-3) 化合物的特定亚组包括式 (IIA-3a) 的化合物及其药学可接受的盐：



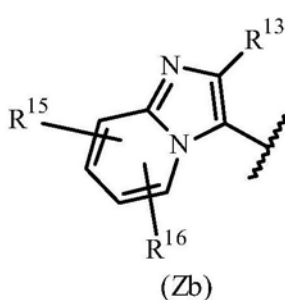
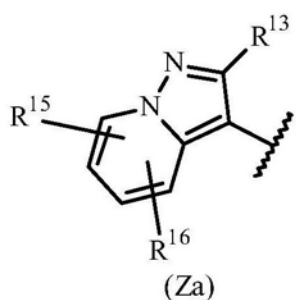
[0120] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

[0121] 根据本发明的化合物的另一亚类由式 (IIB) 的化合物及其药学可接受的盐表示：

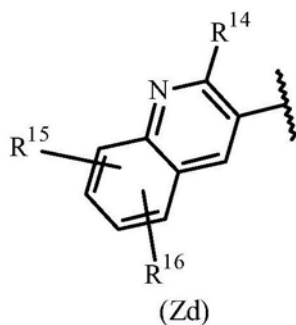
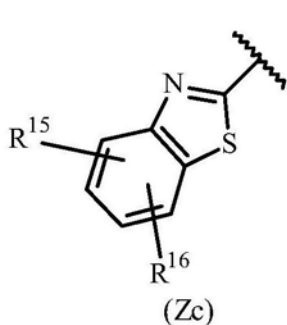


[0123] 其中

[0124] Z^1 表示式 (Za)、(Zb)、(Zc) 或 (Zd) 的基团：



[0125]

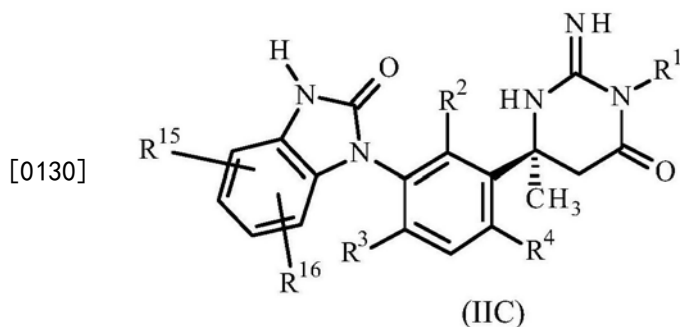


[0126] 其中波浪线表示与该分子其余部分的连接点；以及

[0127] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

[0128] 在第一个实施方案中， Z^1 表示如上所定义的式 (Za) 的基团。在第二个实施方案中， Z^1 表示如上所定义的式 (Zb) 的基团。在第三个实施方案中， Z^1 表示如上所定义的式 (Zc) 的基团。在第四个实施方案中， Z^1 表示如上所定义的式 (Zd) 的基团。

[0129] 根据本发明的化合物的另一亚类由式 (IIC) 的化合物及其药学可接受的盐表示：



[0131] 其中

[0132] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义。

[0133] 根据本发明的具体的新化合物包括在所附的实施例中描述了其制备的每个化合物及其药学可接受的盐。

[0134] 本发明还提供了药物组合物,其包含如上所述的根据本发明的化合物或其药学可接受的盐联合一种或多种药学可接受的载体。

[0135] 根据本发明的药物组合物可采取适合于口服、口腔、肠胃外、鼻、局部、眼、或直肠给药的形式,或适合于吸入或吹入给药的形式。

[0136] 对于口服给药,药物组合物可采取例如片剂,锭剂,或胶囊的形式,这些形式通过常规方法使用以下制备:药学可接受的赋形剂,例如粘合剂(例如预胶化玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素);填充剂(例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙);润滑剂(例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅);崩解剂(例如土豆淀粉或乙醇酸钠);或湿润剂(例如月桂硫酸钠)。片剂可用本领域熟知的方法包衣。用于口服给药的液体制剂可采取例如,溶液、糖浆剂或悬浮剂的形式,或它们可呈现为在应用前用于用水或其它合适的媒介物构造的干燥产物。该液体制剂可通过常规方法使用以下来配制:药学接受的添加剂,例如悬浮剂、乳化剂、非水性媒介物或防腐剂。合适的话,所述制剂也可包括缓冲盐、调味剂、着色剂或甜味剂。

[0137] 用于口服给药的制剂可被合适地配制以提供活性化合物的控制释放。

[0138] 对于含服给药,组合物可采用由常规方式配制的片剂或锭剂形式。

[0139] 式(I)的化合物可被配制用于通过注射例如通过推注或输注的肠胃外给药。用于注射的制剂可呈现为单位剂量形式,例如在玻璃安瓿瓶,或多剂量容器中,例如玻璃小瓶。用于注射的组合物可采取的形式为:例如在油性或水性的媒介物中的悬浮剂,溶液剂或乳剂,可包括例如悬浮剂,稳定剂,防腐剂和/或分散剂的配方剂。或者,活性成分可以为用于在应用之前用合适的媒介物,例如无菌的无热原的水构造的粉末形式。

[0140] 在上述制剂之外,式(I)的化合物也可被配制为储库制剂。该长效制剂可通过植入法或肌肉注射给药。

[0141] 对于鼻给药或通过吸入给药,根据本发明的化合物可方便地以使用合适的推进剂例如二氯二氟甲烷、氟三氯甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适气体或气体混合物的加压包或雾化器的气溶胶喷雾形式递送。

[0142] 如果需要,组合物可呈现于包装或分散器装置中,所述包装或分散器装置可包含一个或多个单位剂量的包含活性成分的形式。该包装或分散器装置可附带有用于给药的说明书。

[0143] 对于局部给药,用于本发明中的化合物可方便地配制为包含悬浮或溶解在一种或

多种药学可接受的载体中的活性成分的合适的软膏剂。特别的载体包括例如矿物油、液体石油、丙二醇、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、乳化蜡和水。或者，用于本发明的化合物可被配制为包含悬浮或溶解在一种或多种药学可接受的载体中的活性成分的合适的洗液。特别的载体包括例如矿物油、失水山梨醇单硬脂酸酯、聚山梨酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、苯甲醇、2-辛基十二烷醇和水。

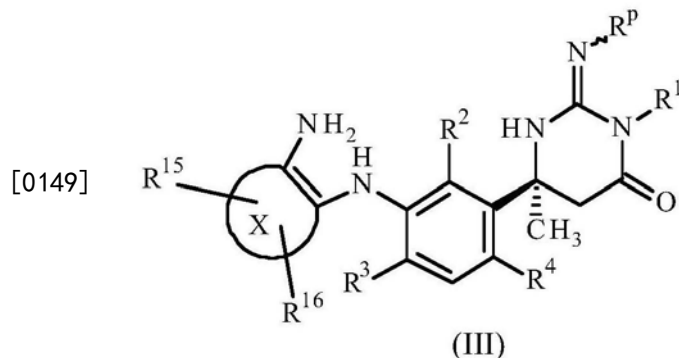
[0144] 对于眼部给药，用于本发明的化合物可被合适地配制备为在等渗的、pH-调节的无菌盐水（含有或无防腐剂，例如杀细菌或杀真菌剂，例如，硝酸苯汞、苯扎氯铵或醋酸氯己定）的微粒化的悬浮液。或者，用于眼科给药的化合物可被制备在例如凡士林油的软膏剂中。

[0145] 对于直肠给药，用于本发明的化合物可被合适地配制为栓剂。这些可通过混合活性成分与合适的、非刺激性的赋形剂（其在室温下为固体但在直肠温度下为液体，所以将在直肠中融化以释放活性成分）。该材料包括例如可可脂、蜂蜡和聚乙二醇类。

[0146] 用于本发明的，被要求用于预防或治疗特定的病症的化合物的量将根据所选的化合物和被治疗的患者的情况而变化。但是，一般地，每日剂量的范围可为：对于口服或口腔给药，约10ng/kg到1000mg/kg，典型为100ng/kg到100mg/kg，例如约0.01mg/kg到40mg/kg体重；对于肠胃外给药，约10ng/kg到50mg/kg体重；且对于鼻给药，或通过吸入或吹入给药，约0.05mg到约1000mg，例如从约0.5mg到约1000mg。

[0147] WO 2008/103351和WO 2006/041404中描述了制备如上定义的式(I)的化合物的一般方法。

[0148] 由上文的式(IIA-1)所表示的根据本发明的化合物可以通过包括将式 R^{13} -CHO的化合物与式(III)的化合物在过渡金属催化剂的存在下反应的方法进行制备：



[0150] 其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{16} 如上所定义，并且 R^p 表示氢或N-保护基团；接着，有必要的话，除去N-保护基团 R^p 。

[0151] 合适地，用于上述反应中的过渡金属催化剂是铜(II)盐，例如乙酸铜(II)。

[0152] 式 R^{13} -CHO的化合物与化合物(III)之间的反应便利地在升高的温度下在合适的溶剂例如 C_{1-4} 烷醇如甲醇或乙醇中完成。

[0153] 在替代方法中，由上文的式(IIA-1)所表示的根据本发明的化合物可以通过包括将式 R^{13} -CO₂H的化合物与如上所定义的式(III)的化合物反应的方法进行制备；接着，有必要的话，除去N-保护基团 R^p 。

[0154] 式 R^{13} -CO₂H的化合物与化合物(III)之间的反应便利地在升高的温度下通过混合反应物完成。

[0155] 在替代方法中,由上文的式 (IIA-1) 所表示的根据本发明的化合物 (其中 R^{13} 表示二甲基氨基) 可以通过包括将 (二氯亚甲基) 二甲基氯化铵 (Vilsmeier试剂) 与如上所定义的式 (III) 的化合物反应的方法进行制备;接着,有必要的話,除去N-保护基团 R^p 。

[0156] Vilsmeier试剂与化合物 (III) 之间的反应便利地在环境温度下在合适的溶剂例如氯化溶剂如二氯甲烷中完成。

[0157] 类似地,由上文的式 (IIA-1) 所表示的根据本发明的化合物 (其中 R^{13} 表示吡咯烷-1-基) 可以通过包括将1-(二氯亚甲基)吡咯烷鎓氯化物与如上所定义的式 (III) 的化合物反应的方法进行制备;接着,有必要的話,除去N-保护基团 R^p 。

[0158] 1-(二氯亚甲基)吡咯烷鎓氯化物与化合物 (III) 之间的反应便利地在环境温度下在合适的溶剂例如氯化溶剂如二氯甲烷中完成。

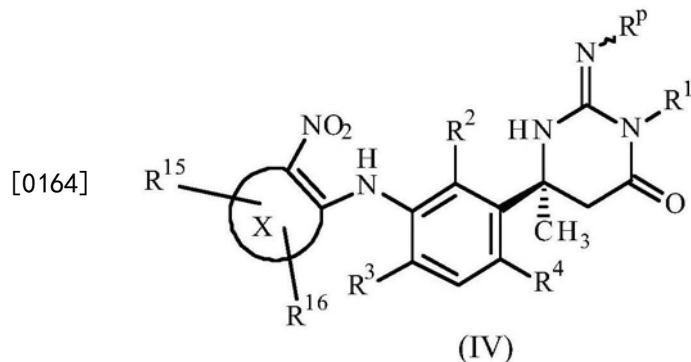
[0159] 在替代方法中,由上文的式 (IIA-1) 所表示的根据本发明的化合物 (其中 R^{13} 表示甲基氨基或苄基氨基) 可以通过包括分别将异硫氰酸甲酯或异硫氰酸苄酯与如上所定义的式 (III) 的化合物反应的方法进行制备;接着,有必要的話,除去N-保护基团 R^p 。

[0160] 异硫氰酸甲酯或异硫氰酸苄酯与化合物 (III) 之间的反应通常在活化剂如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳化二亚胺 (EDCI) 存在下进行。该反应便利地在升高的温度下在合适的溶剂例如四氢呋喃或吡啶中完成。

[0161] 合适地,N-保护基团 R^p 是叔丁氧基羰基 (BOC)。

[0162] 在N-保护基团 R^p 是BOC的情况下,随后除去BOC基团可以适当地通过用酸处理来完成,例如,无机酸如盐酸,或有机酸如三氟乙酸,通常在环境温度下,在合适的溶剂例如氯化溶剂如二氯甲烷,或环醚如1,4-二氧杂环己烷中进行。

[0163] 上述式 (III) 的中间体可以通过用还原剂处理式 (IV) 的化合物来制备:



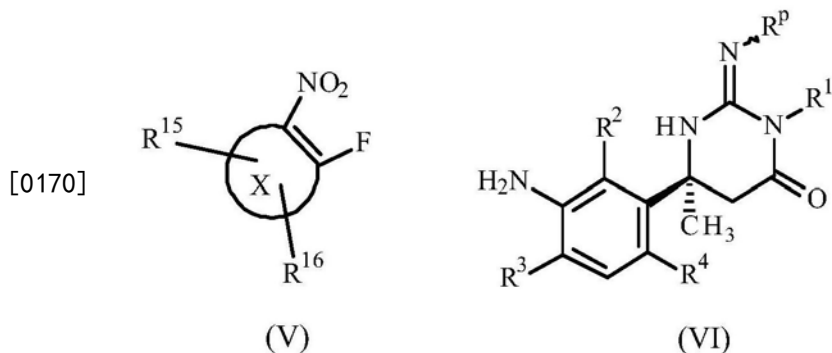
[0165] 其中X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^p 如上所定义。

[0166] 合适地,上述反应中使用的还原剂可以是锌和甲酸铵的混合物,在这种情况下,该反应可以便利地在环境温度下在合适的溶剂如 C_{1-4} 烷醇如甲醇完成。

[0167] 或者,上述反应中使用的还原剂可以是氯化锡 (II),在这种情况下,该反应可以便利地在升高的温度下在合适的溶剂如 C_{1-4} 烷醇如乙醇中完成。

[0168] 或者,式 (IV) 化合物可以通过常规催化氢化来还原,在这种情况下,该反应可以便利地通过在氢化催化剂例如钯炭催化剂的存在下用氢气处理化合物 (IV) 来完成。该反应通常可以在环境温度下在合适的溶剂如 C_{1-4} 烷醇如甲醇进行。

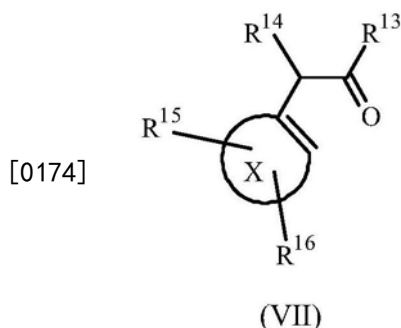
[0169] 上述式 (IV) 的中间体可以通过将式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应来制备:



[0171] 其中X、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁵、R¹⁶和R^p如上所定义。

[0172] 该反应通常在碱如通常为强有机碱如双(三甲基硅烷基)氨基锂或叔丁基锂的存在下完成。该反应可以便利地在合适的溶剂例如环醚如四氢呋喃中进行。

[0173] 如上文式 (IIA-2) 表示的根据本发明的化合物可以通过两步法制备,所述两步法包括: (i) 将如上所定义的式 (VI) 的化合物与式 (VII) 的化合物反应:

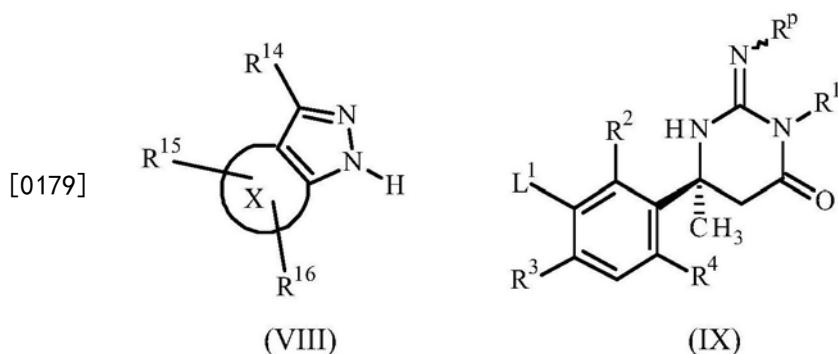


[0175] 其中X、R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶如上定义;并且(ii)用[双(三氟乙酰氧基)碘]苯处理所得材料;接着,有必要的话,除去N-保护基团R^p。

[0176] 步骤(i)便利地在升高的温度下在乙酸中进行。

[0177] 步骤(ii)便利地在合适的溶剂例如氯化溶剂如二氯甲烷中进行。

[0178] 由上文的式 (IIA-3) 所表示的根据本发明的化合物可以通过包括将式 (VIII) 的化合物与式 (IX) 的化合物在过渡金属催化剂的存在下反应的方法进行制备:



[0180] 其中X、R¹、R²、R³、R⁴、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R^p如上所定义,并且L¹表示合适的离去基团;接着,有必要的话,除去N-保护基团R^p。

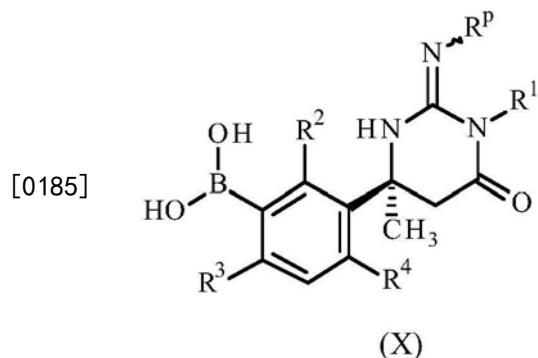
[0181] 离去基团L¹通常是卤素原子,例如溴。

[0182] 合适地,用于上述反应中的过渡金属催化剂是铜(II)盐,例如乙酸铜(II)。

[0183] 该反应便利地在升高的温度下在合适的溶剂中例如偶极非质子溶剂如N,N-二甲

基甲酰胺,通常在吡啶的存在下完成。

[0184] 由上文的式 (IIB) 所表示的根据本发明的化合物可以通过包括将式 Z^1-L^2 的化合物与式 (X) 的化合物在过渡金属催化剂的存在下反应的方法进行制备:



[0186] 其中 Z^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^p 如上所定义,并且 L^2 表示合适的离去基团;接着,有必要的话,除去N-保护基团 R^p 。

[0187] 离去基团 L^2 通常是卤素原子,例如溴。

[0188] 用于式 Z^1-L^2 的化合物与化合物 (X) 之间反应的过渡金属催化剂适宜为含铯催化剂,例如氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]铯(II)。

[0189] 该反应便利地在升高的温度下在合适的溶剂例如 C_{1-4} 烷醇如乙醇中进行,通常在2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯和盐如乙酸钾、碳酸钾、磷酸钾或碳酸钠存在下。

[0190] 上述式 (X) 的中间体可以通过将如上定义的式 (IX) 的化合物与四羟基二硼反应进行制备;在过渡金属催化剂存在下;在与上述式 Z^1-L^2 的化合物和化合物 (X) 的反应类似的条件下。

[0191] 由上文的式 (IIC) 所表示的根据本发明的化合物可以通过包括将如上所定义的式 (III) 的化合物与三光气反应的方法进行制备;接着,有必要的话,除去N-保护基团 R^p 。

[0192] 该反应通常在碱例如有机碱如三甲胺的存在下完成。该反应可以便利地在环境温度下在合适的溶剂例如环醚如四氢呋喃中进行。

[0193] 当式 (V)、(VI)、(VII)、(VIII) 和 (IX) 的起始原料不是市售可得的时候,它们可以通过类似于在所附的实施例中所描述的方法或通过本领域公知的标准方法制备。

[0194] 将要理解的是,在合适的时候,随后将最初由上述方法的任一个获得的任意式 (I) 的化合物通过本领域已知的技术扩展到式 (I) 的另一化合物。

[0195] 举例来说,其中Z被卤素例如溴或氯取代的式 (I) 化合物,可以通过用1-甲基吡啶-4-基硼酸或其与有机二醇例如频哪醇、1,3-丙二醇或新戊二醇形成的环状酯处理而转化成其中Z被1-甲基吡啶-4-基取代的相应化合物。该反应通常在过渡金属催化剂和碱存在下进行,所述催化剂例如含铯催化剂如(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)铯(II)氯化苯乙胺或氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]铯(II),所述碱例如有机碱如叔丁醇钾、乙酸钾或碳酸钾。

[0196] 其中Z被 C_{1-6} 烷氧基例如甲氧基取代的式 (I) 化合物,可以通过用三溴化硼处理而转化成其中Z被羟基取代的相应化合物。

[0197] 其中Z被乙酰基取代的化合物可以通过用卤化甲基镁例如甲基溴化镁处理而转化

成其中Z被2-羟基丙-2-基取代的相应化合物。其中Z被乙酰基取代的化合物可以通过用还原剂如硼氢化钠处理而转化成其中Z被1-羟基乙基取代的相应化合物。

[0198] 其中R¹³表示氢的式 (IIA-1) 化合物可以通过在碱例如如正丁基锂存在下用丙酮处理而转化成相应的其中R¹³表示2-羟基丙-2-基的式 (IIA-1) 化合物。

[0199] 式 (IIC) 的化合物可以通过用三甲基氧鎓四氟硼酸盐处理转化成其中R¹³表示甲氧基的相应的式 (IIA-1a) 化合物。

[0200] 式 (IIC) 化合物可以通过两步方法转化为相应的式 (IIA-1a) 化合物, 其中R¹³表示吡咯烷-1-基或吗啉-4-基, 该方法包括: (i) 用三氯氧磷处理; 和 (ii) 用吡咯烷或吗啉分别处理由此得到的氯衍生物。步骤 (i) 便利地在升高的温度下进行。步骤 (ii) 便利地在高温下在合适的溶剂例如C₁₋₄烷醇如丙-2-醇中进行。

[0201] 式 (IIC) 化合物可以通过两步方法转化为相应的式 (IIA-1a) 化合物, 其中R¹³表示氨基, 该方法包括: (i) 用三氯氧磷处理; 和 (ii) 用氨处理由此得到的氯衍生物。步骤 (i) 便利地在升高的温度下进行。步骤 (ii) 便利地在高温下在合适的溶剂例如C₁₋₄烷醇如甲醇中进行。

[0202] 可以将包含N-(叔丁氧羰基) 部分的式 (I) 的化合物通过用酸, 例如无机酸如盐酸或有机酸如三氟乙酸处理而转化成包含N-H部分的相应化合物。

[0203] 当由用于制备根据本发明的化合物的上述任何方法获得产物的混合物时, 所需要的产物可以在合适的阶段通过常规方法如制备型HPLC; 或利用例如二氧化硅和/或氧化铝联合合适的溶剂体系的柱色谱法而从其中分离。

[0204] 当上述用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物时, 这些异构体可以通过常规技术分离。特别地, 当期望获得式 (I) 的化合物的特定对映异构体时, 这可以通过使用用于拆分对映异构体的任何合适的常规方法, 从对映异构体的相应混合物中产生。因此, 例如, 非对映异构体衍生物例如盐可以通过使式 (I) 的对映异构体混合物例如外消旋物与合适的手性化合物例如手性碱的反应来产生。然后可以使非对映异构体通过任何便利的手段分离, 例如通过结晶, 且在该非对映异构体为盐的情况下通过用酸处理回收该期望的对映异构体。在另一种拆分方法中, 式 (I) 的外消旋物可以使用手性HPLC分离。此外, 如果期望的话, 特定的对映异构体可以通过在上述方法之一中使用合适的手性中间体来获得。或者, 特定的对映异构体可以通过以下来获得: 实施对映异构体特异性酶的生物转化, 例如使用酯酶的酯水解, 然后从未反应的酯对映体纯化仅对映体纯的经水解的酸。当期望获得本发明的特定几何异构体时, 色谱法、重结晶和其它常规分离程序也可被用于中间体或最终产物。

[0205] 在任何上述合成顺序中, 保护任何所关注的分子上的敏感或反应性基团可以是必须的和/或期望的。这可以借助于常规保护基团, 例如在Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie 编著, Plenum Press, 1973 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第三版, 1999 中所述的那些来实现。该保护基团可以在任何合适的随后阶段应用本领域已知的方法除去。

[0206] 以下实施例说明根据本发明的化合物的制备。

[0207] 本发明的化合物是plasmepsin V活性的强效和选择性抑制剂, 以50μM或更低的浓度、一般20μM或更低的浓度、常常5μM或更低的浓度、典型地1μM或更低的浓度、合适地500nM

或更低的浓度、理想地100nM或更低的浓度和优选20nM或更低的浓度抑制恶性疟原虫 plasmepsin V的天冬氨酰蛋白酶活性(IC_{50}) (技术人员将会理解, 较低的 IC_{50} 值表示更具活性的化合物)。对于恶性疟原虫plasmepsin V, 相对于人天冬氨酰蛋白酶(包括BACE), 本发明化合物可具有至少10倍的选择性活性、通常至少20倍的选择性活性, 合适地至少50倍的选择性活性, 理想地至少100倍的选择性活性。

[0208] Plasmepsin V酶测定

[0209] 用于测量测试化合物对plasmepsin V活性的影响的测定是使用已在每个末端用FRET对EDANS/Dabcyl之一标记的肽底物的基于荧光共振能量转移(FRET)。EDANS的激发导致荧光共振能量转移到Dabcyl, 这是一种淬灭剂。通过蛋白酶切割肽会阻止FRET, 从而增加EDANS荧光发射。蛋白酶的抑制导致荧光信号的减少。在下述两种测定中的一种或另一种中测定测试化合物。

[0210] Plasmepsin V测定1

[0211] 在测定缓冲液(50mM柠檬酸钠, pH 6.5, 0.002%吐温20)中将Plasmepsin V酶稀释至12.5nM。将测试化合物在DMSO中3倍系列稀释(10个点滴定), 然后在测定缓冲液中进一步稀释10倍。将Plasmepsin V底物(Anaspec目录号64939)溶解于DMSO至1mM, 然后在测定缓冲液中进一步稀释10倍至100 μ M。将稀释的测试化合物(5 μ L)与plasmepsin V(40 μ L)混合并在加入稀释的plasmepsin V底物(5 μ L)后在室温下孵育30分钟。酶和底物的最终浓度分别为10nM和10 μ M。在2%DMSO中, 测试化合物的最终浓度范围为100,000nM至5nM。使用Analyst HT酶标仪(激发330nm, 发射485nm)测量荧光信号。化合物效应表示为从两者减去最小信号(无酶对照)后产生的最大信号(仅DMSO对照)的%抑制。使用四参数逻辑曲线拟合从%抑制计算 IC_{50} 值。

[0212] Plasmepsin V测定2

[0213] 在测定缓冲液(50mM柠檬酸钠, pH 6.5, 0.002%吐温20)中将Plasmepsin V酶稀释至40nM。将测试化合物在测定缓冲液中2倍系列稀释(15个点滴定)。将Plasmepsin V底物(Anaspec目录号64939)溶解于DMSO至1mM, 然后在测定缓冲液中进一步稀释25倍至40 μ M。将稀释的测试化合物(12.5 μ L)与plasmepsin V(6.25 μ L)混合并在加入稀释的plasmepsin V底物(6.25 μ L)后在室温下孵育30分钟。酶和底物的最终浓度分别为10nM和10 μ M。在1%DMSO中, 测试化合物的最终浓度范围为5 μ M至30 μ M。使用SpectraMax Paradigm酶标仪(激发360nm, 发射465nm)测量荧光信号。使用四参数逻辑曲线拟合, 使用测试化合物的样品的荧光强度来计算 IC_{50} 值。

[0214] 当在如上所述的plasmepsin V酶测定(测定1或测定2)中测试时, 发现所附的实施例的化合物全部显示出50 μ M或更好的 IC_{50} 值。

[0215] 因此, 当在plasmepsin V测定中进行测试时, 所附实施例的化合物的 IC_{50} 值一般在约0.01nM至约50 μ M的范围内, 常常在约0.01nM至约20 μ M的范围内, 典型地在约0.01nM至约5 μ M的范围内, 合适地在约0.01nM至约1 μ M的范围, 适当地在约0.01nM至约500nM的范围, 理想地在约0.01nM至约100nM的范围, 并且优选在约0.01nM至约25nM的范围。

实施例

[0216] 缩写

- [0217] DCM:二氯甲烷 EtOAc:乙酸乙酯
- [0218] DMSO:二甲亚砜 THF:四氢呋喃
- [0219] MeOH:甲醇 DMF:N,N-二甲基甲酰胺
- [0220] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺 EtOH:乙醇
- [0221] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺 TFA:三氟乙酸
- [0222] LiHMDS:双(三甲基硅烷基)氨基锂 HOBT:1-羟基苯并三唑
- [0223] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
- [0224] Pd(PPh₃)Cl₂:二氯双(三苯基膦)钯(II)
- [0225] Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
- [0226] PIFA:[双(三氟乙酰氧基)碘]苯
- [0227] XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
- [0228] XPhos Pd G2:氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)
- [0229] h:小时 M:质量
- [0230] DAD:二极管阵列检测器
- [0231] HPLC:高效液相色谱
- [0232] LCMS:液相色谱-质谱
- [0233] ES+:电喷雾正离子化
- [0234] 命名法
- [0235] 借助ACD/Name Batch(Network),版本命名化合物。
- [0236] 分析条件
- [0237] 使用下文的方法1、方法2或方法3确定所有实施例的LCMS数据。
- [0238] 所有需要它的化合物的制备型HPLC使用下文的方法4或方法5进行。
- [0239] 方法1
- [0240] Waters Acquity-QDa
- [0241] SQD质谱仪-ESI源
- [0242] 毛细管电压 0.80kV
- [0243] 采样锥电压 30V
- [0244] 源温度 120°C
- [0245] 去溶剂化温度 600°C
- [0246] 质量范围 120-800
- [0247] 采样频率 5Hz
- [0248] 柱 Phenomenex Kinetex EVO 1.7μm 2.1x 50mm
- [0249] 进样体积 1-5μL
- [0250] UV数据 210至400nm
- [0251] 样品温度 环境温度
- [0252] 柱温 40°C
- [0253] 流速 1mL/分钟
- [0254] 溶剂A 10mM甲酸铵+0.1%氨

[0255] 溶剂B 95%乙腈+5%水+0.1%氨

[0256] 梯度:

时间 %A %B

0.0095 5

0.1095 5

[0257] **1.105 95**

1.355 95

1.4095 5

1.60结束

[0258] 方法2

[0259] 柱:Phenomenex Luna C18 (2) 5 μ m 150x 4.6mm

[0260] 流速 1.5mL/分钟

[0261] 温度 环境温度

[0262] 进样体积 20 μ L

[0263] 检测:

[0264] MS-ESI+m/z 150至800

[0265] UV-DAD 220-400nm

[0266] 溶剂A 20mM碳酸氢铵水溶液(新鲜制备并且未调整)

[0267] 溶剂B 乙腈

[0268] 梯度曲线:

时间 溶剂 B (%)

0 10 1.5

0.2 10

[0269] **9.0 99**

11.0 99

11.1 10

11.95 10

[0270] **12.0 10**

[0271] 用起始条件进行2分钟的预处理运行以重新平衡柱。

[0272] 方法3

[0273] 柱:Waters X Bridge C18, 2.1x 30mm, 2.5 μ m

[0274] 进样体积 5.0 μ L

[0275] 流速 1.00mL/分钟

[0276] 检测:

- [0277] MS-ESI+m/z 150至800
- [0278] UV-DAD 220-400nm
- [0279] 溶剂A 5mM甲酸铵水溶液+0.1%氨
- [0280] 溶剂B 乙腈+5%溶剂A+0.1%氨
- [0281] 梯度程序:
- [0282] 4.0分钟内5%B至95%B;持续至5.00分钟;
- [0283] 在5.10分钟时B的浓度是5%:保持至多6.5分钟
- [0284] 方法4
- [0285] 系统:Waters Fractionlynx系统,配有2545泵,2998PDA,2767级分收集器和 Waters 3100MS
- [0286] 柱:Waters XSelect CSH Prep C18,5 μ M,19x 100mm
- [0287] 流速 19mL/分钟(+1mL/分钟乙腈ACD)
- [0288] 柱温 环境温度
- [0289] 溶剂A 10mM碳酸氢铵水溶液+0.1%甲酸
- [0290] 溶剂B 乙腈+0.1%甲酸
- [0291] 梯度:

	时间(min)	%A	%B
	0	90	10
[0292]	2.3	90	10
	11	70	30
	11.55	95	
	13	5	95
[0293]	13.290	10	

- [0294] 方法5
- [0295] 系统:Shimadzu LC-8A
- [0296] 柱:YMC ODS 500x 30mm,10 μ m
- [0297] 流速 35mL/分钟
- [0298] 溶剂A 0.1%甲酸水溶液
- [0299] 溶剂B 0.1%甲酸乙腈溶液

	时间(min)	%B
	0.01	10
	2	10
	15	40
[0300]	20	90
	20.10	100
	25	100
	25.10	10
	30	10

[0301] 中间体1

[0302] (NE)-2-甲基-N-[1-(3-硝基苯基)亚乙基]丙烷-2-亚磺酰胺

[0303] (R)-(+) -2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (95.4g, 787mmol), 1-(3-硝基苯基)-乙酮 (130g, 787mmol) 和钛(IV)酸乙酯 (359g, 1.57mol) 溶于THF (1.70L) 在80°C搅拌16小时。加入盐水 (1.5L), 并将混合物在25°C下搅拌30分钟, 然后过滤。将滤饼用乙酸乙酯 (3×1L) 洗涤, 将滤液用盐水 (500mL) 洗涤, 然后用Na₂SO₄干燥。浓缩有机层。将残余物用1:1叔丁基甲基醚:石油醚 (1L) 处理并过滤。将滤饼在45°C下干燥, 得到标题化合物 (120g, 63%), 为黄色固体。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 8.68 (s, 1H), 8.33 (dd, J 8.2, 1.4Hz, 1H), 8.20 (d, J 7.8Hz, 1H), 7.63 (t, J 7.8Hz, 1H), 2.77-2.89 (m, 3H), 1.34 (s, 9H)。

[0304] 中间体2

[0305] (NE)-N-[1-(3-氨基苯基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0306] 向雷尼镍 (20.1g, 234mmol) 的MeOH (1.0L) 溶液中加入中间体1 (100g, 372mmol)。将混合物在25°C下在H₂ (15psi) 下搅拌24小时, 然后过滤。浓缩滤液, 得到标题化合物 (88g, 粗品), 为黄色油状物, 其未经进一步纯化即使用。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 7.15-7.24 (m, 1H), 6.79 (d, J 7.2Hz, 1H), 3.80 (br s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

[0307] 中间体3

[0308] N-(3-{(E)-N-[(R)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基碳酰亚氨基}苯基)氨基甲酸苄酯

[0309] 在0°C向中间体2 (100g, 419mmol) 的THF (1.0L) 溶液中加入DIPEA (108g, 839mmol) 和氯甲酸苄酯 (107g, 629mmol)。将混合物在25°C下搅拌16小时。加入水 (1L), 并将混合物用乙酸乙酯 (3×1L) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法 (5:1石油醚:乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的标题化合物 (116g, 74%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 7.89 (br s, 1H), 7.51-7.65 (m, 2H), 7.30-7.45 (m, 6H), 6.90-7.02 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。

[0310] 中间体4

[0311] (3S)-3-[3-(苄氧基羰基氨基)苯基]-3-{[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基}-丁酸甲酯

[0312] 将Zn (181g, 2.78mol) 和CuCl (27.5g, 277mmol) 的无水THF混合物 (1.0L) 加热回流 (70°C) 0.5小时。滴加2-溴乙酸甲酯 (85.0g, 555mmol) 的无水THF溶液 (400mL) 以保持轻微回

流(70℃)。将该混合物冷却至0℃,然后在0℃下一次加入中间体3(103g,277mmol)的无水THF溶液(400mL)。将混合物在25℃搅拌5.5小时。加入水(2L),然后过滤混合物,将滤饼用乙酸乙酯(2×1L)洗涤。将滤液用乙酸乙酯(3×1L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(1:1石油醚:乙酸乙酯R_f0.1)纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物(100g,80%)。δ_H(400MHz,CDCl₃)7.53(br s,1H),7.18-7.41(m,7H),6.96-7.06(m,1H),6.20(s,1H),5.17(s,2H),3.58(s,3H),3.00-3.24(m,2H),1.80(s,3H),1.36(s,9H)。

[0313] 中间体5

[0314] (3S)-3-氨基-3-[3-(苄氧基羰基氨基)苯基]丁酸甲酯

[0315] 在0℃向中间体4(150g,335mmol)的MeOH(1.3L)溶液中加入HCl的MeOH溶液(4.5M,223.93mL)。将混合物在25℃搅拌0.5小时,然后浓缩。用饱和Na₂CO₃水溶液(1.5L)和乙酸乙酯(1.5L)淬灭残余物,然后用乙酸乙酯(3×1L)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到呈黄色油状的标题化合物(60g,52%)。δ_H(400MHz,CDCl₃)7.47(br s,1H),7.29-7.41(m,6H),7.21-7.27(m,1H),7.02-7.12(m,2H),5.17(s,2H),3.54(s,3H),2.77-2.93(m,4H),1.53(s,3H)。

[0316] 中间体6

[0317] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(苄氧基羰基氨基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0318] 在25℃向中间体5(180g,525mmol)和N-(甲基氨基硫代甲酰基)氨基甲酸叔丁酯(100g,525mmol)的DMF(2.20L)溶液中加入EDCI(120g,630mmol)和DIPEA(81.5g,630mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。加入水(2.5L),将混合物用乙酸乙酯(3×1.5L)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过柱色谱(3:1→0:1石油醚:乙酸乙酯R_f0.43)纯化残余物,得到呈白色固体的标题化合物(118g,48%)。δ_H(400MHz,CDCl₃)10.29(s,1H),7.25-7.41(m,7H),6.98(d,J 7.2Hz,1H),6.75(s,1H),5.18(s,2H),3.12-3.21(m,4H),2.81-2.88(m,1H),1.64(s,3H),1.54(s,9H)。

[0319] 中间体7

[0320] (NE)-N-[4-(3-氨基苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0321] 在25℃向中间体6(59.0g,126mmol)的MeOH(1.20L)溶液中加入Pd/C(12.00g)。在H₂、15psi下,将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物通过硅藻土过滤并用MeOH(1L)洗涤,然后浓缩滤液。将残余物用石油醚/乙酸乙酯(1:1,300mL)的混合物处理,过滤混合物。将滤饼在45℃下真空干燥,得到标题化合物(27.5g,65%),为白色固体。δ_H(400MHz,CDCl₃)10.27(br s,1H),7.13(t,J 7.8Hz,1H),6.66(d,J 7.8Hz,1H),6.54-6.61(m,2H),3.72(br s,2H),3.21(s,3H),3.17(d,J 16.0Hz,1H),2.83(d,J 16.0Hz,1H),1.63(s,3H),1.55(s,9H)。MS(ES+)333MH⁺。

[0322] 中间体8

[0323] (NE)-N-[1-(3-溴苯基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0324] 向1-(3-溴苯基)乙酮(400g,2.01mol)的THF(2.0L)的溶液中加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(267.9g,2.21mmol)和钛酸四乙酯(2300g,10.1mol)。将反应混合物在80℃

下搅拌22小时,然后倒入盐水(4L)中并过滤。将滤饼用EtOAc(4×500mL)洗涤。将滤液合并,用盐水(2×600mL)洗涤并用Na₂SO₄干燥,然后过滤并浓缩,得到标题化合物(548g),其未经进一步纯化而使用。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 7.99(br s,1H),7.78(d,J 7.6Hz,1H),7.60(d,J 7.6Hz,1H),7.30(t,J 8.0Hz,1H),2.73(s,3H),1.31(s,9H)。

[0325] 中间体9

[0326] (3S)-3-(3-溴苯基)-3-{[(R)-叔丁基亚磺酰基]氨基}丁酸乙酯

[0327] 在N₂气流下加热Zn(802.6g,12.3mol)和CuCl(260.4g,2.6mol)。加入无水THF(4.3L),并将该悬浮液在80℃下搅拌2小时。滴加2-溴乙酸甲酯(732.1g,4.38mol)的无水THF(0.5L)溶液以保持温和回流。将该混合物冷却至0℃。一次加入中间体8(530g,1.75mol)的无水THF(0.5L)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时,然后在EtOAc(2.4L)和柠檬酸水溶液(480g,在3L水中)之间分配。将水层用EtOAc(2.4L)洗涤。将合并的有机级分用水(2.4L)、饱和NaHCO₃水溶液(2.4L)和盐水(2.4L)洗涤。浓缩有机层,得到标题化合物(900g),其未经进一步纯化即使用。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 7.52(br s,1H),7.39-7.41(d,J 8.0Hz,1H),7.30(d,J 7.6Hz,1H),7.22(d,J 8.0Hz,1H),6.20(s,1H),4.03-4.14(m,2H),3.25(d,J 16.8Hz,1H),3.08(d,J 16.4Hz,1H),1.83(s,4H),1.40(s,9H),1.18(t,J 7.2Hz,3H)。

[0328] 中间体10

[0329] (3S)-3-氨基-3-(3-溴苯基)丁酸乙酯

[0330] 向中间体9(900.0g,2.3mmol)的EtOAc溶液(900mL)加入HCl/EtOAc(1M,2700mL)。将反应混合物在10℃下搅拌1.5小时,然后在水(1.7L)和石油醚(1.7L)之间分配。弃去有机层。将水相用Na₂CO₃水溶液(4M)碱化至pH8,然后用乙酸乙酯(2×1.7L)萃取。浓缩有机层,得到为棕色油状的标题化合物(270.0g,68%)。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 7.66(s,1H),7.41(d,J 8.0Hz,1H),7.35(d,J 10.0Hz,1H),7.20(t,J 7.6Hz,1H),4.00-4.08(m,2H),2.82(d,J 15.2Hz,1H),2.68(d,J 15.2Hz,1H),2.04(br s,2H),1.50(s,3H),1.14(t,J 7.6Hz,3H)。

[0331] 中间体11

[0332] (NE)-N-[(4S)-4-(3-溴苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0333] 在室温下将中间体10(130g,450mmol)、N-(甲基氨基硫代甲酰基)氨基甲酸叔丁酯(99.4g,520mmol)、EDCI(95.8g,500mmol)和DIPEA(234.8g,1820mmol)在无水DMF(1.3L)中搅拌23小时。将反应混合物倒入水(2.6L)中,然后用乙酸乙酯(2×2.6L)萃取。将有机层用柠檬酸水溶液(2.6L)和盐水(2×1.3L)洗涤,然后浓缩。将所得黄色油状物与石油醚和乙酸乙酯(5:1,300mL)一起研磨,然后将固体过滤并干燥,得到标题化合物(104g,58%),为淡黄色固体。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 10.35(m,1H),7.44-7.46(m,2H),7.24-7.26(m,2H),3.22(s,3H),3.18(d,J 16.4Hz,1H),2.80(d,J 16.4Hz,1H),1.67(s,3H),1.57(s,9H)。

[0334] 中间体12(一般方法1a)

[0335] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[(4-氰基-2-硝基苯基)氨基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代四氢嘧啶-2(1H)-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0336] 在-78℃向中间体7(0.20g,0.60mmol)的THF溶液(15mL)加入LiHMDS(1.80mL,1.80mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌15分钟,然后在-78℃下滴加4-氟-3-硝基苯甲腈

(0.10g, 0.60mmol) 的 THF 溶液 (5mL)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液 (50mL) 淬灭, 并用 EtOAc (100mL) 萃取。将有机层分离, 用 H_2O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅 100-200 目, 40% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (0.18g, 64%)。LCMS (方法 3, ES+) 479 MH^+ , 3.41 分钟。

[0337] 中间体 13 (一般方法 1b)

[0338] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[(2-氨基-4-氰基苯基) 氨基] 苯基]-1,4-二甲基-6-氧代四氢嘧啶-2(1H)-亚基] 氨基甲酸叔丁酯

[0339] 向中间体 12 (0.18g, 0.37mmol) 的 MeOH 溶液 (6mL) 加入甲酸铵 (0.05g, 0.75mmol) 和 Zn 粉 (0.05g, 0.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后通过硅藻土过滤并用 EtOAc (2×50mL) 洗涤。将有机层用 H_2O (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅 100-200 目, 60% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (0.14g, 83%)。LCMS (方法 3, ES+) 449 MH^+ , 3.17 分钟。

[0340] 中间体 14 (一般方法 1c)

[0341] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(5-氰基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 苯基]-1,4-二甲基-6-氧代四氢嘧啶-2(1H)-亚基} 氨基甲酸叔丁酯

[0342] 向中间体 13 (0.14g, 0.31mmol) 的 EtOH (10mL) 溶液加入在乙醇 (10mL) 中的乙酸铜 (II) (0.11g, 0.62mmol) 和乙醛 (0.8mL)。将反应混合物在 90°C 加热 3 小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于 H_2O (80mL) 并用 EtOAc (80mL) 萃取。将有机层分离, 用 H_2O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅 100-200 目, 90% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈棕色固体的标题化合物 (0.10g, 71%)。LCMS (方法 3, ES+) 373 $[\text{M}+1-\text{Boc}]^+$, 3.04 分钟。

[0343] 中间体 15

[0344] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基) 苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基} 氨基甲酸叔丁酯

[0345] 根据一般方法 1a 从中间体 7 和 4-氯-2-氟-1-硝基苯制备。

[0346] 中间体 16

[0347] (6S)-6-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基) 苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0348] 将二氯化锡 (II) 二水合物 (3.90g, 17mmol) 加入到中间体 15 (1.7g, 3.5mmol) 的乙醇溶液 (68mL)。将反应混合物加热至 50°C 并在此温度下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后真空浓缩。将残余物用 DCM (100mL) 稀释并用 2M NaOH 水溶液 (100mL) 洗涤。使用相分离器柱分离有机层。减压除去溶剂, 得到标题化合物 (1.0g), 为深色油状物。

[0349] 中间体 17

[0350] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[(5-氯-2-硝基吡啶-3-基) 氨基] 苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基] 氨基甲酸叔丁酯

[0351] 根据一般方法 1a 从中间体 7 和 5-氯-3-氟-2-硝基吡啶苯制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 10.29 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 7.81 (d, J 2.1Hz, 1H), 7.48 (d, J 2.1Hz, 1H), 7.43 (t, J 8.2Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 3H), 3.18 (d, J 16.1Hz, 1H), 2.89 (d, J 16.1Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0352] 中间体18(一般方法2)

[0353] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[(2-氨基-5-氯吡啶-3-基)氨基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0354] 将二氯化锡(II)二水合物(1.43g, 6.34mmol)加入到中间体17(620mg, 1.26mmol)的乙醇溶液(25mL)。将反应混合物加热至50℃并搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温,然后真空浓缩。将残余物用DCM稀释并用2M NaOH水溶液洗涤,然后通过分相器柱并蒸发,得到标题化合物(358mg),其不经进一步纯化即使用。

[0355] 中间体19

[0356] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-溴-2-硝基苯胺基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0357] 根据一般方法1a从中间体7和5-溴-1-氟-2-硝基苯制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 10.40 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.37 (d, J 2.4Hz, 1H), 7.50 (dd, J 9.2, 2.4Hz, 1H), 7.44 (t, J 7.9Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.12 (d, J 9.2Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.93 (d, J 16.1Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[0358] 中间体20

[0359] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-溴苯胺基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0360] 使用一般方法2从中间体19制备。

[0361] 中间体21

[0362] 3-溴-2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶

[0363] 向2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶(0.80g, 5.47mmol)的DCM溶液(20mL)加入NBS(1.07g, 6.02mmol)。将反应混合物在40℃加热3小时,然后用 H_2O (100mL)稀释并用DCM(2×100mL)萃取。将有机层分离,用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅100-200目, 20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.65g, 53%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 6.53 (d, J 6.8Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.19 (d, J 6.8Hz, 1H)。

[0364] 中间体22

[0365] 3-溴-6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶

[0366] 将NBS(1.1g, 6.0mmol)加入到6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶(1g, 6.0mmol)的DCM溶液(25mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时。向所得黄色溶液中加入另外的NBS(1.1g, 6.0mmol), 剧烈搅拌该悬浮液。1小时后,将反应混合物用饱和 Na_2CO_3 溶液洗涤并用 Na_2SO_4 干燥,然后减压浓缩。通过二氧化硅色谱法(梯度, 0-60%己烷/EtOAc)纯化得到的黑色固体,得到标题化合物(970mg, 65%),为白色固体。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 2.50 (s, 3H), 7.23 (dd, J 9.5, 2.0Hz, 1H), 7.55 (dd, J, 9.5, 1.0Hz, 1H), 8.13 (dd, J 2.0, 1.0Hz, 1H)。

[0367] 中间体23

[0368] 3-氟-N,N-二甲基-2-硝基苯甲酰胺

[0369] 在0℃向3-氟-2-硝基苯甲酸(0.28g, 1.51mmol)的DCM(10mL)溶液中加入EDCI(0.29g, 1.51mmol)和HOBT(0.20g, 1.51mmol)。在0℃加入二甲基氯化铵(0.12g, 1.51mmol)和三乙胺(0.20mL, 1.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用 H_2O (100mL)稀释并

用DCM (2×50mL) 萃取。将有机层分离,然后用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅100-200目,70% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物,得到呈黄色固体的标题化合物 (0.25g,80%)。δ_H (400MHz,DMSO-d₆) 2.90 (s,3H),2.99 (s,3H),7.42 (d,J 7.3Hz,1H),7.64-7.71 (m,1H),7.77-7.83 (m,1H)。LCMS (方法3,ES+) 212.90MH⁺,2.37分钟。

[0370] 中间体24

[0371] 2-氟-N,N-二甲基-3-硝基苯甲酰胺

[0372] 在0℃向2-氟-3-硝基苯甲酸 (0.21g,1.13mmol) 的DCM溶液 (12mL) 加入EDCI (0.21g,1.13mmol) 和HOBT (0.15g,1.13mmol)。在0℃加入二甲基氯化铵 (0.09g,1.13mmol) 和三乙胺 (0.16mL,1.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后用DCM (100mL) 稀释。将有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅100-200目,60%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物,得到呈无色液体的标题化合物 (0.18g,77%)。δ_H (400MHz,CDCl₃) 2.98 (s,3H),3.18 (s,3H),7.36-7.43 (m,1H),7.68-7.74 (m,1H),8.09-8.17 (m,1H)。

[0373] 中间体25

[0374] 4-氟-N,N-二甲基-3-硝基苯甲酰胺

[0375] 在0℃向4-氟-3-硝基苯甲酸 (0.24g,1.29mmol) 的DCM溶液 (16mL) 加入EDCI (0.24g,1.29mmol) 和HOBT (0.17g,1.29mmol)。在0℃加入二甲基氯化铵 (0.10g,1.29mmol) 和三乙胺 (0.18mL,1.29mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用H₂O (100mL) 淬灭并用DCM (100mL) 萃取。将有机层用H₂O (100mL)、盐水 (100mL) 和饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 洗涤。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅100-200目,60% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物,得到呈浅黄色固体的标题化合物 (0.16g,60%)。δ_H (400MHz,CDCl₃) 3.05 (s,3H),3.15 (s,3H),7.37 (dd,J 10.3,8.8Hz,1H),7.76 (m,1H),8.17 (dd,J 6.8,1.9Hz,1H)。

[0376] 中间体26

[0377] 1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮

[0378] 在10-30℃、N₂下将Pd (dppf) Cl₂ (0.13kg,0.19mol) 加入到1-溴-2-氟-3-硝基苯 (0.827kg,3.6mol) 和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡 (1.36kg,3.6mol) 的1,4-二氧杂环己烷 (8.27kg) 溶液中。在N₂下将溶液加热至85-95℃并将温度在85-95℃保持4小时。将混合物冷却至10-30℃,然后加入乙酸乙酯 (8.27L) 和饱和KF水溶液 (4L)。将混合物搅拌1小时,然后将溶液通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯 (2L) 洗涤。将有机层分离并用无水Na₂SO₄干燥,然后浓缩。将得到的粗物质与两个相似批料合并,然后用THF (12.5L) 和2N HCl (12.5L) 处理。将该混合物在10-25℃下搅拌3小时,然后用乙酸乙酯 (3×20L) 萃取。将有机相分离,并用饱和NaHCO₃水溶液 (10L) 和盐水 (10L) 洗涤,然后将溶剂浓缩。通过色谱法 (二氧化硅,100-200目,4%EtOAc的石油醚溶液) 纯化粗制残余物,得到标题化合物 (1.70kg,82%)。δ_H (400MHz,CDCl₃) 8.21-8.13 (m,2H),7.42-7.38 (m,1H),2.71-2.69 (d,J 5.2Hz,3H)。

[0379] 中间体27

[0380] (R)-(NE)-2-甲基-N-[1-(2-氟-3-硝基苯基)亚乙基]丙烷-2-亚磺酰胺

[0381] 在60-70℃下在THF (5L) 中将(R)-(+) -2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (400g,3.28mmol)、

中间体26 (500g, 2.73mmol) 和钛(IV)酸乙酯(1.55kg, 5.45mol) 搅拌16小时。加入盐水(1.5L), 并将混合物在25℃下搅拌30分钟, 然后过滤。将滤饼用乙酸乙酯(3×15L) 洗涤, 然后滤液用盐水(500mL) 洗涤并用Na₂SO₄干燥。浓缩有机层。通过硅胶色谱法(20:1石油醚:乙酸乙酯) 纯化粗品残余物, 得到标题化合物(1.2kg, 51%)。δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 8.24-8.20(m, 1H), 8.01-7.94(m, 1H), 7.52-7.48(m, 1H), 2.68(d, J 1.2Hz, 3H), 1.19(s, 9H)。

[0382] 中间体28

[0383] (R) - (NE) -N - [1 - (3 - 氨基 - 2 - 氟苯基) 亚乙基] - 2 - 甲基丙烷 - 2 - 亚磺酰胺

[0384] 向雷尼镍(200g, 2.38mol) 的MeOH(8.0L) 溶液中加入中间体27(850g, 2.97mol)。将混合物在30-40℃下在H₂(15psi) 下搅拌36小时。过滤混合物并用MeOH(500mL) 洗涤。浓缩滤液, 得到标题化合物(720g, 粗品), 其未经进一步纯化即使用。δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 6.94-6.85(m, 2H), 6.73-6.70(m, 1H), 5.32(s, 2H), 2.64(s, 3H), 1.37(s, 9H)。

[0385] 中间体29

[0386] N - (3 - { (E) - N - [(R) - 叔丁基亚磺酰基] - C - 甲基碳酰亚氨基} - 2 - 氟苯基) 氨基甲酸苄酯

[0387] 在0℃向中间体28(720g, 2.81mol) 的THF(7.00L) 溶液中加入DIPEA(730g, 5.62mol) 和氯甲酸苄酯(718g, 4.22mol)。将混合物在25℃下搅拌10小时。加入水(5L) 并将混合物用乙酸乙酯(3×6L) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(10:1石油醚:乙酸乙酯) 纯化残余物, 得到标题化合物(860g, 61%)。δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 9.62(s, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.43-7.37(m, 6H), 7.35-7.24(m, 1H), 5.16(s, 2H), 2.67(s, 3H), 1.20(s, 9H)。

[0388] 中间体30

[0389] (3S) - 3 - [3 - (苄氧基羰基氨基) - 2 - 氟苯基] - 3 - {[(R) - 叔丁基亚磺酰基] 氨基} 丁酸甲酯

[0390] 将Zn(293g, 4.48mol) 和CuCl(63.4g, 64mmol) 在无水THF(2.50L) 中的混合物加热回流(70℃) 1小时。在60-70℃下加入2-溴乙酸甲酯(190.0g, 198mmol) 和中间体29(250g, 64mmol), 并将混合物在60-70℃下搅拌直至TLC显示大部分起始材料已经被消耗。在20-30℃将乙酸乙酯(1.25L) 和柠檬酸(1.0kg) 的水(2.5L) 溶液加入到反应混合物中。将两层分离并将水层用乙酸乙酯(3×2.5L) 萃取。将合并的有机层用水(1.0L)、饱和NaHCO₃水溶液(2.0L) 和盐水(2.0L) 洗涤。真空浓缩有机层, 得到标题化合物(910g, 粗品), 为棕色油状物, 其未经进一步纯化即使用。δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 9.38(s, 1H), 7.60(d, J 6Hz, 1H), 7.39-7.33(m, 5H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.17-7.07(m, 1H), 5.11(s, 2H), 3.43(s, 3H), 3.11-3.02(m, 2H), 1.73(s, 3H), 1.12(s, 9H) (NH信号缺失)。

[0391] 中间体31

[0392] (3S) - 3 - 氨基 - 3 - [3 - (苄氧基羰基氨基) - 2 - 氟苯基] 丁酸甲酯

[0393] 在-40℃至-30℃下, 将HCl(282g, 7.7mol) 加入到乙酸乙酯(1.8L) 中。在0-30℃将另一等分试样的乙酸乙酯(1.8L) 加入到该溶液中, 接着在10-30℃搅拌下加入中间体30(900g, 1.94mol)。将混合物在25℃搅拌3小时, 然后浓缩。用饱和Na₂CO₃水溶液(1.5L) 和乙酸乙酯(2×1.5L) 淬灭残余物。合并水层并调节至pH9-10, 然后用乙酸乙酯(4×3.6L) 萃取。将合并的有机相浓缩。通过色谱法(二氧化硅, 100-200目, 0-30%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)

纯化粗制残余物,得到标题化合物(260g,37%)。 δ_{H} (400MHz,DMSO- d_6) 9.35(s,1H),7.53(s,1H),7.42-7.33(m,6H),7.10-7.06(m,1H),5.14(s,2H),3.44(s,3H),2.90(d,J 15.2Hz,1H),2.73(d,J 14.8Hz,1H),1.42(s,3H)(由于重叠, NH_2 信号缺失)。

[0394] 中间体32

[0395] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(苄氧基羰基氨基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0396] 在0℃向N-(甲基氨基硫代甲酰基)氨基甲酸叔丁酯(3.91g,20.8mmol)的DMF溶液(70mL)加入中间体31(7.50g,20.8mmol)和EDCI(4.77g,24.9mmol),接着加入DIPEA(5.50mL,31.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌20小时,然后用冰冷的 H_2O (100mL)稀释并用EtOAc(3×250mL)萃取。将有机层分离,用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,25%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈白色固体的标题化合物(8.00g,79%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.56(s,9H),1.74(s,3H),2.87(d,J 16.4Hz,1H),3.19(s,3H),3.40(d,J 16.4Hz,1H),5.23(s,2H),6.82-6.86(m,1H),6.98(br s,1H),7.10(t,J 8.40Hz,1H),7.33-7.41(m,5H),8.10(br s,1H),10.34(s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 485.00MH⁺,3.52分钟。

[0397] 中间体33

[0398] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2-氟苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0399] 在0℃向中间体32(8.00g,16.5mmol)的MeOH溶液(300mL)中加入Pd/C(4.00g)。在氢气压下将反应混合物在室温下搅拌3小时。将混合物通过硅藻土垫过滤并用MeOH(50mL)洗涤,然后真空浓缩滤液。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈白色固体的标题化合物(5.00g,86%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.55(s,9H),1.75(s,3H),2.85(d,J 16.0Hz,1H),3.20(s,3H),3.42(d,J 16.0Hz,1H),3.78(br s,2H),6.50(t,J 7.60Hz,1H),6.74(t,J 8.40Hz,1H),6.87(t,J 8.00Hz,1H),10.29(br s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 351MH⁺,2.97分钟。

[0400] 中间体34

[0401] 1-溴-2,4-二氟-3-硝基苯

[0402] 向1,3-二氟-2-硝基苯(10.0g,62.8mmol)的 H_2SO_4 溶液(80mL)中加入NBS(13.4g,75.4mmol)。将反应混合物在80℃加热16小时,然后冷却至0℃,倒入冰冷的 H_2O (100mL)并用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机层分离,用饱和 NaHCO_3 水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,2%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈黄色液体的标题化合物(11.8g,79%)。 δ_{H} (400MHz,DMSO- d_6) 7.53(t,J 10.0Hz,1H),8.13-8.19(m,1H)。

[0403] 中间体35

[0404] 1-(2,4-二氟-3-硝基苯基)乙酮

[0405] 向中间体34(7.00g,29.5mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)-锡(10.6g,29.5mmol)在1,4-二氧杂环己烷(42mL)中的溶液中加入Pd(PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (1.07g,1.471mmol)。将反应混合物用氩气吹扫10分钟,然后在90℃下加热5小时。将反应混合物冷却至室温,然后用饱和KF水溶液(300mL)和EtOAc(200mL)稀释。将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用通过硅藻

土垫过滤。将滤液用EtOAc (300mL)、H₂O (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将所得的粗制黄色油 (9.40g) 溶于THF (30mL) 中并加入2N HCl (20mL)。将反应混合物在室温搅拌3小时, 然后用H₂O (200mL) 稀释并用EtOAc (2×200mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 20%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色液体的标题化合物 (6.00g, 73%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 2.67 (s, 3H), 7.20 (t, J10.0Hz, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H)。

[0406] 中间体36

[0407] (NE)-N-[1-(2,4-二氟-3-硝基苯基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0408] 向中间体35 (9.00g, 44.7mmol) 和 (R)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (5.41g, 44.7mmol) 的无水THF溶液 (120mL) 中加入钛 (IV) 酸乙酯 (20.4g, 89.5mmol)。将反应混合物在80℃下加热16小时, 然后用盐水 (300mL) 淬灭并搅拌30分钟。过滤混合物并用EtOAc (300mL) 洗涤。将有机层分离, 用H₂O (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 40%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色液体的标题化合物 (11.0g, 81%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.31 (s, 9H), 2.79 (s, 3H), 7.16 (t, J 8.80Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H)。

[0409] 中间体37

[0410] (NE)-N-[1-(3-氨基-2,4-二氟苯基)亚乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0411] 在0℃向中间体36 (11.0g, 36.1mmol) 的MeOH溶液 (150mL) 中加入雷尼镍 (3.07g, 36.1mmol)。在氢气压下将反应混合物在室温下搅拌16h, 然后通过硅藻土过滤并用MeOH (100mL) 洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色液体的标题化合物 (8.00g, 81%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.28 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 3.83 (br s, 2H), 6.84 (t, J 9.20Hz, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 275MH⁺, 2.65分钟。

[0412] 中间体38

[0413] N-(3-{(E)-N-[(R)-叔丁基亚磺酰基]-C-甲基碳酰亚氨基}-2,6-二氟苯基)氨基甲酸苄酯

[0414] 在0℃向中间体37 (8.00g, 29.1mmol) 的THF溶液 (50mL) 中加入DIPEA (10.3mL, 58.3mmol) 和氯甲酸苄酯 (7.40g, 43.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时, 然后用H₂O (200mL) 淬灭并用EtOAc (2×300mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 40%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色液体的标题化合物 (7.50g, 63%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.30 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 7.00 (t, J 9.60Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H), 7.57-7.63 (m, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 409MH⁺, 3.13分钟。

[0415] 中间体39

[0416] (3S)-3-[3-(苄氧基羰基氨基)-2,4-二氟苯基]-3-(叔丁基亚磺酰基-氨基)丁酸甲酯

[0417] 将CuCl (0.63g, 6.36mmol) 和Zn (2.07g, 31.8mmol) 在THF (20mL) 中的悬浮液在80℃加热30分钟。在70℃下滴加2-溴乙酸甲酯 (1.06mL, 9.54mmol) 的THF溶液 (5mL), 并将反应混

合物在50℃加热40分钟。在0℃添加中间体38 (1.30g, 3.18mmol) 的THF溶液 (5mL)。将反应混合物在室温下搅拌6h, 然后通过硅藻土过滤并用EtOAc (100mL) 洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 60%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈无色半固体的标题化合物 (1.10g, 72%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.33 (s, 9H), 1.91 (s, 3H), 3.03 (d, J 16.8Hz, 1H), 3.31 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.31 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.98 (t, J 8.80Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 6H)。LCMS (方法3, ES+) 483MH⁺, 3.03分钟。

[0418] 中间体40

[0419] (3S)-3-氨基-3-[3-(苄氧基羰基氨基)-2,4-二氟苯基]丁酸甲酯

[0420] 在0℃向中间体39 (1.10g, 2.28mmol) 的MeOH (15mL) 溶液中加入4M HCl的1,4-二氧杂环己烷 (2.30mL) 溶液。将反应混合物在室温加热2小时, 然后真空浓缩。将粗残余物用乙醚 (2×25mL) 洗涤并真空干燥, 得到标题化合物 (0.98g, 粗品), 为黄色粘稠油状物, 其不经进一步纯化即可使用。LCMS (方法3, ES+) 379MH⁺, 2.08分钟。

[0421] 中间体41

[0422] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(苄氧基羰基氨基)-2,4-二氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0423] 在0℃向中间体40 (0.98g, 2.59mmol) 和N-(甲基-氨基硫代甲酰基)氨基甲酸叔丁酯 (0.49g, 2.59mmol) 的DMF溶液 (10mL) 中加入EDCI (0.73g, 3.88mmol) 和DIPEA (1.14mL, 6.47mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时, 然后用H₂O (120mL) 稀释并用EtOAc (2×80mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 25%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.50g, 38%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.52 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.88 (d, J 16.8Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.39 (d, J 16.0Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.93 (t, J 8.80Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 5H), 10.32 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 503MH⁺, 3.37分钟。

[0424] 中间体42

[0425] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2,4-二氟苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0426] 在0℃向中间体41 (0.50g, 0.99mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中加入Pd/C (0.2g)。在氢气压力下将反应混合物在室温下搅拌8h, 然后通过硅藻土过滤并用MeOH (50mL) 洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 30%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.30g, 82%)。δ_H (400MHz, CDCl₃) 1.56 (s, 9H), 1.74 (s, 3H), 2.86 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.40 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.77 (t, J 9.20Hz, 1H), 10.29 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 369.00MH⁺, 2.92分钟。

[0427] 中间体43

[0428] N-[(4-甲氧基苯基) 甲基氨基硫代甲酰基]氨基甲酸叔丁酯

[0429] 在0℃向搅拌的NaH (1.64g, 68.3mmol) 的THF (50mL) 悬浮液中加入氨基甲酸叔丁酯 (4.00g, 34.1mmol)。将反应混合物在0℃搅拌15分钟。在0℃滴加1-(异硫氰酰甲基)-4-甲氧基苯 (4.28g, 23.9mmol) 的THF (20mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌14小时, 然后用冷H₂O (160mL) 淬灭并用EtOAc (3×150mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (300mL) 和盐水 (300mL) 洗

涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(3.45g,34%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.47(s,9H),3.81(s,3H),4.78(d,J 4.80Hz,2H),6.90(d,J 8.40Hz,2H),7.30(d,J 8.40Hz,2H),7.91(s,1H),9.88(s,1H)。

[0430] 中间体44

[0431] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(苄氧基羰基氨基)-2-氟苯基]-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0432] 向中间体43(3.40g,11.4mmol)的DMF(40mL)溶液中加入中间体31(4.13g,11.4mmol)和EDCI(2.63g,13.7mmol),接着加入DIPEA(3.04mL,17.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用 H_2O (300mL)淬灭并用EtOAc($2 \times 200\text{mL}$)萃取。将有机层分离,用 H_2O (300mL)和盐水(300mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(5.00g,74%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.55(s,9H),1.71(s,3H),2.87(d,J 16.0Hz,1H),3.37(d,J 15.6Hz,1H),3.76(s,3H),4.95-5.07(m,2H),5.23(s,2H),6.67-6.70(m,3H),6.91-6.95(m,2H),7.08(d,J 8.80Hz,2H),7.35-7.52(m,5H),8.08(br s,1H),10.26(s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 591 MH^+ ,3.77分钟。

[0433] 中间体45

[0434] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2-氟苯基)-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0435] 在 0°C 向中间体44(5.00g,8.47mmol)在MeOH(45mL)中的溶液中加入Pd/C(2.00g)。在氢气压下将反应混合物在室温下搅拌24h,然后通过硅藻土过滤并用MeOH(100mL)洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(1.90g,67%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.49(s,9H),1.78(s,3H),2.83(d,J 16.0Hz,1H),3.33(d,J 16.4Hz,1H),3.81(br s,2H),6.57(t,J 6.80Hz,1H),6.74-6.78(m,1H),6.90(t,J 8.00Hz,1H),8.20(br s,1H),9.78(br s,1H)。

[0436] 中间体46

[0437] 4-氟-3-硝基苯甲酸

[0438] 在密封管中将搅拌的4-氟-3-硝基苯甲腈(1.00g,6.02mmol)在70% H_2SO_4 (12mL)中的溶液在 120°C 下加热8小时。将反应混合物倒入冰冷的 H_2O (100mL)中并用EtOAc($2 \times 100\text{mL}$)萃取。将有机层用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后分离,用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过用DCM:己烷(1:10,100mL)通过结晶纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.58g,52%)。 δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.64-7.74(m,1H),8.24-8.36(m,1H),8.53-8.60(m,1H),13.77(br s,1H)。

[0439] 中间体47

[0440] 4-氟-3-硝基苄醇

[0441] 在 0°C 向中间体46(1.00g,5.40mmol)的THF溶液(10mL)中加入 NaBH_4 (0.24g,5.94mmol)的THF(10mL)悬浮液。将反应混合物在室温搅拌1小时。在 0°C 加入三氟化硼二乙醚(0.84g,5.94mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用盐水(100mL)淬灭并用EtOAc($2 \times 100\text{mL}$)萃取。将有机层分离,用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水

Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈无色液体的标题化合物(0.80g,87%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 4.78 (d, J 3.34Hz, 2H), 7.24-7.34 (m, 1H), 7.61-7.71 (m, 1H), 8.09 (d, J 6.68Hz, 1H) (OH信号缺失)。

[0442] 中间体48

[0443] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(羟甲基)-2-硝基苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0444] 使用一般方法1a从中间体47和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.88-2.94 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.65 (d, J 5.25Hz, 2H), 7.15 (d, J 7.63Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.37-7.49 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.36 (br s, 1H) (OH信号缺失)。LCMS(方法3, ES+) 483.85 MH^+ , 3.23分钟。

[0445] 中间体49(一般方法5)

[0446] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-氨基-4-(羟甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0447] 在0℃向中间体48(0.60g, 1.24mmol)的MeOH(15mL)溶液中加入Pd/C(0.30g)。在氢气压力下将反应混合物在室温下搅拌2h,然后通过硅藻土垫过滤并用MeOH(50mL)洗涤并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,80%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.21g, 37%)。LCMS(方法3, ES+) 453.90 MH^+ , 2.87分钟。

[0448] 中间体50

[0449] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(羟甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0450] 使用一般方法1c从中间体49制备。LCMS(方法3, ES+) 478.00 MH^+ , 2.73分钟。

[0451] 中间体51

[0452] 1-(4-氟-3-硝基苯基)乙酮

[0453] 在-15℃向搅拌的1-(4-氟苯基)乙酮(1.10g, 7.97mmol)的浓 H_2SO_4 (5mL)溶液滴加浓 H_2SO_4 (2mL)和浓 HNO_3 (1.50mL)的混合物。将反应混合物在-15℃搅拌80分钟,然后倒入冰冷的 H_2O (120mL)中并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层用 H_2O (100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后分离,用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(0.80g, 55%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 2.64 (s, 3H), 7.39 (t, J 9.30Hz, 1H), 8.20-8.26 (m, 1H), 8.57-8.66 (m, 1H)。

[0454] 中间体52

[0455] 1-(4-氟-3-硝基苯基)乙-1-醇

[0456] 在0℃向中间体51(0.40g, 2.18mmol)的MeOH(15mL)溶液中加入 NaBH_4 (0.23g, 6.55mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后用冰冷的 H_2O (100mL)淬灭并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层分离,用饱和 NaHCO_3 水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,40%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈无色液体的标题化合物(0.32g, 79%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.53 (d, J 6.68Hz, 3H), 4.98 (d, J 3.81Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 1H), 7.60-7.69 (m, 1H), 8.08 (d, J 6.68Hz, 1H)。

[0457] 中间体53

[0458] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[4-(1-羟乙基)-2-硝基苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0459] 使用一般方法1a从中间体52和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.51 (s, 3H), 1.51-1.55 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 4.82-4.88 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.36-7.53 (m, 2H), 8.21 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 10.28-10.40 (m, 1H)。

[0460] 中间体54

[0461] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-氨基-4-(1-羟乙基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0462] 使用一般方法5从中间体53制备。LCMS (方法3, ES+) 468.00MH⁺, 2.91分钟。

[0463] 中间体55

[0464] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-羟乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0465] 使用一般方法1c从中间体54制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.52 (s, 9H), 1.57 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.96 (d, J 15.74Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 5.05 (m, 1H), 7.09 (d, J 8.11Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.46 (d, J 7.63Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 10.44 (br s, 1H) (2H合并到溶剂峰)。

[0466] 中间体56

[0467] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(4-乙酰基-2-硝基苯胺基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0468] 使用一般方法1a从中间体51和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.52 (s, 9H), 1.58 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.93 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 7.17 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.46 (d, J 7.83Hz, 1H), 8.01 (d, J 8.31Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 396.00 [M+H-BOC], 3.41分钟。

[0469] 中间体57

[0470] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(4-乙酰基-2-氨基苯胺基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0471] 使用一般方法1b从中间体56制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.55 (s, 9H), 1.67 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.88 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.18 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 6.85-6.92 (m, 2H), 7.17 (d, J 8.31Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 7.42 (d, J 8.31Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 10.32 (br s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 465.95MH⁺, 3.12分钟。

[0472] 中间体58

[0473] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(5-乙酰基-2-甲基苯并咪唑-1-基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0474] 使用一般方法1c从中间体57制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.26 (s, 9H), 1.51 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.97 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 7.35 (br s, 2H), 7.51 (d, J 7.83Hz, 1H), 7.65 (d, J 7.34Hz, 1H), 7.92 (d, J 7.34Hz, 1H), 10.44 (br s, 1H) (2H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3, ES+) 489.85MH⁺, 3.01分钟。

[0475] 中间体59

[0476] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0477] 在-78℃向中间体58 (0.18g, 0.36mmol) 的无水THF溶液 (10mL) 中加入溴化甲基镁 (0.61mL, 1.84mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌2小时。用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 淬灭反应混合物并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, EtOAc) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.04g, 22%)。LCMS (方法3, ES+) 506.00MH⁺, 2.89分钟。

[0478] 中间体60

[0479] (NE)-N-[(4S)-4-{3-(4-羟基-2-硝基苯胺基)苯基}-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0480] 使用一般方法1a从4-氟-3-硝基苯酚和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 1.70 (s, 3H), 2.92 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.21 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.39 (t, J 7.83Hz, 1H), 7.67 (d, J 2.93Hz, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.35 (br s, 1H) (OH信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 470.00MH⁺, 3.01分钟。

[0481] 中间体61

[0482] (NE)-N-[(4S)-4-{3-(2-氨基-4-羟基苯胺基)苯基}-1,4-二甲基-6-氧代-六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0483] 使用一般方法5从中间体60制备。LCMS (方法3, ES+) 440.00MH⁺, 2.82分钟。

[0484] 中间体62

[0485] (NE)-N-[(4S)-4-{3-(5-羟基-2-甲基苯并咪唑-1-基)苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0486] 使用一般方法1c从中间体61制备。LCMS (方法3, ES+) 464.05MH⁺, 2.81分钟。

[0487] 中间体63

[0488] 1-氯-3-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯

[0489] 在0℃向浓H₂SO₄ (3mL) 和浓HNO₃ (3mL) 的溶液中加入1-氯-3-氟-2-(三氟甲基)苯 (1.00g, 5.05mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰冷的H₂O (50mL) 中并用EtOAc (2×50mL) 萃取。将有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后分离, 用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 20%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色液体的标题化合物和2-氯-4-氟-1-硝基-3-(三氟甲基)苯 (1.00g, 82%) 的混合物。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃, 异构体的混合物) 7.21-7.40 (m, 1H), 7.51 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.95 (d, J 3.42Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H)。

[0490] 中间体64

[0491] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-氯-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0492] 使用一般方法1a从中间体63和中间体7制备。LCMS (方法3, ES+) 556.00MH⁺, 3.61分钟。

[0493] 中间体65

[0494] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-

氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0495] 使用一般方法1b从中间体64制备。LCMS (方法3,ES+) 526.00MH⁺, 3.52分钟。

[0496] 中间体66

[0497] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0498] 使用一般方法1c从中间体65制备。LCMS (方法3,ES+) 550.00MH⁺, 3.52分钟。

[0499] 中间体67

[0500] (NE)-N-[(4S)-1,4-二甲基-4-{3-[2-硝基-5-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0501] 使用一般方法1a从2-氟-1-硝基-4-(三氟甲基)苯和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 1.71 (s, 3H), 2.93 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 7.04 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 8.35 (d, J 8.80Hz, 1H), 9.51 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 522.00MH⁺, 3.79分钟。

[0502] 中间体68

[0503] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-氨基-5-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0504] 使用一般方法1b从中间体67制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.57 (s, 9H), 1.65 (s, 3H), 2.82-2.92 (m, 1H), 3.16 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 4.08 (br s, 2H), 5.31 (br s, 1H), 6.56-6.67 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.04-7.22 (m, 2H), 7.35 (br s, 1H), 10.27 (br s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 492.00MH⁺, 3.51分钟。

[0505] 中间体69

[0506] (NE)-N-[(4S)-1,4-二甲基-4-{3-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0507] 使用一般方法1c从中间体68制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.50 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.96 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 7.29-7.38 (m, 3H), 7.53 (t, J 6.85Hz, 2H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.82 (d, J 8.31Hz, 1H), 10.43 (br s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 516.00MH⁺, 3.38分钟。

[0508] 中间体70

[0509] 4-{3-[(2E,4S)-2-叔丁氧羰基亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]-苯胺基}-3-硝基苯甲酸

[0510] 使用一般方法1a从中间体46和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 1H), 7.14 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.92 (dd, J 9.05, 1.71Hz, 1H), 8.63 (d, J 1.96Hz, 1H), 9.81 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 13.05 (br s, 1H) (1H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3,ES+) 398.00[M+H-BOC]⁺, 1.91分钟。

[0511] 中间体71

[0512] 3-氨基-4-{3-[(2E,4S)-2-叔丁氧羰基亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯胺基}苯甲酸

[0513] 使用一般方法5从中间体70制备。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.40 (s, 9H), 1.59 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 4.97 (br s, 2H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.96-7.14 (m, 3H), 7.24 (t, J 7.83Hz, 1H), 7.33 (d, J 1.96Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 12.27 (br s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 368.00 [M+H-BOC]⁺, 1.75分钟。

[0514] 中间体72

[0515] 1-{3-[(2E, 4S)-2-叔丁氧羰基亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基] 苯基}-2-甲基苯并咪唑-5-甲酸

[0516] 使用一般方法1c从中间体71制备。LCMS (方法3, ES+) 492.00MH⁺, 1.72分钟。

[0517] 中间体73

[0518] 2-氟-3-硝基苯甲酸

[0519] 将搅拌的2-氟-3-硝基苯甲腈 (0.60g, 3.61mmol) 在70% H₂SO₄ (15mL) 的溶液在120℃下加热12小时。将反应混合物倒入冰冷的H₂O (100mL) 中并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将有机层用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 60% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.55g, 82%)。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 7.53 (t, J 8.07Hz, 1H), 8.21 (t, J 6.85Hz, 1H), 8.34 (t, J 7.34Hz, 1H), 13.85 (br s, 1H)。

[0520] 中间体74

[0521] 2-氟-N,N-二甲基-3-硝基苯甲酰胺

[0522] 在0℃向中间体73 (0.55g, 2.97mmol) 的DCM (12mL) 溶液中加入EDCI (0.56g, 2.97mmol) 和HOBT (0.40g, 2.97mmol)。在0℃加入二甲胺 (0.24g, 2.97mmol) 和三乙胺 (0.45mL, 3.26mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时, 然后用H₂O (100mL) 淬灭并用DCM (2×100mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 70% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.53g, 84%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 2.97 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 7.38 (t, J 7.83Hz, 1H), 7.69 (t, J 6.11Hz, 1H), 8.10 (t, J 7.58Hz, 1H)。

[0523] 中间体75

[0524] 1-(2-氟-3-硝基苯基)-N,N-二甲基甲胺

[0525] 向中间体74 (0.30g, 1.41mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入硼烷THF络合物 (4.24mL, 4.24mmol)。将反应混合物在60℃加热6小时, 然后用H₂O (50mL) 淬灭并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 40% EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈无色液体的标题化合物 (0.20g, 73%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 2.63 (s, 6H), 4.10 (s, 2H), 7.37 (t, J 7.58Hz, 1H), 7.79-7.89 (m, 1H), 8.12 (t, J 7.34Hz, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 199.00MH⁺, 2.88分钟。

[0526] 中间体76

[0527] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(二甲基氨基甲基)-6-硝基苯胺基] 苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基] 氨基甲酸叔丁酯

[0528] 使用一般方法1a从中间体75和中间体7制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.54 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.74-2.87 (m, 1H), 3.08 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.86 (s, 2H),

6.57 (br s, 1H), 6.68 (d, J 7.83Hz, 1H), 6.88 (d, J 7.34Hz, 1H), 7.68 (d, J 7.34Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 8.05 (d, J 7.83Hz, 1H), 10.23 (br s, 1H) (1H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3, ES+) 511.00MH⁺, 3.36分钟。

[0529] 中间体77

[0530] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-氨基-6-(二甲基氨基甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0531] 使用一般方法5从中间体76制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.54 (s, 9H), 1.62 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.82 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 6.51-6.60 (m, 3H), 6.68 (d, J 6.85Hz, 1H), 6.75 (d, J 7.83Hz, 1H), 6.95 (t, J 7.09Hz, 1H), 7.15 (t, J 7.09Hz, 1H), 10.23 (br s, 1H) (由于重叠, NH缺失)。LCMS (方法3, ES+) 481.00MH⁺, 3.61分钟。

[0532] 中间体78

[0533] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(二甲基氨基甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0534] 使用一般方法1c从中间体77制备。LCMS (方法3, ES+) 505.00MH⁺, 3.15分钟。

[0535] 中间体79 (一般方法6)

[0536] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0537] 在-78℃向中间体33 (0.20g, 0.57mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入叔丁基锂 (1.07mL, 1.71mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟。在-78℃滴加在THF (5mL) 中的4-氯-2-氟-1-硝基苯 (0.10g, 0.57mmol)。将反应混合物在室温搅拌12小时, 然后用盐水 (100mL) 淬灭并用EtOAc (2×100mL) 萃取。将有机层分离, 用H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅100-200目, 40%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (0.18g, 63%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55-1.60 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 2.93 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.47 (d, J 16.63Hz, 1H), 6.85 (dd, J 9.29, 1.96Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.21 (t, J 7.83Hz, 1H), 7.42 (t, J 7.09Hz, 1H), 8.21 (d, J 8.80Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.38 (br s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 506.00MH⁺, 3.81分钟。

[0538] 中间体80

[0539] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0540] 使用一般方法1b从中间体79制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.57 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.91 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.49 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.82 (br s, 2H), 5.43 (br s, 1H), 6.60 (t, J 7.34Hz, 1H), 6.68 (t, J 7.83Hz, 1H), 6.76 (d, J 8.31Hz, 1H), 6.93 (t, J 7.58Hz, 1H), 7.03 (d, J 8.31Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 10.34 (br s, 1H)。

[0541] 中间体81

[0542] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0543] 使用一般方法1c从中间体80制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+)

500.00MH⁺, 3.38分钟。

[0544] 中间体82

[0545] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-氯-4-甲氧基-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0546] 使用一般方法6从5-氯-1-氟-4-甲氧基-2-硝基苯和中间体33制备。LCMS(方法3, ES+) 536.00MH⁺, 3.75分钟。

[0547] 中间体83

[0548] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯-4-甲氧基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0549] 使用一般方法1b从中间体82制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.60(s, 9H), 1.80(s, 3H), 2.90(d, J 16.2Hz, 1H), 3.23(s, 3H), 3.48(d, J 16.3Hz, 1H), 3.89(s, 2H), 3.97(s, 1H), 5.30(s, 2H), 6.41(s, 1H), 6.44-6.54(m, 2H), 6.84-6.88(m, 1H), 7.13(s, 1H), 10.33(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 506.00MH⁺, 3.45分钟。

[0550] 中间体84

[0551] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(6-氯-5-甲氧基-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0552] 使用一般方法1c从中间体83制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3, ES+) 530.00MH⁺, 3.26分钟。

[0553] 中间体85

[0554] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[3-氯-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]-2-氟-苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0555] 使用一般方法6从中间体63和中间体33制备。LCMS(方法3, ES+) 574.00MH⁺, 3.68分钟。

[0556] 中间体86

[0557] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[6-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯胺基]-2-氟-苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0558] 使用一般方法1b从中间体85制备。LCMS(方法3, ES+) 544.00MH⁺, 3.77分钟。

[0559] 中间体87

[0560] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0561] 使用一般方法1c从中间体86制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3, ES+) 568.00MH⁺, 3.60分钟。

[0562] 中间体88(一般方法7)

[0563] (NZ)-N-[(4S)-4-[3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0564] 向中间体80(0.20g, 0.42mmol)的DCM(10mL)溶液中加入(二氯亚甲基)二甲基氯化铵(0.14g, 0.84mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时,然后用H₂O(100mL)稀释并用DCM(2×50mL)萃取。将有机层用H₂O(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 60%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得

到呈灰白色固体的标题化合物(0.13g,61%,阻转异构体的混合物)。LCMS(方法3,ES+) 529.00MH⁺,3.44分钟。

[0565] 中间体89

[0566] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基)-2,4-二氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0567] 使用一般方法6从4-氯-2-氟-1-硝基苯和中间体42制备。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 1.56(s,9H),1.79(s,3H),2.91(d,J 16.0Hz,1H),3.23(s,3H),3.42(d,J 16.0Hz,1H),6.63(d,J 2.00Hz,1H),6.84-6.87(m,1H),7.05(d,J 8.80Hz,1H),7.12-7.18(m,1H),8.19(d,J 8.80Hz,1H),9.12(s,1H),10.37(s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 524.00MH⁺,3.76分钟。

[0568] 中间体90

[0569] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2,4-二氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0570] 使用一般方法1b从中间体89制备。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 1.57(s,9H),1.78(s,3H),2.88(d,J 16.4Hz,1H),3.23(s,3H),3.41(d,J 16.4Hz,1H),3.71(br s,2H),5.18(s,1H),6.66(s,1H),6.72(d,J 8.80Hz,1H),6.78-6.82(m,1H),6.84-6.92(m,2H),10.33(s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 494.00MH⁺,3.46分钟。

[0571] 中间体91

[0572] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4-二氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0573] 使用一般方法1c从中间体90制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3,ES+) 518.00MH⁺,3.19分钟。

[0574] 中间体92

[0575] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[3-氯-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0576] 使用一般方法6从1,3-二氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯和中间体33制备。 δ_{H} (400MHz,DMSO-d₆) 1.43(s,9H),1.64(s,3H),3.00(s,3H),3.16(d,J 16.8Hz,1H),3.28(d,J 16.8Hz,1H),6.66(t,J 7.20Hz,1H),6.74(t,J 8.00Hz,1H),6.99(t,J 8.00Hz,1H),7.51-7.56(m,1H),8.30-8.34(m,2H),10.11(s,1H)。LCMS(方法3,ES+) 558.00MH⁺,3.58分钟。

[0577] 中间体93

[0578] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-3-氟-2-(三氟甲基)苯胺基]-2-氟-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0579] 使用一般方法5从中间体92制备。 δ_{H} (400MHz,DMSO-d₆) 1.43(s,9H),1.68(s,3H),3.00(s,3H),3.16(d,J 16.0Hz,1H),3.27-3.31(m,1H),5.10(br s,2H),6.08(t,J 7.20Hz,1H),6.41(t,J 7.20Hz,1H),6.85(t,J 7.20Hz,1H),7.02-7.05(m,1H),7.11-7.16(m,1H),7.27(s,1H),10.14(s,1H)。LCMS(方法3,ES⁺) 528.00MH⁺,3.52分钟。

[0580] 中间体94

[0581] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0582] 使用一般方法1c从中间体93制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3,ES+)

552.00MH⁺, 3.43分钟。

[0583] 中间体95

[0584] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0585] 使用一般方法7从中间体93制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 581.00MH⁺, 3.55分钟。

[0586] 中间体96

[0587] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[3-氯-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0588] 使用一般方法6从1,3-二氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯和中间体45制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.50 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.87 (d, J 16.8Hz, 1H), 3.29 (d, J 16.4Hz, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.95-7.03 (m, 4H), 8.05 (s, 1H), 8.26-8.30 (m, 1H), 9.90 (br s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 544.00MH⁺, 3.28分钟。

[0589] 中间体97

[0590] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-3-氟-2-(三氟甲基)苯胺基]-2-氟-苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0591] 使用一般方法5从中间体96制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.48 (s, 9H), 1.83 (s, 3H), 2.87 (d, J 16.8Hz, 1H), 3.36 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.91 (br s, 2H), 5.30 (s, 1H), 6.31 (t, J 8.40Hz, 1H), 6.66 (t, J 7.20Hz, 1H), 6.57-6.61 (m, 1H), 6.88-7.02 (m, 3H), 9.92 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 514.00MH⁺, 3.19分钟。

[0592] 中间体98

[0593] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0594] 使用一般方法1c从中间体97制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 538.00MH⁺, 3.06分钟。

[0595] 中间体99

[0596] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-2-氧代-7-(三氟甲基)-3H-苯并咪唑-1-基]苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0597] 在0℃向中间体93 (0.30g, 0.56mmol) 的THF (40mL) 溶液中加入三光气 (0.16g, 0.56mmol) 和三乙胺 (0.14mL, 1.42mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 然后用H₂O (30mL) 淬灭并用DCM (3×30mL) 萃取。将有机层分离, 并用盐水 (30mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.24g, 76%, 阻转异构体的混合物)。LCMS (方法3, ES+) 554.00MH⁺, 2.62分钟。

[0598] 中间体100

[0599] N-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基氨基硫代甲酰基}氨基甲酸叔丁酯

[0600] 在0℃向硫脲 (1.20g, 15.7mmol) 的THF (200mL) 溶液中加入NaH (1.70g, 70.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 然后在0℃加入二碳酸二叔丁酯 (7.56g, 34.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8小时, 然后在0℃加入NaH (0.64g, 26.7mmol)。将反应混合物在0

℃下搅拌1小时,然后加入三氟乙酸酐(5.09g,24.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,接着加入2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙烷-1-胺(4.24g,24.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用冰冷的水(100mL)淬灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层分离,并用盐水(50mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅100-200目,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色半固体的标题化合物(6.20g,78%)。δ_H(400MHz,DMSO-d₆)0.04(s,6H),0.86(s,9H),1.43(s,9H),3.63-3.66(m,2H),3.73(t,J 4.8Hz,2H),10.08(s,1H),10.66(s,1H)。

[0601] 中间体101

[0602] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(苄氧基羰基氨基)-2-氟苯基]-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0603] 向中间体100(6.20g,18.6mmol)的DMF(100mL)溶液中加入中间体31(6.70g,18.6mmol)和EDCI(5.33g,27.9mmol)。将反应混合物冷却至0℃,接着加入DIPEA(4.80g,37.2mmol)。将反应混合物在室温搅拌16小时,然后用水(100mL)淬灭并用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机层分离,用冷水(3×100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈无色半固体的标题化合物(5.37g,46%)。δ_H(400MHz,DMSO-d₆)0.03(s,6H),0.79(s,9H),1.43(s,9H),1.66(s,3H),3.15-3.28(m,2H),3.42-3.54(m,2H),3.70-3.78(m,1H),3.88-3.92(m,1H),5.15(s,2H),6.91-6.96(m,1H),7.11-7.17(m,1H),7.33-7.40(m,5H),7.66-7.72(m,1H),9.54(s,1H),10.28(s,1H)。LCMS(方法3,ES+)629.00MH⁺,4.38分钟。

[0604] 中间体102

[0605] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2-氟苯基)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0606] 在0℃向中间体101(5.30g,8.43mmol)的MeOH(200mL)溶液中加入Pd/C(2.00g)。在氢气压下将反应混合物在室温下搅拌2h,然后通过硅藻土过滤并用MeOH(3×25mL)洗涤。将滤液真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅100-200目,30%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈无色液体的标题化合物(1.20g,29%)。δ_H(400MHz,CDC1₃)0.04(s,6H),0.85(s,9H),1.53(s,9H),1.75(s,3H),2.86(d,J 16.4Hz,1H),3.36(d,J 16.0Hz,1H),3.57-3.61(m,2H),3.78(s,2H),3.92-4.00(m,1H),4.09-4.16(m,1H),6.54(t,J 8.0Hz,1H),6.74(t,J 8.0Hz,1H),6.88(t,J 8.0Hz,1H),10.26(s,1H)。LCMS(方法3,ES+)495.00MH⁺,4.11分钟。

[0607] 中间体103

[0608] N-(乙基氨基硫代甲酰基)氨基甲酸叔丁酯

[0609] 在0℃向搅拌的NaH(3.80g,95.4mmol)的DMF(30mL)悬浮液中滴加氨基甲酸叔丁酯(10.0g,85.4mmol)和异硫氰基乙烷(7.40mL,85.4mmol)的DMF(50mL)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌16小时。将反应混合物用水(200mL)淬灭并用EtOAc(2×200mL)萃取。将有机层分离,用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物。δ_H(400MHz,CDC1₃)1.33(t,J 7.2Hz,3H),1.50(s,9H),3.68(q,J 7.2Hz,2H),7.85(s,1H),9.64(s,1H)。

[0610] 中间体104

[0611] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2-氟苯基)-1-甲基-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0612] 按照用于制备中间体33的实验方法从中间体31和中间体103制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.00 (t, J 6.8Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.75 (s, 3H), 2.84 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.38 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.78 (br s, 2H), 3.82-4.01 (m, 2H), 6.52 (t, J 7.6Hz, 1H), 6.74 (t, J 8.0Hz, 1H), 6.88 (t, J 8.0Hz, 1H), 10.28 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 365.00MH⁺, 3.17分钟。

[0613] 中间体105

[0614] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0615] 按照用于制备中间体33的实验方法从1-(4-氟-3-硝基苯基)乙酮制备。 δ_{H} (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1.45 (s, 9H), 1.54 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.03 (d, J 15.6Hz, 1H), 3.12 (d, J 15.6Hz, 1H), 5.22 (br s, 2H), 6.44-6.77 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 6.94-6.99 (m, 1H), 9.98 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 351.00MH⁺, 3.12分钟。

[0616] 中间体106

[0617] 2-溴-1,3,5-三氟-4-硝基苯

[0618] 在0°C经30分钟向2-溴-1,3,5-三氟苯(15.0g, 71.4mmol)的浓 H_2SO_4 (60mL)的溶液中滴加浓 HNO_3 (60mL)。将反应混合物在0°C搅拌2小时,然后用水(160mL)淬灭并用EtOAc (2 × 100mL)萃取。将有机层分离,用水(200mL)溶液和盐水(200mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 15%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(16.5g, 91%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 6.99-7.05 (m, 1H)。

[0619] 中间体107

[0620] 1-(2,4,6-三氟-3-硝基苯基)乙酮

[0621] 按照用于中间体26所描述的反应条件从中间体106制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 2.62 (s, 3H), 6.94-6.99 (m, 1H)。

[0622] 中间体108

[0623] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2,4,6-三氟苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0624] 按照用于中间体33所描述的反应条件从中间体107制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.83 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.53 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 6.61-6.67 (m, 1H), 10.42 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 387.00MH⁺, 3.21分钟。

[0625] 中间体109

[0626] (NE)-N-[(4S)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-{2-氟-3-[3-氟-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0627] 使用一般方法6从1,3-二氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯和中间体102制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 0.03 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.77 (s, 3H), 2.89 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.36 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.57-3.61 (m, 2H), 3.92-3.98 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 6.86 (t, J 8.0Hz, 1H), 6.91-7.02 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.27-8.31 (m, 1H), 10.32 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 702.00MH⁺, 4.37分钟。

[0628] 中间体110

[0629] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-3-氟-2-(三氟甲基)苯胺基]-2-氟苯基}-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0630] 使用一般方法5从中间体109制备。LCMS (方法3,ES+) 672.00MH⁺, 4.28分钟。

[0631] 中间体111

[0632] (NE)-N-[(4S)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0633] 使用一般方法1c从中间体110制备。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆, 阻转异构体的混合物) 0.03 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.22 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 3H), 3.76-3.86 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.99-8.02 (m, 1H), 10.19 (s, 1H)。

[0634] 中间体112

[0635] (NZ)-N-[(4S)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-{3-(5-氟-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0636] 使用一般方法6从4-氯-2-氟-1-硝基苯和中间体102制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 0.01 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.92 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.41 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.58-3.68 (m, 2H), 4.16-4.20 (m, 2H), 6.82-6.85 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 2H), 7.20 (t, J 8.0Hz, 1H), 7.41 (t, J 7.2Hz, 1H), 8.20 (d, J 8.8Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.34 (s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 650MH⁺, 4.50分钟。

[0637] 中间体113

[0638] (NZ)-N-[(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2-氟苯基]-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0639] 使用一般方法1b从中间体112制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 0.03 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.55 (s, 9H), 1.80 (s, 3H), 2.90 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.41 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.61-3.65 (m, 2H), 3.95-3.40 (m, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.61-6.71 (m, 2H), 6.75 (t, J 8.4Hz, 1H), 6.91-6.95 (m, 1H), 7.01-7.05 (m, 1H), 7.14 (d, J 2.4Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 10.30 (s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 620.00MH⁺, 4.55分钟。

[0640] 中间体114

[0641] (NZ)-N-[(4S)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0642] 使用一般方法7从中间体113和(二氯-亚甲基)二甲基氯化铵制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3,ES+) 673.00MH⁺, 4.43分钟。

[0643] 中间体115

[0644] (NE)-N-{ (4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基)-2,4,6-三氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0645] 使用一般方法6从4-氯-2-氟-1-硝基苯和中间体108的混合物制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 1.86 (s, 3H), 2.89 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (d, J 16.4Hz, 1H), 6.52 (d, J 2.0Hz, 1H), 6.84-6.93 (m, 2H), 8.19 (d, J 9.2Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 10.53 (s, 1H)。LCMS (方法3,ES+) 542.00MH⁺, 95.3分钟。

[0646] 中间体116

[0647] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2,4,6-三氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0648] 使用一般方法1b从中间体115制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 1.84 (s, 3H), 2.87 (d, J 16.4Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.56 (d, J 16.4Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 6.52 (d, J 2.0Hz, 1H), 6.70 (d, J 8.4Hz, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H), 10.49 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 512.00MH⁺, 3.41分钟。

[0649] 中间体117

[0650] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4,6-三氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0651] 使用一般方法1c从中间体116制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 536.00MH⁺, 3.34分钟。

[0652] 中间体118

[0653] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-2-甲氧基-7-(三氟甲基)-苯并咪唑-1-基] 苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0654] 向中间体99 (0.24g, 0.43mmol) 的DCM (70mL) 溶液中加入三甲氧基四氟硼酸盐 (0.09g, 0.65mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 然后用 KHCO_3 溶液 (10mL) 淬灭并用EtOAc (3×50mL) 萃取。将有机层分离, 并用盐水 (50mL) 洗涤, 然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅, 100-200目, 50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (0.09g, 37%, 阻转异构体的混合物)。LCMS (方法3, ES+) 568.00MH⁺, 3.58分钟。

[0655] 中间体119

[0656] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基]-1-乙基-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0657] 使用一般方法6从4-氯-2-氟-1-硝基苯和中间体104的混合物制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.03 (t, J 6.85Hz, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.81 (s, 3H), 2.91 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.42 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.80-3.92 (m, 1H), 4.00-4.08 (m, 1H), 6.84 (dd, J 8.80, 1.96Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.21 (t, J 8.07Hz, 1H), 7.41 (t, J 7.09Hz, 1H), 8.20 (d, J 8.80Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.37 (br s, 1H)。

[0658] 中间体120

[0659] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2-氟苯基]-1-乙基-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0660] 使用一般方法1b从中间体119制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.01 (t, J 6.85Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.79 (s, 3H), 2.87 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.42 (d, J 16.14Hz, 1H), 3.85-4.03 (m, 2H), 5.42 (d, J 2.93Hz, 1H), 6.59 (t, J 7.58Hz, 1H), 6.67 (t, J 7.58Hz, 1H), 6.74 (d, J 8.80Hz, 1H), 6.92 (t, J 8.07Hz, 1H), 7.01 (dd, J 8.56, 2.20Hz, 1H), 7.12 (d, J 2.45Hz, 1H), 10.31 (br s, 1H) (NH_2 信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 490.00MH⁺, 3.83分钟。

[0661] 中间体121

[0662] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-1-乙基-4-甲基-

6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0663] 使用一般方法1c从中间体120制备。LCMS(方法3,ES+) 514.00MH⁺, 3.53分钟。

[0664] 中间体122[0665] 2-(二氟甲氧基)-1,3-二氟苯

[0666] 向2,6-二氟苯酚(1.00g, 7.69mmol)在DMF(15mL)和H₂O(2mL)中的溶液中加入氯二氟乙酸钠(2.33g, 15.3mmol)和K₂CO₃(1.27g, 9.22mmol)。将反应混合物用氩气吹扫10分钟,然后在100℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温,用HCl(10mL)和H₂O(10mL)稀释,然后在室温下搅拌1小时。将残余物用乙醚(3×50mL)萃取。将有机层分离,用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物(0.60g粗品),为无色液体。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 6.58(s, 1H), 6.96-7.02(m, 2H), 7.15-7.25(m, 1H)。

[0667] 中间体123[0668] 2-(二氟甲氧基)-1,3-二氟-4-硝基苯

[0669] 在-10℃向浓H₂SO₄(2mL)滴加浓HNO₃(2mL),接着在-10℃滴加中间体122(0.20g, 1.11mmol)。将反应混合物在-10℃搅拌30分钟,然后倒入冷中并用EtOAc(3×25mL)萃取。将有机层分离,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 2%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈黄色液体的标题化合物(0.13g, 54%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 6.67(s, 1H), 7.14-7.19(m, 1H), 8.05-8.11(m, 1H)。

[0670] 中间体124[0671] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-6-硝基苯胺基]-2-氟-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0672] 使用一般方法6从中间体123和中间体33制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55(s, 9H), 1.78(s, 3H), 2.89(d, J 16.8Hz, 1H), 3.21(s, 3H), 3.43(d, J 16.4Hz, 1H), 6.11(s, 1H), 6.83(t, J 9.2Hz, 1H), 6.97-7.10(m, 3H), 8.18-8.21(m, 1H), 8.99(s, 1H), 10.35(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 556.00MH⁺, 3.53分钟。

[0673] 中间体125[0674] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-2-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-2-氟-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0675] 使用一般方法5从中间体124制备。LCMS(方法3,ES+) 526.00MH⁺, 3.37分钟。

[0676] 中间体126[0677] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[7-(二氟甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0678] 使用一般方法1c从中间体125制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3,ES+) 550.00MH⁺, 3.31分钟和550.00MH⁺, 3.35分钟。

[0679] 中间体127[0680] 2-(二氟甲基)-1,3-二氟-4-硝基苯

[0681] 在0℃向浓H₂SO₄(10mL)滴加浓HNO₃(10mL),接着在0℃滴加2-(二氟甲基)-1,3-二氟苯(1.20g, 7.10mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟并在室温保持2小时,然后用冰冷的水(150mL)淬灭并用DCM(2×100mL)萃取。将有机层分离,用水(100mL)和盐水(100mL)洗

涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,15%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈无色油状的标题化合物(0.95g,64%)。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 6.98(s,1H), 7.11-7.18(m,1H), 8.24-8.30(m,1H)。

[0682] 中间体128

[0683] (NE)-N-[(4S)-4- {3- [2- (二氟甲基)-3-氟-6-硝基苯胺基]-2-氟-苯基} -1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0684] 使用一般方法6从中间体127和中间体33的混合物制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.58(s, 9H), 1.81(s, 3H), 2.93(d, J 16.0Hz, 1H), 3.24(s, 3H), 3.46(d, J 16.4Hz, 1H), 6.74(s, 1H), 6.87-6.92(m, 2H), 7.01-7.06(m, 2H), 8.20(s, 1H), 8.30-8.33(m, 1H), 10.37(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 540.00MH⁺, 3.49分钟。

[0685] 中间体129

[0686] (NE)-N-[(4S)-4- {3- [6-氨基-2- (二氟甲基)-3-氟苯胺基]-2-氟-苯基} -1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0687] 使用一般方法5从中间体128制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.57(s, 9H), 1.76(s, 3H), 2.86(d, J 16.4Hz, 1H), 3.21(s, 3H), 3.42(d, J 16.4Hz, 1H), 3.79(br s, 2H), 5.86(br s, 1H), 6.37(t, J 8.0Hz, 1H), 6.51(t, J 7.2Hz, 1H), 6.60(t, J 7.2Hz, 1H), 6.73-6.86(m, 1H), 6.86-6.96(m, 2H), 10.35(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 510.00MH⁺, 3.37分钟。

[0688] 中间体130

[0689] (NE)-N-[(4S)-4- {3- [7- (二氟甲基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基} -1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0690] 使用一般方法1c从中间体129制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3, ES+) 534.00MH⁺, 3.25分钟。

[0691] 中间体131

[0692] (NE)-N-[(4S)-4- {2-氟-3- [6-氟-2- (1-羟基-1-甲基乙基)-7- (三氟甲基) 苯并咪唑-1-基] 苯基} -1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0693] 在-78℃向中间体168(0.40g, 0.74mmol)的THF(20mL)溶液中加入正丁基锂(1.31mL, 2.23mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,然后在-78℃下加入丙酮(0.20mL)。将反应混合物在-78℃搅拌10分钟并在室温保持4小时,然后用饱和 NH_4Cl 水溶液(20mL)淬灭并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层分离,用水(2×20mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩,得到标题化合物(0.55g粗品),为棕色固体,其不经进一步纯化就直接使用。LCMS(方法3, ES+) 596.00MH⁺, 3.40分钟。

[0694] 中间体132(一般方法8)

[0695] (NE)-N-[(4S)-4- {3- [6-氯-2- (甲基氨基) 苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基} -1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0696] 向中间体80(0.30g, 0.63mmol)的THF(50mL)溶液中加入异硫氰酸甲酯(0.13g, 1.87mmol)。将反应混合物在45℃加热16小时,然后加入EDCI(0.11g, 0.63mmol)。将反应混合物在70℃加热2小时,然后用水(20mL)淬灭并用EtOAc(3×20mL)萃取。将有机层分离,并用盐水(20mL)洗涤,然后用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,EtOAc)纯化粗制残余物,得到呈棕色固体的标题化合物(0.23g, 74%)。LCMS(方法3, ES

+) 515.00MH⁺, 3.32和3.36分钟。

[0697] 中间体133(一般方法9)

[0698] 2-氯-4-氟-5-硝基苯甲腈

[0699] 在0℃向2-氯-4-氟苯腈(0.50g, 3.22mmol)的浓H₂SO₄(5mL)溶液中加入KNO₃(0.65g, 6.45mmol)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟并在室温保持2小时,然后倒入冰冷的水(100mL)并用EtOAc(2×100mL)萃取。将有机层分离,用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,10%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈黄色液体的标题化合物(0.35g, 54%)。δ_H(400MHz, DMSO-d₆) 8.29(d, J 10.8Hz, 1H), 8.96(d, J 8.00Hz, 1H)。

[0700] 中间体134

[0701] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-氯-4-氟基-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0702] 使用一般方法6从中间体133和中间体33的混合物制备。δ_H(400MHz, CDCl₃) 1.57(s, 9H), 1.82(s, 3H), 2.84-2.96(m, 1H), 3.23(s, 3H), 3.40-3.48(m, 1H), 6.51(d, J 7.2Hz, 1H), 6.74(d, J 8.0Hz, 1H), 6.86(d, J 7.6Hz, 1H), 7.21(d, J 7.6Hz, 1H), 7.39(d, J 6.8Hz, 1H), 9.69(m, 1H), 10.39(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 531.00MH⁺, 3.59分钟。

[0703] 中间体135

[0704] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯-4-氟基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0705] 使用一般方法1b从中间体134制备。δ_H(400MHz, CDCl₃) 1.57(s, 9H), 1.80(s, 3H), 2.91(d, J 16.0Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 3.46(d, J 16.4Hz, 1H), 3.77(br s, 2H), 5.76(s, 1H), 6.78-6.82(m, 1H), 7.01-7.07(m, 3H), 7.20(s, 1H), 10.35(s, 1H)。LCMS(方法3, ES+) 501.00MH⁺, 3.43分钟。

[0706] 中间体136

[0707] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-5-氟基-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0708] 使用一般方法7从中间体135和(二氯-亚甲基)二甲基氯化铵制备为阻转异构体的混合物。LCMS(方法3, ES+) 454.00[M+H-BOC]⁺, 3.38分钟。

[0709] 中间体137

[0710] 5-氯-3-氟-2-硝基苯甲腈

[0711] 使用一般方法9从3-氯-5-氟苯甲腈制备。LCMS(方法3, ES+) 242.00[M+H+CH₃CN]⁺, 2.31分钟。

[0712] 中间体138

[0713] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(5-氯-3-氟基-2-硝基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0714] 使用一般方法6从中间体137和中间体33的混合物制备。LCMS(方法3, ES+) 531.00MH⁺, 3.55分钟。

[0715] 中间体139

[0716] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯-3-氟基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-

氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0717] 使用一般方法5从中间体138制备。LCMS (方法3, ES+) 501.00MH⁺, 3.58分钟。

[0718] 中间体140

[0719] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(2-氨基-3-氰基苯胺基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0720] 使用一般方法5从中间体138制备。LCMS (方法3, ES+) 467.00MH⁺, 3.37分钟。

[0721] 中间体141

[0722] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基) 苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0723] 使用一般方法7从中间体139和(二氯亚甲基) 二甲基氯化铵制备。LCMS (方法3, ES+) 554.00MH⁺, 3.60分钟。

[0724] 中间体142

[0725] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[4-氰基-2-(二甲基氨基) 苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0726] 使用一般方法7从中间体140和(二氯亚甲基) 二甲基氯化铵制备。LCMS (方法3, ES+) 520.00MH⁺, 3.34分钟。

[0727] 中间体143

[0728] (NZ)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-2-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)-苯并咪唑-1-基] 苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0729] 使用一般方法8从中间体93制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 567.00MH⁺, 3.28分钟。

[0730] 中间体144(一般方法10)

[0731] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-氯-2-氧代-3H-苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0732] 在0℃向中间体80(0.50g, 1.05mmol)的THF(50mL)溶液中加入三乙胺(0.43g, 3.15mmol)和三光气(0.31g, 1.05mmol)。将反应混合物在室温加热2小时,然后真空浓缩。将残余物用水(30mL)稀释并用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅100-200目,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈棕色固体的标题化合物(0.37g,70%)。LCMS (方法3, ES+) 502.00MH⁺, 3.15分钟。

[0733] 中间体145(一般方法11)

[0734] (6S)-6-[3-(2,6-二氯苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0735] 将搅拌的中间体144(0.25g, 0.49mmol)的POCl₃(10mL)溶液在100℃加热16小时,然后将反应混合物真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,20%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈棕色固体的标题化合物(0.30g粗品)。LCMS (方法3, ES+) 420.00MH⁺, 2.76分钟。

[0736] 中间体146

[0737] (NE)-N-{(4S)-4-[3-(6-氯-2-氧代-3H-苯并咪唑-1-基)-2,4-二氟-苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基}氨基甲酸叔丁酯

[0738] 使用一般方法10从中间体90制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 520.00MH⁺, 3.19分钟。

[0739] 中间体147

[0740] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2,4-二氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0741] 使用一般方法7从中间体90和(二氯-亚甲基)二甲基氯化铵制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 547.00MH⁺, 3.49分钟。

[0742] 中间体148

[0743] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[3-氯-6-硝基-2-(三氟甲基)苯胺基]-2,4-二氟-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0744] 使用一般方法6从中间体42和中间体63的混合物制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 1.55 (s, 9H), 1.73 (s, 3H), 2.85 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.39 (d, J 16.0Hz, 1H), 6.43-6.49 (m, 1H), 6.76 (t, J 8.8Hz, 1H), 6.90 (d, J 8.0Hz, 1H), 7.25 (d, J 8.0Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 10.30 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 592.00MH⁺, 3.18分钟。

[0745] 中间体149

[0746] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氨基-3-氯-2-(三氟甲基)苯胺基]-2,4-二氟-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0747] 使用一般方法1b从中间体148制备。LCMS (方法3, ES+) 562.00MH⁺, 3.57分钟。

[0748] 中间体150

[0749] (NE)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-2-氧代-7-(三氟甲基)-3H-苯并咪唑-1-基]-2,4-二氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0750] 使用一般方法10从中间体149制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 588.00MH⁺, 2.43分钟。

[0751] 中间体151

[0752] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-(苄基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0753] 向中间体93 (0.50g, 0.94mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液中加入异硫氰酸苄酯 (0.42g, 2.84mmol)。将反应混合物在90℃加热2小时, 然后加入EDCI (0.36g, 1.89mmol)。将反应混合物在90℃加热3小时, 然后真空浓缩。将残余物用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (20mL) 萃取。将有机层分离, 并用水 (20mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈棕色固体的标题化合物 (0.20g, 33%, 阻转异构体的混合物)。LCMS (方法3, ES+) 643.00MH⁺, 3.46分钟。

[0754] 中间体152 (一般方法12)

[0755] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[2-环丁基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0756] 向中间体93 (0.20g, 0.37mmol) 的MeOH (6mL) 溶液中加入乙酸铜(II) (0.13g, 0.75mmol) 和环丁烷甲醛 (0.16g, 1.89mmol)。将反应混合物在80℃加热2小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于EtOAc (100mL)。将有机层分离, 用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 50%EtOAc的己烷溶液)

纯化粗制残余物,得到呈棕色固体的标题化合物(0.15g,67%,阻转异构体的混合物)。LCMS (方法3,ES+) 592.00MH⁺,3.75分钟。

[0757] 中间体153

[0758] (NZ)-N-[(4S)-4-[3-(6-氯-2-环丁基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0759] 使用一般方法12从中间体80制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3,ES+) 540.00MH⁺,3.67分钟。

[0760] 中间体154

[0761] (NZ)-N-[(4S)-4-[3-[2-环丙基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0762] 向中间体93(0.10g,0.18mmol)的MeOH(10mL)溶液中加入乙酸铜(II)(0.07g,0.37mmol)和环丙烷甲醛(0.07mL,0.94mmol)。将反应混合物在80℃加热1小时,然后真空浓缩。将残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3×10mL)萃取。将有机层分离,并用盐水(10mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,50%EtOAc的己烷溶液)纯化粗制残余物,得到呈棕色固体的标题化合物(0.10g,91%,阻转异构体的混合物)。LCMS (方法3,ES+) 578.00MH⁺,3.67分钟。

[0763] 中间体155

[0764] (6S)-6-[3-[2-氯-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0765] 使用一般方法11从中间体99制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3,ES+) 472.00MH⁺,2.84分钟。

[0766] 中间体156

[0767] (NE)-N-[(4S)-4-[4-氟-3-[3-氟-6-硝基-2-(三氟甲基)-苯胺基]苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0768] 使用一般方法6从中间体105和1,3-二氟-4-硝基-2-(三氟-甲基)苯的混合物制备。LCMS (方法3,ES+) 558.00MH⁺,3.53分钟。

[0769] 中间体157

[0770] (NE)-N-[(4S)-4-[3-[6-氨基-3-氟-2-(三氟甲基)苯胺基]-4-氟-苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0771] 使用一般方法5从中间体156制备。LCMS (方法3,ES+) 528.00MH⁺,3.41分钟。

[0772] 中间体158

[0773] (NZ)-N-[(4S)-4-[3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-4-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0774] 使用一般方法7从中间体157和(二氯-亚甲基)二甲基氯化铵制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3,ES+) 581.00MH⁺,3.51分钟。

[0775] 中间体159

[0776] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(5-氯-2-硝基苯胺基)-4-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0777] 使用一般方法6从中间体105和4-氯-2-氟-1-硝基-苯的混合物制备。 δ_{H} (400MHz,

DMSO-d₆) 1.42 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.11 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.31 (d, J 16.0Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.94 (dd, J 2.00, 9.2Hz, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 8.16 (d, J 9.2Hz, 1H), 9.42 (s, 1H) 9.97 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 506.00MH⁺, 3.77分钟。

[0778] 中间体160

[0779] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-4-氟苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0780] 使用一般方法1b从中间体159制备。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.40 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.02 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.11 (d, J 16.0Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.65-6.73 (m, 3H), 6.81 (d, J 8.8Hz, 2H), 7.14-7.19 (m, 2H), 9.89 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 476.00MH⁺, 3.46分钟。

[0781] 中间体161

[0782] (NZ)-N-[(4S)-4-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-4-氟苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0783] 使用一般方法7从中间体160和(二氯-亚甲基)二甲基氯化铵制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 529.00MH⁺, 3.42分钟。

[0784] 中间体162

[0785] 1-(2-氟-3-硝基苯基)乙酮

[0786] 按照用于中间体26所描述的反应条件从1-溴-2-氯-3-硝基苯制备。 δ_{H} (400MHz, CDCl₃) 2.62 (s, 3H), 7.70 (t, J 8.0Hz, 1H), 7.98 (dd, J 1.6, 8.0Hz, 1H), 8.15 (dd, J 1.6, 8.0Hz, 1H)。

[0787] 中间体163

[0788] (NE)-N-[(4S)-4-(3-氨基-2-氯苯基)-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0789] 按照用于中间体33所描述的反应条件从中间体162制备。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.55 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 2.83 (d, J 16.0Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.76 (d, J 16.8Hz, 1H), 4.20 (br s, 2H), 6.69 (d, J 8.0Hz, 1H), 6.76 (d, J 8.0Hz, 1H), 7.03 (t, J 8.0Hz, 1H), 10.47 (s, 1H)。LCMS (方法3, ES+) 367.00MH⁺, 3.18分钟。

[0790] 中间体164

[0791] (NE)-N-[(4S)-4-[2-氯-3-(5-氯-2-硝基苯胺基)苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0792] 使用一般方法6从中间体163和4-氯-2-氟-1-硝基苯制备。

[0793] 中间体165

[0794] (NE)-N-[(4S)-4-[3-(2-氨基-5-氯苯胺基)-2-氯苯基]-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0795] 使用一般方法1b从中间体164制备。LCMS (方法3, ES+) 492.00MH⁺, 2.2分钟。

[0796] 中间体166

[0797] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氯-3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0798] 使用一般方法7从中间体165和1-(二氯-亚甲基)吡咯烷鎓氯化物制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 571.00MH⁺, 2.16分钟。

[0799] 中间体167

[0800] (NE)-N-[(4S)-1-{2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基]乙基}-4-{3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-4-甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0801] 使用一般方法7从中间体113和1-(二氯-亚甲基)吡咯烷鎓氯化物制备为阻转异构体的混合物。LCMS (方法3, ES+) 699.00MH⁺, 2.60分钟。

[0802] 中间体168

[0803] (NE)-N-[(4S)-4-{2-氟-3-[6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-苯基}-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-2-亚基]氨基甲酸叔丁酯

[0804] 向中间体93 (0.45g, 0.85mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中加入乙酸铜(II) (0.30g, 1.70mmol) 和HCHO (0.06mL, 1.70mmol)。将反应混合物在80℃加热3小时, 然后真空浓缩。将残余物EtOAc (20mL) 稀释。将有机层用水 (20mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅, 100-200目, 30-50%EtOAc的己烷溶液) 纯化粗制残余物, 得到呈棕色固体的标题化合物 (0.40g, 88%)。LCMS (方法3, ES+) 538.00MH⁺, 3.46分钟。

[0805] 实施例1 (一般方法3)

[0806] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲腈

[0807] 在0℃向中间体14 (0.10g, 0.21mmol) 的DCM (6mL) 溶液中加入TFA (0.2mL)。将反应混合物在室温加热6小时, 然后真空浓缩。将残余物用乙醚 (100mL) 洗涤, 然后冻干并真空干燥, 得到标题化合物的TFA盐 (0.07g, 95%), 为棕色固体。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.22 (d, J 16.7Hz, 1H), 3.50 (d, J 16.2Hz, 1H), 7.24 (d, J 8.1Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 4H), 7.71 (d, J 7.6Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H)。LCMS (方法1, ES+) 373MH⁺, 0.64分钟。

[0808] 实施例2

[0809] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺

[0810] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3, 从中间体7和中间体23制备为TFA盐。LCMS (方法1, ES+) 419MH⁺, 0.59分钟。

[0811] 实施例3

[0812] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-4-甲腈

[0813] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3, 从3-氟-2-硝基苯甲腈和中间体7制备为TFA盐。LCMS (方法1, ES+) 373MH⁺, 0.65分钟。

[0814] 实施例4

[0815] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酸

[0816] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3, 从3-氟-4-硝基苯甲酸和中间体7制备为TFA盐。LCMS (方法1, ES+) 392MH⁺, 0.43分钟。

[0817] 实施例5

[0818] 1- {3- [(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基] 苯基} -N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-7-甲酰胺

[0819] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从中间体7和中间体24制备为TFA盐。LCMS (方法1,ES+) 419MH⁺,0.55分钟。

[0820] 实施例6

[0821] 1- {3- [(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基] 苯基} -N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酰胺

[0822] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从中间体7和中间体25制备为TFA盐。LCMS (方法1,ES+) 419MH⁺,0.58分钟。

[0823] 实施例7

[0824] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6- {3- [2-甲基-6- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -1H-苯并咪唑-1-基] 苯基} 四氢嘧啶-4 (1H) -酮

[0825] 实施例8 (113mg,0.26mmol), (XPhos) 氯化苯乙胺钯 (II) (10.0mg,0.013mmol), 叔丁醇钾 (45mg,0.39mmol), 2-甲基-四氢呋喃 (5mL) 和1-甲基-4- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) -1H-吡唑 (68mg,0.32mmol) 置于圆底烧瓶中并将反应混合物脱气。在氮气下搅拌反应混合物,同时在65℃加热过夜,然后在80℃再加热4小时。将反应混合物用水 (50mL) 稀释并用EtOAc (2×50mL) 萃取,然后Na₂SO₄用干燥。真空除去溶剂。所得粗产物在Biotage Isolera 4 (SNAP C18,12g KP) 上纯化,用0-50%乙腈 (含有0.1%甲酸) 的乙酸水溶液 (10mM) 梯度洗脱,得到标题化合物 (39mg,34%)。δ_H (400MHz,DMSO-d₆) 8.24 (s,1H), 8.14 (s,1H), 7.87 (d,J 0.8Hz,1H), 7.81 (d,J 1.5Hz,1H), 7.67-7.55 (m,4H), 7.48-7.37 (m,2H), 7.07 (d,J 8.4Hz,1H), 3.87 (s,3H), 3.05 (d,J 16.0Hz,1H), 3.04 (s,3H), 2.97-2.83 (m,1H), 2.43 (s,3H), 1.48 (s,3H)。LCMS (方法1,ES+) 428MH⁺,1.45分钟。

[0826] 实施例8

[0827] (6S)-6- [3- (6-溴-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基) 苯基] -2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4 (1H) -酮

[0828] 根据一般方法1c接着使用一般方法3,从中间体20制备为TFA盐。LCMS (方法1,ES+) 427MH⁺,1.24分钟。

[0829] 实施例9

[0830] (6S)-6- [3- (6-氯-2-乙基-1H-苯并咪唑-1-基) 苯基] -2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4 (1H) -酮

[0831] 将丙酸 (2mL) 加入到中间体16 (150mg,0.3275mmol) 中。将反应混合物在微波辐射下在150℃加热30分钟。通过蒸发除去溶剂。将粗物质溶于EtOAc中,然后用2M NaOH水溶液中和溶液。将有机层用硫酸钠干燥,然后蒸发溶剂。所得油用制备型反相HPLC纯化,得到标题化合物 (3mg,2%), 为苍白色冻干固体。δ_H (300MHz,DMSO-d₆) 8.30 (s,1H), 7.73-7.51 (m,4H), 7.42 (dt,J 7.3,1.7Hz,1H), 7.25 (dd,J 8.6,2.0Hz,1H), 7.03 (d,J 1.9Hz,1H), 2.86 (d,J 16.0Hz,1H), 2.72 (q,J 7.5Hz,2H), 1.47 (s,3H), 1.21 (t,J 7.5Hz,3H)。LCMS (方法1,ES+) 396MH⁺,0.74分钟。

[0832] 实施例10

[0833] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基] 苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-7-甲腈

[0834] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从2-氟-3-硝基苯甲腈和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.05 (d, J 4.9Hz, 3H), 3.20 (d, J 16.6Hz, 1H), 3.55 (dd, J 16.6, 7.34Hz, 1H), 7.39 (t, J 7.8Hz, 1H), 7.58-7.72 (m, 5H), 8.02 (d, J 8.31Hz, 1H), 10.41-10.52 (m, 1H)。LCMS (方法1, ES+) 373MH⁺, 0.61分钟。

[0835] 实施例11

[0836] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基}四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0837] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从1-氟-2-硝基-3-(三氟甲基)苯和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.23 (d, J 16.1Hz, 1H), 3.50 (d, J 16.6Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.69-7.77 (m, 1H), 10.47 (s, 1H)。LCMS (方法1, ES+) 416MH⁺, 0.78分钟。

[0838] 实施例12

[0839] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-6-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基}四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0840] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从2-氟-4-(甲基磺酰基)-1-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。LCMS (方法1, ES+) 426MH⁺, 0.60分钟。

[0841] 实施例13

[0842] (6S)-6-[3-(2,5-二甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基) 苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0843] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法7,从2-氟-6-甲基-3-硝基吡啶和中间体7制备为TFA盐。LCMS (方法1, ES+) 363MH⁺, 1.07分钟。

[0844] 实施例14

[0845] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基}四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0846] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从1-氟-2-硝基-4-(三氟甲基)苯和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.68 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.23 (d, J 16.1Hz, 1H), 3.51 (d, J 16.1Hz, 1H), 7.29 (d, J 8.3Hz, 1H), 7.55 (d, J 8.3Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.69-7.77 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 10.70 (br s, 1H) (3H淹没在溶剂峰中)。LCMS (方法1, ES+) 416MH⁺, 1.30分钟。

[0847] 实施例15

[0848] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-7-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]-苯基}四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0849] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从2-氟-1-硝基-3-(三氟甲基)苯和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.63 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.20 (d, J 16.1Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 7.41 (t, J 7.8Hz, 1H), 7.49 (d, J 6.8Hz, 1H), 7.53 (d, J 6.8Hz, 1H), 7.58 (d, J 7.3Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.99 (d, J 7.8Hz, 1H), 10.53-10.64 (m, 1H)。LCMS (方法1, ES+) 416MH⁺, 1.34分钟。

[0850] 实施例16

[0851] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0852] 根据一般方法1c接着使用一般方法3,从中间体18制备为TFA盐。LCMS(方法1,ES+) 384MH⁺,0.65分钟。

[0853] 实施例17

[0854] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(羟甲基)-1H-苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0855] 将乙醇酸(199mg,2.62mmol)加入到中间体16(150mg,0.33mmol)中。将反应混合物在微波辐射下在150℃加热30分钟。通过蒸发除去溶剂。将粗残余物溶于EtOAc中,然后用2M NaOH水溶液中和溶液。将有机层分离并用Na₂SO₄干燥,然后蒸发溶剂。将所得油用制备型反相HPLC纯化,得到标题化合物(22mg,17%),为苍白色冻干固体。 δ_{H} (300MHz,DMSO-d₆) 7.73(d,J 8.6Hz,1H),7.63(s,1H),7.55-7.44(m,2H),

[0856] 7.30(dd,J 8.6,2.0Hz,1H),7.12(s,1H),4.55(s,3H),3.12(d,J 16.0Hz,1H),2.93(d,J 16.0Hz,1H),1.50(s,3H)。

[0857] 实施例18

[0858] (6S)-6-[3-(6-氯-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0859] 将甲酸(1.8mL,41mmol)加入到中间体16(100mg,0.22mmol)中。将反应混合物在微波辐射下在180℃加热30分钟。通过蒸发除去溶剂。将粗残余物溶于EtOAc中,然后用饱和Na₂CO₃水溶液中和溶液。将有机层分离并用Na₂SO₄干燥,然后蒸发溶剂。将所得油用制备型反相HPLC纯化,得到标题化合物(32mg,39%),为白色冻干固体。LCMS(方法1,ES+) 368MH⁺,0.70分钟。

[0860] 实施例19

[0861] 1-{3-[4S]-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-N,N,2-三甲基-1H-苯并咪唑-6-磺酰胺

[0862] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从3-氟-N,N-二甲基-4-硝基苯-1-磺酰胺和中间体7制备为TFA盐。LCMS(方法1,ES+) 455MH⁺,0.66分钟。

[0863] 实施例20

[0864] (6S)-2-亚氨基-6-[3-(6-甲氧基-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0865] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从2-氟-4-甲氧基-1-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。LCMS(方法1,ES+) 378MH⁺,1.19分钟。

[0866] 实施例21(一般方法4)

[0867] (6S)-6-[3-(2,5-二甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0868] 向中间体11(0.20g,0.50mmol)和四羟基二硼(0.14g,1.50mmol)的EtOH(5mL)溶液中加入XPhos Pd G2(0.003g,0.001mmol),XPhos(0.004g,0.01mmol)和乙酸钾(0.14g,1.50mmol)。将反应混合物在微波照射下在80℃下加热3小时,然后加入中间体21(0.11g,

0.50mmol) 和 K_2CO_3 (0.21g, 1.5mmol) 的 H_2O (0.7mL) 溶液。将反应混合物在 $80^\circ C$ 加热 12 小时, 然后真空浓缩。将残余物溶于 EtOAc (100mL), 然后用 H_2O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层分离并用无水 Na_2SO_4 干燥, 然后真空浓缩。通过柱色谱法 (二氧化硅 100-200 目, 45% EtOAc 的己烷溶液) 纯化粗残余物。向所得白色固体 (0.08g) 的 1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 溶液中加入 4M HCl 的 1,4-二氧杂环己烷 (1mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌 16 小时, 然后真空浓缩。通过用乙醚 (80mL) 洗涤纯化粗制残余物, 得到呈灰白色固体的标题化合物的盐酸盐 (0.06g, 97%)。 δ_H (400MHz, DMSO- d_6) 1.65 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.22 (d, J 16.4Hz, 1H), 6.72 (d, J 6.9Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 4H), 8.70 (br s, 1H), 10.58 (s, 1H)。LCMS (方法1, ES+) $378MH^+$, 1.28 分钟。

[0869] 实施例22

[0870] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0871] 使用一般方法4从中间体11和中间体22制备为盐酸盐。LCMS (方法1, ES+) $381MH^+$, 1.22 分钟。

[0872] 实施例23

[0873] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基]苯基}四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0874] 通过类似于实施例21中所述的Suzuki方法从1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡唑和实施例22制备。LCMS (方法1, ES+) $428MH^+$, 0.56 分钟。

[0875] 实施例24

[0876] 6-氯-1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-吡啶-3-甲腈

[0877] 在微波小瓶中将 2-(4-氯苯基)-3-氧代丁腈 (210mg, 1.083mmol), 中间体7 (300mg, 0.903mmol) 和分子筛 (200mg) 悬浮于乙酸 (2.5mL) 中。将反应物在微波照射下在 $120^\circ C$ 加热 20 分钟, 然后通过蒸发除去溶剂。将所得油溶于 DCM 中。将溶液冷却至 $0^\circ C$, 然后加入 [双(三氟乙酰氧基)碘]-苯 (232mg, 0.540mmol)。将反应混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 20 分钟。将反应混合物吸附到二氧化硅 (3g) 上并通过 10g 二氧化硅, 用 100% DCM (100mL), 然后 5% MeOH/DCM (200mL) 洗脱。将得到的灰白色固体通过制备型 HPLC (0.2% TFA 缓冲液) 纯化, 得到标题化合物的 TFA 盐 (48.5mg, 13%), 为浅黄色固体。 δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.07 (d, J 16.5Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.41 (d, J 16.5Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.49-7.71 (m, 4H), 10.21 (br s, 1H), 11.58 (br s, 1H)。LCMS (方法1, ES+) $406MH^+$, 0.82 分钟。

[0878] 实施例25

[0879] (6S)-6-[3-(5,6-二氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0880] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3, 从1,2-二氯-4-氟-5-硝基苯和中间体7制备为 TFA 盐。LCMS (方法2, ES+) $417MH^+$, 5.19 分钟。

[0881] 实施例26

[0882] (6S)-6-[3-(7-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四

氢嘧啶-4(1H)-酮

[0883] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从1-氯-2-氟-3-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。LCMS(方法2,ES+) 382MH⁺,4.52分钟。

[0884] 实施例27

[0885] (6S)-6-[3-(4-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0886] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从1-氯-3-氟-2-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。LCMS(方法2,ES+) 382MH⁺,4.56分钟。

[0887] 实施例28

[0888] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0889] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从4-氯-2-氟-1-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz,CDCl₃) 1.69(s,3H),2.64(s,3H),3.12(s,3H),3.27(d,J 16.3Hz,1H),3.48(d,J 16.3Hz,1H),7.41-7.36(m,1H),7.56(dd,J 8.6,1.5Hz,1H),7.72-7.65(m,1H),7.91-7.72(m,4H),8.98(s,1H),11.06(s,1H)。LCMS(方法1,ES+) 382MH⁺,1.26分钟。

[0890] 实施例29

[0891] 1-{3-[4(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲腈

[0892] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从3-氟-4-硝基苯甲腈和中间体7制备为TFA盐。LCMS(方法1,ES+) 373MH⁺,1.15分钟。

[0893] 实施例30

[0894] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-(2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0895] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从1-氟-2-硝基苯和中间体7制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz,DMSO-d₆) 1.69(s,3H),2.53(s,3H),3.10(s,3H),3.24(d,J 16.63Hz,1H),3.48(d,J 16.14Hz,1H),7.22(d,J 7.83Hz,1H),7.33-7.39(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.68(br s,2H),7.76(m,2H),10.66(s,1H)。LCMS(方法1,ES+) 348MH⁺,0.67分钟。

[0896] 实施例31

[0897] (6S)-6-[3-(5-氯-1H-吡唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0898] 将中间体11(20mg,0.045mmol),5-氯-1H-吡唑(8mg,0.054mmol)乙酸铜(II)(15mg,0.081mmol)悬浮于DMF(0.25mL)中。加入吡啶(1mL)并将反应混合物在微波照射下在120℃加热30分钟。减压除去溶剂,将残余物用制备型HPLC纯化,得到标题化合物。LCMS(方法2,ES+) 368MH⁺,5.33分钟。

[0899] 实施例32

[0900] (6S)-6-[3-(5-氯-2-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0901] 根据一般方法1a、1b和1c接着使用一般方法3,从4-氯-1-氟-2-硝基苯和中间体7

制备为TFA盐。LCMS (方法2, ES+) 382MH⁺, 4.74分钟。

[0902] 实施例33

[0903] (6S)-6-[3-(1,3-苯并噻唑-2-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0904] 使用一般方法4从2-溴苯并噻唑和中间体11制备为盐酸盐。LCMS (方法2, ES+) 351MH⁺, 5.42分钟。

[0905] 实施例34

[0906] (6S)-6-[3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0907] 使用一般方法4从3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶和中间体11制备为盐酸盐。LCMS (方法2, ES+) 333MH⁺, 3.19分钟。

[0908] 实施例35

[0909] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-[3-(喹啉-3-基)苯基]四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0910] 使用一般方法4从3-溴喹啉和中间体11制备为盐酸盐。LCMS (方法2, ES+) 345MH⁺, 3.64分钟。

[0911] 实施例36

[0912] (6S)-6-{3-[5-(羟甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0913] 使用一般方法3从中间体50制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.69 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.20-3.31 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.15 (d, J 8.11Hz, 1H), 7.31 (d, J 8.11Hz, 1H), 7.56-7.82 (m, 5H), 8.72 (br s, 2H), 10.41-10.55 (m, 1H) (3H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3, ES+) 378.00MH⁺, 1.51分钟。

[0914] 实施例37

[0915] (6S)-6-{3-[5-(1-羟乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0916] 使用一般方法3从中间体55制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.37 (d, J 5.79Hz, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.24 (d, J 16.42Hz, 1H), 3.49 (d, J 16.42Hz, 1H), 4.88 (d, J 6.28Hz, 1H), 7.13 (d, J 8.21Hz, 1H), 7.34 (d, J 8.21Hz, 1H), 7.50-7.80 (m, 5H), 10.48 (br s, 1H) (5H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3, ES+) 392.00MH⁺, 1.62分钟。

[0917] 实施例38

[0918] (6S)-6-{3-[5-(1-羟基-1-甲基乙基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0919] 使用一般方法3从中间体59制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO-d₆) 1.44 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.80 (d, J 15.65Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 5.00 (s, 1H), 6.99 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.30 (d, J 8.80Hz, 1H), 7.37 (d, J 7.83Hz, 1H), 7.52-7.62 (m, 4H), 7.68 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H) (3H合并到溶剂峰)。LCMS (ESI) 406.00MH⁺, 1.64分钟。

[0920] 实施例39

[0921] (6S)-6-[3-(5-羟基-2-甲基苯并咪唑-1-基)苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0922] 使用一般方法3从中间体62制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.68 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.23 (d, J 16.14Hz, 1H), 6.84 (d, J 7.83Hz, 1H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.52-7.82 (m, 5H), 9.64 (s, 1H), 10.30-10.49 (m, 1H) (4H合并到溶剂峰)。LCMS (方法3, ES+) 364.00MH⁺, 1.53分钟。

[0923] 实施例40

[0924] (6S)-6-{3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0925] 使用一般方法3从中间体66制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.05 (d, J 6.36Hz, 3H), 3.19 (dd, J 16.63, 3.91Hz, 1H), 3.47 (dd, J 16.63, 5.38Hz, 1H), 7.41-7.68 (m, 5H), 7.95 (d, J 8.31Hz, 1H), 10.37 (d, J 16.63Hz, 1H) (NH信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 450.00MH⁺, 2.34分钟。

[0926] 实施例41

[0927] (6S)-2-亚氨基-3,6-二甲基-6-{3-[2-甲基-6-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-苯基}六氢嘧啶-4-酮

[0928] 使用一般方法3从中间体69制备为TFA盐。 δ_{H} (400MHz, CD₃OD) 1.79 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (d, J 16.63Hz, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.60 (d, J 6.36Hz, 1H), 7.64-7.81 (m, 5H), 7.89 (d, J 7.83Hz, 1H) (NH信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 416.00MH⁺, 2.26分钟。

[0929] 实施例42

[0930] 1-{3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基-苯并咪唑-5-甲酸

[0931] 使用一般方法3从中间体72制备为TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 392.00MH⁺, 1.24分钟。

[0932] 实施例43

[0933] (6S)-6-{3-[7-(二甲基氨基甲基)-2-甲基苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0934] 使用一般方法3从中间体78制备为TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 405.00MH⁺, 2.26分钟。

[0935] 实施例44

[0936] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0937] 使用一般方法3从中间体81制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 400.00MH⁺, 2.15分钟。

[0938] 实施例45

[0939] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4-二氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基四氢嘧啶-4(1H)-酮

[0940] 使用一般方法3从中间体91制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 418.00MH⁺, 2.49分钟。

[0941] 实施例46

[0942] 6-氯-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-2-甲基吡啶-3-甲腈

[0943] 向中间体33 (0.15g, 0.42mmol) 的乙酸 (2.5mL) 溶液中加入2-(4-氯苯基)-3-氧代

丁腈(0.10g,0.51mmol)和分子筛(0.15g)。将反应混合物在微波照射下在130℃下加热30分钟。将反应混合物冷却至0℃,接着加入DCM(6mL)和PIFA(0.11g,0.25mmol)。将反应混合物在室温搅拌6小时,然后真空浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化,得到标题化合物(0.014g,8%,阻转异构体的混合物),为灰白色固体。LCMS(方法3,ES+) 424.00MH⁺,3.07分钟。

[0944] 实施例47

[0945] (6S)-6-[3-(6-氯-5-甲氧基-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0946] 使用一般方法3从中间体84制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 430.00MH⁺,2.12分钟。

[0947] 实施例48

[0948] (6S)-6-[3-(6-氯-5-羟基-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0949] 在0℃向中间体84(0.03g,0.06mmol)的DCM(5mL)溶液中加入三溴化硼(0.05mL)。将反应混合物在室温加热16小时,然后真空浓缩。将残余物用乙醚(10mL)和DCM(10mL)洗涤。将残余物用H₂O(20mL)和饱和NaHCO₃水溶液(25mL)稀释,然后用EtOAc(2×25mL)萃取。将有机层分离,用H₂O(25mL)和盐水(25mL)洗涤,然后用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩,得到标题化合物(0.02g,87%,阻转异构体的混合物),为灰白色固体。LCMS(方法3,ES+) 416.00MH⁺,1.75分钟。

[0950] 实施例49

[0951] (6S)-6-[3-[6-氯-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0952] 使用一般方法3从中间体87制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS(方法3,ES+) 468.00MH⁺,2.16分钟。

[0953] 实施例50

[0954] (6S)-6-[3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0955] 使用一般方法3从中间体88制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 429.00MH⁺,1.57分钟。

[0956] 实施例51

[0957] (6S)-6-[2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0958] 使用一般方法3从中间体94制备为1:1比例的阻转异构体的混合物的TFA盐。使用以下方法分离阻转异构体:

[0959] HPLC条件

[0960] 柱: DIOL,250mm x 4.6mm,5μ

[0961] 流动相A: 溶于MTBE的0.1%DEA

[0962] 流动相B: 溶于MTOH:IPA(80:20)的0.1%DEA

[0963] 等度: 10%B

[0964] 流速: 1.0mL/分钟

[0965] UV: 290nm

[0966] 阻转异构体A的保留时间:6.13分钟;HPLC纯度:95.8%。

[0967] 阻转异构体B的保留时间:5.90分钟;HPLC纯度:95.8%。

[0968] 阻转异构体A: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.44 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.87-2.94 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 7.32-7.45 (m, 3H), 7.58 (t, J 7.09Hz, 1H), 7.70-7.78 (m, 1H), 8.01 (dd, J 8.80, 4.40Hz, 1H) (NH信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 452.00MH⁺, 1.99分钟。

[0969] 阻转异构体B: δ_{H} (400MHz, DMSO- d_6) 1.48 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.84-2.92 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.59 (t, J 7.09Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.96-8.02 (m, 1H) (NH信号缺失)。LCMS (方法3, ES+) 452.00MH⁺, 2.03分钟。

[0970] 实施例52

[0971] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0972] 将搅拌的中间体93 (0.10g, 0.18mmol) 和2-羟基-2-甲基丙酸 (0.19g, 1.89mmol) 的4M HCl (5mL) 溶液在密封管中在110°C加热3小时。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (2×5mL) 洗涤。将有机层分离, 用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (0.032g, 40%, 阻转异构体的混合物), 为棕色固体。LCMS (方法3, ES+) 438.00MH⁺, 2.28分钟。

[0973] 实施例53

[0974] (6S)-6-{3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0975] 使用一般方法3从中间体95制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 481.00MH⁺, 2.06分钟。

[0976] 实施例54

[0977] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

[0978] 使用一般方法3从中间体98制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3, ES+) 438.00MH⁺, 1.99分钟。

[0979] 实施例55

[0980] 5-氟-3-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]-苯基}-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-酮

[0981] 使用一般方法3从中间体99制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。阻转异构体A: LCMS (方法3, ES+) 454.00MH⁺, 1.94分钟。阻转异构体B: LCMS (方法3, ES+) 454.00MH⁺, 2.00分钟。

[0982] 实施例56

[0983] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-3-乙基-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

[0984] 使用一般方法3从中间体121制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3, ES+) 414.00MH⁺, 2.28分钟。

[0985] 实施例57

[0986] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

[0987] 使用一般方法3从中间体111制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3,ES+) 482.00MH⁺,1.99分钟。

[0988] 实施例58

[0989] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-甲氧基-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0990] 使用一般方法3从中间体118制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3,ES+) 468.00MH⁺,2.44和2.47分钟。

[0991] 实施例59

[0992] (6S)-6-{3-[7-(二氟甲氧基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0993] 使用一般方法3从中间体126制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3,ES+) 450.00MH⁺,1.84和1.88分钟。

[0994] 实施例60

[0995] (6S)-6-{3-[7-(二氟甲基)-6-氟-2-甲基苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0996] 使用一般方法3从中间体130制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3,ES+) 434.00MH⁺,1.83和1.87分钟。

[0997] 实施例61

[0998] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-(1-羟基-1-甲基乙基)-7-(三氟甲基)-苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[0999] 使用一般方法3从中间体131制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3,ES+) 496.00MH⁺,1.99和2.04分钟。

[1000] 实施例62

[1001] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1002] 使用一般方法3从中间体132制备为通过制备型HPLC纯化后的阻转异构体的混合物的游离碱。LCMS (方法3,ES+) 415.00MH⁺,1.56和1.63分钟。

[1003] 实施例63

[1004] 6-氯-2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢-嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-5-甲脞

[1005] 使用一般方法3从中间体136制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3,ES+) 454.00MH⁺,1.86和1.90分钟。

[1006] 实施例64

[1007] (6S)-6-{2-氟-3-[6-氟-2-(甲基氨基)-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1008] 使用一般方法3从中间体143制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3,ES

+) 467.00MH⁺, 2.28和2.32分钟。

[1009] 实施例65

[1010] 6-氯-2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢-嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-4-甲腈

[1011] 使用一般方法3从中间体141制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 454.00MH⁺, 2.45分钟。

[1012] 实施例66

[1013] 2-(二甲基氨基)-1-{2-氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}苯并咪唑-4-甲腈

[1014] 使用一般方法3从中间体142制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 420.00MH⁺, 1.96分钟。

[1015] 实施例67

[1016] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1017] 向中间体145(0.30g, 0.71mmol)的丙-2-醇(5mL)溶液中加入吡咯烷(0.26g, 3.57mmol)。将反应混合物在100℃加热16小时,然后用盐水(20mL)淬灭并用EtOAc(2×20mL)萃取。将有机层分离,用无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过柱色谱法(二氧化硅,100-200目,20%MeOH的DCM溶液)和制备型HPLC纯化粗制残余物,得到呈灰白色固体的标题化合物(TFA盐,0.034g,10%,阻转异构体的混合物)。LCMS(方法3,ES+) 455.00MH⁺, 2.35分钟。

[1018] 实施例68

[1019] 5-氯-3-{2,6-二氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]苯基}-1H-苯并咪唑-2-酮

[1020] 使用一般方法3从中间体146制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 420.00MH⁺, 2.00分钟。

[1021] 实施例69

[1022] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2,4-二氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1023] 使用一般方法3从中间体147制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 447.00MH⁺, 2.35分钟。

[1024] 实施例70

[1025] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

[1026] 使用一般方法3从中间体114制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 459.00MH⁺, 3.06分钟。

[1027] 实施例71

[1028] (6S)-6-{3-[2-(苄基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1029] 使用一般方法3从中间体151制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS(方法3,ES+) 543.00MH⁺, 3.41分钟。

[1030] 实施例72

[1031] 5-氯-3-{2,6-二氟-3-[(4S)-2-亚氨基-1,4-二甲基-6-氧代六氢嘧啶-4-基]-苯基}-4-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-酮

[1032] 使用一般方法3从中间体150制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 488.00MH⁺, 3.16和3.18分钟。

[1033] 实施例73

[1034] (6S)-6-{3-[2-环丁基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1035] 使用一般方法3从中间体152制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 492.00MH⁺, 2.59分钟。

[1036] 实施例74

[1037] (6S)-6-[3-(6-氯-2-环丁基苯并咪唑-1-基)-2-氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1038] 使用一般方法3从中间体153制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 440.00MH⁺, 2.87分钟。

[1039] 实施例75

[1040] (6S)-6-{3-[2-环丙基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1041] 使用一般方法3从中间体154制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 478.00MH⁺, 2.43分钟。

[1042] 实施例76

[1043] (6S)-6-{3-[2-氨基-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1044] 将搅拌的中间体155 (0.10g, 0.21mmol) 的甲醇NH₃ (5mL) 溶液在90°C加热16小时, 然后将反应混合物真空浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (0.019g, 20%, 阻转异构体的混合物), 为灰白色固体。LCMS (方法3, ES+) 453.00MH⁺, 1.71和1.79分钟。

[1045] 实施例77

[1046] (6S)-6-[3-(6-氯-2-甲基苯并咪唑-1-基)-2,4,6-三氟苯基]-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1047] 使用一般方法3从中间体117制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 436.00MH⁺, 3.09分钟。

[1048] 实施例78

[1049] (6S)-6-{3-[2-(二甲基氨基)-6-氟-7-(三氟甲基)苯并咪唑-1-基]-4-氟-苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1050] 使用一般方法3从中间体158制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 481.00MH⁺, 2.46分钟。

[1051] 实施例79

[1052] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(二甲基氨基)苯并咪唑-1-基]-4-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-

二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1053] 使用一般方法3从中间体161制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 429.00MH⁺, 1.67和1.69分钟。

[1054] 实施例80

[1055] (6S)-6-{2-氯-3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1056] 使用一般方法3从中间体166制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 471.00MH⁺, 1.67和2.40分钟。

[1057] 实施例81

[1058] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吗啉-4-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-2-亚氨基-3,6-二甲基六氢嘧啶-4-酮

[1059] 向中间体145 (0.30g, 0.71mmol) 的丙-2-醇 (10mL) 溶液中加入吗啉 (0.62g, 7.14mmol)。将反应混合物在110℃加热16小时, 然后真空浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC纯化, 得到标题化合物 (0.024g, 7%, 阻转异构体的混合物), 为灰白色固体。LCMS (方法3, ES+) 471.00MH⁺, 2.20分钟。

[1060] 实施例82

[1061] (6S)-6-{3-[6-氯-2-(吡咯烷-1-基)苯并咪唑-1-基]-2-氟苯基}-3-(2-羟乙基)-2-亚氨基-6-甲基六氢嘧啶-4-酮

[1062] 使用一般方法3从中间体167制备为阻转异构体的混合物的TFA盐。LCMS (方法3, ES+) 485.00MH⁺, 2.33分钟。