

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680035394.8

[51] Int. Cl.

C07D 233/88 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2008年9月24日

[11] 公开号 CN 101273018A

[22] 申请日 2006.9.22

[21] 申请号 200680035394.8

[30] 优先权

[32] 2005.9.26 [33] US [31] 60/720,589

[86] 国际申请 PCT/US2006/036985 2006.9.22

[87] 国际公布 WO2007/038271 英 2007.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.25

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 迈克尔·索蒂里奥斯·马拉马斯

詹姆斯·约瑟夫·艾尔代伊

威廉·弗洛伊德·福贝尔

多米尼克·安东尼·夸利亚托

斯凯勒·亚当·安塔内

艾伯特·琼·罗比肖

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

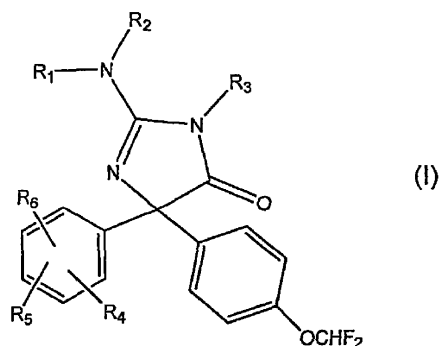
权利要求书9页 说明书99页

## [54] 发明名称

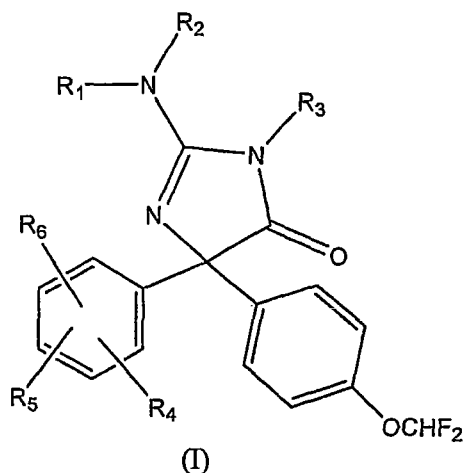
用于  $\beta$  分泌酶 (BACE) 抑制剂的氨基 - 5 -  
[4 - (二氟甲氧基) 苯基] - 5 - 苯基咪唑酮  
化合物

## [57] 摘要

本发明提供一种式 (I) 的 2 - 氨基 - 5 - [4 - (二氟甲氧基) 苯基] - 5 - 3, 5 - 二氢 - 苯基咪唑酮 - 4 - 酮化合物。本发明也提供使用所述化合物来抑制  $\beta$  分泌酶 (BACE) 和治疗  $\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结的方法。



1. 一种式 I 化合物:



其中:

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基, 或  $R_1$  和  $R_2$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环;

$R_3$  为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基;

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为 H、卤素、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{COR}_7$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 $\text{OR}_{14}$ 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $\text{SO}_n\text{R}_{17}$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烯基、卤烯基、炔基、环烷基或环杂烷基, 或当与相邻碳原子连接时,  $R_4$  和  $R_5$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环;

$n$  为 0、1 或 2;

$R_7$  和  $R_{17}$  各自独立地为 H、 $\text{NR}_8\text{R}_9$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基;

$R_8$  和  $R_9$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基, 或  $R_8$  和  $R_9$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环;

$R_{11}$ 、 $R_{14}$  和  $R_{16}$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基;

R<sub>10</sub> 和 R<sub>15</sub> 各自独立地为 H 或视情况经取代的烷基；且

R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基，或 R<sub>12</sub> 和 R<sub>13</sub> 可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 为 H。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R<sub>3</sub> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 R<sub>3</sub> 为甲基。
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的化合物，其中 R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 各自独立地为 H、卤素、COR<sub>7</sub>、OR<sub>14</sub> 或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、炔基或环烷基。
6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 为 H、COR<sub>7</sub>、OR<sub>14</sub>，或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、炔基或环烷基。
7. 根据权利要求 1 至 6 中任一权利要求所述的化合物，其中 R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 为 H 或卤素。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一权利要求所述的化合物，其中 R<sub>4</sub> 在苯环的 3 位上。
9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自由以下各物组成的群组：

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2,2,2-三氟乙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢

-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢

-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基苯甲酰胺;

(1E)-3-氯丙-1-烯基 2,5-二氯苯砜;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁氧基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(环丙基甲氧基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(乙氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙氧基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-{[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]甲基}苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-胺;

2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯

基)丁腈;

2-氨基-5-{3-[(1E)-4,4-二氟丁-1-烯-1-基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基己-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-羟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-氟戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯氧基)丁腈；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；
- (5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；



(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯甲醛;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基

-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)亚环丁基]乙酸甲酯;

其互变异构体;

其立体异构体;

和其医药学上可接受的盐。

10. 一种治疗有需要的患者与过量 BACE 活性相关的疾病或病症的方法,其包含向所述患者提供治疗有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的式 I 化合物。
11. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述疾病或病症选自由阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease); 认知障碍; 唐氏综合症 (Down's syndrome); 荷兰型遗传性淀粉样变脑出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type; HCHWA-D); 认知功能下降; 老年痴呆症; 淀粉样脑血管病; 和神经退化性病症组成的群组。
12. 根据权利要求 10 所述的方法,其中所述疾病或病症的特征为产生  $\beta$ -淀粉样沉积物或神经原纤维缠结。
13. 一种调节 BACE 活性的方法,其包含使 BACE 受体与有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的化合物接触。
14. 一种治疗有需要的患者阿尔茨海默病的方法,其包含向所述患者提供有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的化合物。
15. 一种医药组合物,其包含医药学上可接受的载剂和有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一权利要求所述的式 I 化合物。

# 用于 $\beta$ 分泌酶 (BACE) 抑制剂的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物

## 技术领域

本发明涉及 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基-3,5-二氢咪唑-4-酮化合物, 以及使用所述化合物来抑制  $\beta$  分泌酶 (BACE) 和治疗  $\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结的方法。

## 背景技术

$\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结是与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease; AD) 相关的两种主要病理特征。临床上, AD 的特征为记忆力、认知力、推理力、判断力和方位感丧失。随着疾病的发展, 运动、感官和语言能力也受到影响, 直到出现多种认知功能的全部损伤。这些认知丧失是逐渐发生的, 但通常在 4-12 年内导致严重损伤和最终死亡。

淀粉样蛋白斑和血管淀粉样血管病也是患有 21-三体综合症 (Trisomy 21) (唐氏综合症 (Down's Syndrome))、荷兰型遗传性淀粉样变脑出血 (Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type; HCHWA-D) 和其它神经退化性病征的患者的大脑特征。神经原纤维缠结也出现于包括诱发痴呆的病征在内的其它神经退化性病征中 (Varghese, J.等人, Journal of Medicinal Chemistry, 2003, 46, 4625-4630)。

$\beta$  淀粉样沉积物主要是 A $\beta$  肽的聚集体, 而 A $\beta$  肽又是淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的蛋白水解产物。更具体来说, A $\beta$  肽是由一或多种  $\gamma$  分泌酶在 C 末端和  $\beta$  分泌酶 (BACE) (也称作天冬氨酸蛋白酶, 是  $\beta$  淀粉样蛋白生成路径的一部分) 在 N 末端裂解 APP 所产生。

BACE 的活性与自 APP 产生 A $\beta$  肽直接相关 (Sinha 等人, Nature, 1999, 402, 537-540), 并且越来越多的研究表明, 抑制 BACE 将抑制 A $\beta$  肽的产生 (Roberds, S. L 等人, Human Molecular Genetics, 2001, 10, 1317-1324)。

因此, 本发明的一个目标在于, 提供作为  $\beta$  分泌酶抑制剂并且可用作治疗、预防或改善患者特征为升高的  $\beta$  淀粉样沉积物或  $\beta$  淀粉样蛋白水平的疾病或病征的治疗剂的化合物。

本发明的另一个目标在于提供适用于治疗、预防或改善患者特征为升高的  $\beta$  淀粉

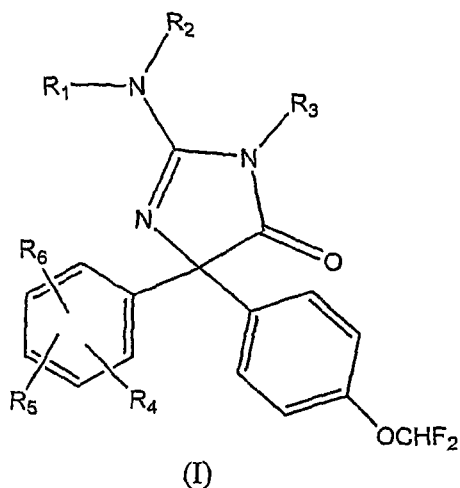
样沉积物或  $\beta$  淀粉样蛋白水平的疾病或病症的治疗方法和医药组合物。

本发明的特征在于，所提供的化合物也可用于进一步研究且说明  $\beta$  分泌酶。

本发明的这些和其它目标与特征将通过下文所述实施方式而变得更为清晰。

## 发明内容

本发明提供一种式 I 化合物：



其中：

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基，或  $R_1$  和  $R_2$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$R_3$  为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基；

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为 H、卤素、 $\text{NO}_2$ 、CN、 $\text{COR}_7$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 $\text{OR}_{14}$ 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $\text{SO}_n\text{R}_{17}$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烯基、卤烯基、炔基、环烷基或环杂烷基，或当与相邻碳原子连接时， $R_4$  和  $R_5$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$n$  为 0、1 或 2；

$R_7$  和  $R_{17}$  各自独立地为 H、 $\text{NR}_8\text{R}_9$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

$R_8$  和  $R_9$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基，或  $R_8$  和  $R_9$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$R_{11}$ 、 $R_{14}$  和  $R_{16}$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

$R_{10}$  和  $R_{15}$  各自独立地为 H 或视情况经取代的烷基；且

$R_{12}$  和  $R_{13}$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基，或  $R_{12}$  和  $R_{13}$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

本发明也涉及这些化合物用于治疗  $\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结的用途。式 I 化合物尤其适用于治疗阿尔茨海默病、认知障碍、唐氏综合症、HCHWA-D、认知功能下降、老年痴呆症、淀粉样脑血管病、退化性痴呆或其它神经退化性病症。

## 附图说明

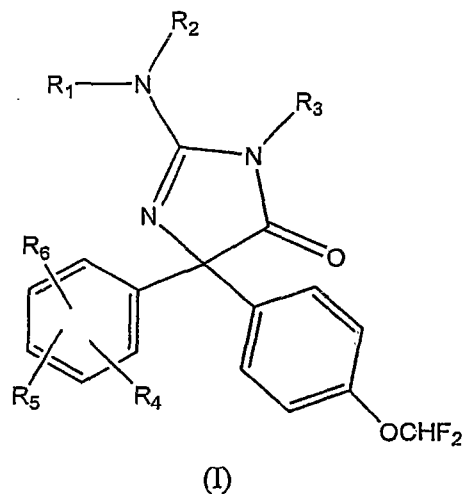
无

## 具体实施方式

阿尔茨海默病 (AD) 是一种主要的大脑退化性疾病，临床上表现为记忆力、认知力、推理力、判断力和情感稳定性的进行性丧失且逐渐导致重度精神衰退和死亡。AD 的确切病因尚未可知，但越来越多的证据表明，淀粉样  $\beta$  肽 ( $A-\beta$ ) 在所述疾病的发病机理中起重要作用 (D. B. Schenk; R. E. Rydel 等人, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 21,4141 及 D. J. Selkoe, *Physiology Review*, 2001, 81, 741)。患有 AD 的患者显示出特有的神经病理学标志，诸如尸检时在大脑中检测到的神经炎性斑 (以及在  $\beta$  淀粉样蛋白血管病中，为脑血管中的沉积物) 以及神经原纤维缠结。 $A-\beta$  是 AD 大脑中神经炎性斑的主要成分。另外， $\beta$  淀粉样沉积物和血管  $\beta$  淀粉样蛋白血管病也是患有唐氏综合症、荷兰型遗传性淀粉样变脑出血和其它神经退化性和诱发痴呆的病症的个体的特征。淀粉样前体蛋白 (APP) 的过度表达、APP 裂解成  $A-\beta$  的改变或从患者大脑中清除  $A-\beta$  的减少可能增加大脑中可溶性或纤维状形式的  $A-\beta$  的含量。1999 年鉴别出了 APP  $\beta$  位点裂解酶 BACE1 (也称作 memapsin-2 或  $As\beta 2$ ) (R. Vassar, B. D. Bennett 等人, *Nature*, 1999, 402, 537)。BACE1 是具有  $\beta$  分泌酶的所有已知功能特性和特征的膜结合天冬氨酸蛋白酶。迫切寻求作为  $\beta$  分泌酶研究助剂且作为潜在治疗剂的 BACE1 或  $\beta$  分泌酶的低分子量非肽非底物相关性抑制剂。

令人惊讶的是，现已发现式 I 的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物显示对  $\beta$  分泌酶的抑制作用和对 BACE1 的选择性抑制作用。有利地，所述苯基咪唑酮

化合物可用作治疗、预防或改善患者特征为升高的  $\beta$  淀粉样沉积物或  $\beta$  淀粉样蛋白水平的疾病或病症的有效治疗剂。因此，本发明提供一种式 I 的氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-苯基咪唑酮化合物：



其中：

$R_1$  和  $R_2$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基，或  $R_1$  和  $R_2$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$R_3$  为 H 或各自视情况经取代的烷基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基；

$R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为 H、卤素、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{COR}_7$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{NR}_{15}\text{COR}_{16}$ 、 $\text{OR}_{14}$ 、 $\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ 、 $\text{SO}_n\text{R}_{17}$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烯基、卤烯基、炔基、环烷基或环杂烷基，或当与相邻碳原子连接时， $R_4$  和  $R_5$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有一或两个选自 O、N 或 S 的杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$n$  为 0、1 或 2；

$R_7$  和  $R_{17}$  各自独立地为 H、 $\text{NR}_8\text{R}_9$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

$R_8$  和  $R_9$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、烯基、炔基或环烷基，或  $R_8$  和  $R_9$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；

$R_{11}$ 、 $R_{14}$  和  $R_{16}$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基烷基、烯基、炔基、环烷基或芳基；

$R_{10}$  和  $R_{15}$  各自独立地为 H 或视情况经取代的烷基；且

$R_{12}$  和  $R_{13}$  各自独立地为 H 或各自视情况经取代的烷基或环烷基，或  $R_{12}$  和  $R_{13}$  可连同其所连接的原子一起形成视情况含有选自 O、N 或 S 的另外杂原子的视情况经取代的 5 到 7 元环；或

其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

应了解权利要求涵盖所有可能的立体异构体和前药。此外，除非另外说明，否则各烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、环杂烷基、芳基或杂芳基涵盖视情况经取代。

视情况经取代的部分可经一或多个取代基取代。视情况存在的取代基可为通常用于医药化合物的开发或这些化合物的改性来影响其结构/活性、持久性、吸收、稳定性或其它有益性质的取代基的一或多种。这些取代基的具体实例包括卤素原子、硝基、氰基、硫氰酸基、氰酸基、羟基、烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、芳氧基、氨基、烷氨基、二烷氨基、甲酰基、羰基、烷氧羰基、羧基、烷酰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨甲酰基、烷基酰胺基、苯基、苯氧基、苄基、苄氧基、环烷基或环杂烷基，优选为卤素原子、低碳烷基或低碳烷氧基，其中“低碳”为 1 到 4 个碳原子。在一个实施例中，取代基可选自卤素、氰基、羟基、烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基。除非另外说明，否则通常可存在 0-4 个取代基。当前述取代基的任一个表示或含有烷基取代基时，其可为直链或支链且可含有至多 12 个碳原子、优选为至多 6 个碳原子、更优选为至多 4 个碳原子。

如本文中所示，术语“烷基”包括具有 1-12 个碳原子、优选为 1-6 个碳原子的直链与支链（除非另外定义）单价饱和烃部分，更优选为具有 1-4 个碳原子的“低碳”烷基。饱和烃烷基部分的实例包括（但不限于）以下化学基团：诸如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基；更高级同系物，诸如正戊基、正己基等。烷基可视情况经取代。适合烷基取代基包括（但不限于）CN、OH、卤素、烯基、炔基、环烷基、苯基、氨甲酰基、羰基、烷氧基或芳氧基。

如本文中所示，术语“卤烷基”表示具有 1 到  $2n+1$  个可相同或不同的卤素原子的  $C_nH_{2n+1}$  基团。卤烷基的实例包括  $CF_3$ 、 $CH_2Cl$ 、 $C_2H_3BrCl$ 、 $C_3H_5F_2$  等。类似地，术语卤烷氧基表示具有 1 到  $2n+1$  个可相同或不同的卤素原子的  $OC_nH_{2n+1}$  基团。

如本文中所示，术语“烷氧基烷基”指的是经至少一个  $C_1$ - $C_4$  烷氧基取代的如上文所定义的烷基。

如本文中所示，术语“烯基”指的是含有至少一个双键且具有 2-12 个碳原子、优选为 2-6 个碳原子、更优选为 2-4 个碳原子的直链或支链烃部分。这些烯基部分可

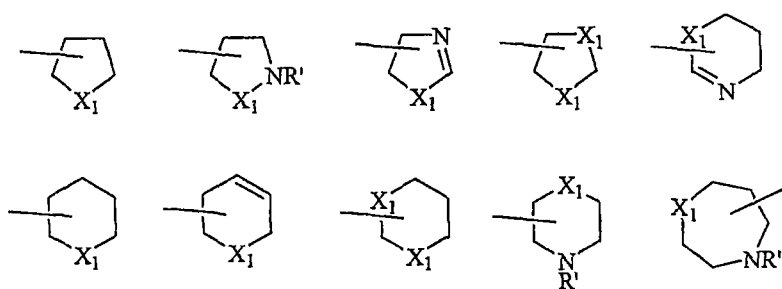
为单不饱和或多不饱和，且可以 E 或 Z 构型存在。本发明的化合物打算包括所有可能的 E 和 Z 构型。单不饱和或多不饱和烃烯基部分的实例包括（但不限于）以下化学基团：诸如，乙烯基、2-丙烯基、异丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、丁二烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)，和更高级同系物、异构体等。

如本文中所示，术语“卤烯基”表示经一或多个可相同或不同的卤素原子取代的如上文所定义的烯基。

如本文中所示，术语“炔基”指的是具有一或多个碳碳三键的烷基。炔基优选含有 2 到 6 个碳原子。炔基的实例包括（但不限于）乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。在一些实施例中，炔基可经至多四个如上所述的取代基取代。

如本文中所示，术语“环烷基”指的是具有 3-10 个碳原子的单环、双环、三环、稠合、桥接或螺饱和碳环部分。环烷基部分的任何适合环位置可与所定义的化学结构共价连接。环烷基部分的实例包括（但不限于）以下化学基团：诸如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基、金刚烷基、螺[4.5]癸基，和同系物、异构体等。

如本文中所示，术语“环杂烷基”表示含有 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的可相同或不同的杂原子且视情况含有一个双键的 5 到 7 元环烷基环系统。如本文中所述术语所包括在内的例示性环杂烷基环系统为以下环，其中  $X_1$  为  $NR'$ 、O 或 S，且  $R'$  为 H 或如上文所定义的可选取代基。



如本文中所示，术语“芳基”表示具有至多 20 个碳原子（例如 6-20 个碳原子）的芳香族碳环部分，其可为单一环（单环）或稠合在一起或共价连接的多个环（双环、至多三环）。芳基部分的实例包括（但不限于）以下化学基团：诸如，苯基、1-萘基、2-萘基、二氢萘基、四氢萘基、联苯基、蒽基、菲基、芴基、茚满基、亚联苯基、茛基、亚茛基等。在一些实施例中，“芳基”可经 1-5 个取代基取代。

如本文中所示，术语“杂芳基”表示（例如）具有 5-20 个环原子的芳香族杂环环

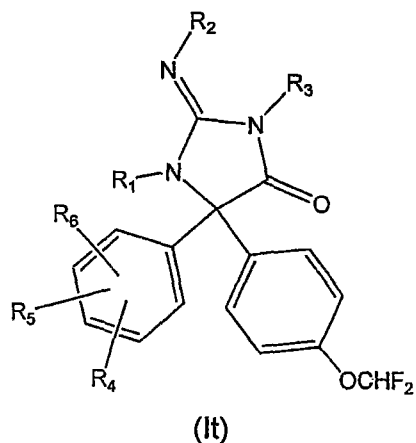


系统，其可为单一环（单环）或稠合在一起或共价连接的多个环（双环、至多三环）。优选杂芳基为 5 到 6 元环。所述环可含有 1 到 4 个选自氮、氧或硫的杂原子，其中所述氮或硫原子视情况经氧化，或所述氮原子视情况经季铵化。杂芳基部分的实例包括（但不限于）以下杂环：诸如，呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、咪唑、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、1H-四唑、1,3,4-恶二唑、1H-1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、苯并恶唑、苯并异恶唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、噻唞、苯并咪唑、吲哚、吲唑、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、嘌呤、蝶啶、9H-吡唑、 $\alpha$ -吡啶等。

如本文中所示，术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

可使用此项技术中公认的程序将本发明的化合物转化为盐，尤其为医药学上可接受的盐。例如，与碱形成的适当盐为：金属盐，诸如碱金属或碱土金属盐，例如钠盐、钾盐或镁盐；或与氨或以下有机胺形成的盐：诸如，吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单、二或三低碳烷基胺（例如乙基叔丁胺、二乙胺、二异丙胺、三乙胺、三丁胺或二甲基丙胺）或单、二或三羟基低碳烷基胺（例如单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺）。此外可形成内盐。也包括不适用于医药用途、但可用于（例如）分离或纯化游离化合物或其医药学上可接受的盐的盐。当本发明化合物含有碱性部分时，如本文中所示，术语“医药学上可接受的盐”指的是由以下有机酸和无机酸形成的盐：例如，乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲烷磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸和类似已知可接受的酸。当本发明化合物含有羧酸根或酚部分或能够形成碱加成盐的类似部分时，也可由有机碱和无机碱来形成盐，优选为碱金属盐，例如钠盐、锂盐或钾盐。

本发明化合物可以一或多种互变异构体形式存在。所属领域的技术人员将认识到式 I 化合物也可以如下所示的互变异构体 It 形式存在。



互变异构体通常彼此平衡存在。当这些互变异构体在环境和生理条件下互相转化时，提供相同有用的生物作用。本发明包括这些互变异构体的混合物以及个别互变异构体（例如式 I、It、Ita、Itb 等化合物）。

本发明化合物可能含有不对称碳原子，并且一些本发明化合物可能含有一或多个不对称中心且因此可产生光学异构体和非对映异构体。尽管未显示式 I 的立体化学，但本发明包括这些光学异构体和非对映异构体；以及外消旋体和已拆分的对映异构体纯 R 和 S 立体异构体；以及 R 和 S 立体异构体和其医药学上可接受的盐的其它混合物。如果优选为一种立体异构体，那么在一些实施例中可提供实质上不含相应对映异构体的所述异构体。因此，实质上不含相应对映异构体的对映异构体指的是经由分离技术分离或经制备为不含相应对映异构体的化合物。如本文中所示，“实质上不含”意思是化合物由显著更大比例，优选为小于约 50%、更优为小于约 75%且甚至更优选为小于约 90%的一种立体异构体组成。

优选的式 I 化合物为  $R_1$  和  $R_2$  为 H 的化合物。

另一组优选的化合物为  $R_3$  为  $C_1$ - $C_4$  烷基的式 I 化合物。

也优选  $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为 H、卤素、 $COR_7$ 、 $OR_{14}$  或各自视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、炔基或环烷基的式 I 化合物。

更优选的本发明化合物为  $R_1$  和  $R_2$  为 H 且  $R_3$  为甲基的式 I 化合物。

另一组更优选的本发明化合物为  $R_4$  为 H、 $COR_7$ 、 $OR_{14}$  或各基团视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、炔基或环烷基；且  $R_5$  和  $R_6$  各自独立地为 H 或卤素的式 I 化合物。在一个实施例中， $R_4$  视情况经一或多个选自烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基或环烷基的基团取代。在另一个实施例中， $R_4$  在苯环的 3 位上。

另一组更优选的本发明化合物为  $R_1$  和  $R_2$  为 H； $R_3$  为甲基； $R_4$  为 H、 $COR_7$ 、 $OR_{14}$

或各基团视情况经取代的烷基、卤烷基、烷氧基、卤烷氧基、炔基或环烷基；R<sub>5</sub>和R<sub>6</sub>各自独立地为H或卤素；且R<sub>4</sub>在苯环的3位上的式I化合物。

优选的本发明化合物包括：

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3,3-二氟丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2,2,2-三氟乙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3,3,3-三氟丙基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

N-(3-{(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-

酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-

酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪

唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基

-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪

唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪

唑-4-酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基  
苯甲酰胺;

(1E)-3-氯丙-1-烯基 2,5-二氯苯砒;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢

-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(3,3,3-三氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二

氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(甲氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁氧基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(环丙基甲氧基)甲基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢

-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(乙氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(丙氧基甲基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-{[2-氟-1-(氟甲基)乙氧基]甲基}苯基)-3-甲基

-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,2-三氟乙氧基)甲基]苯基}-3,5-二

氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-{3-[(2,2,3,3-四氟丙氧基)甲基]苯基}-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-胺;

2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈;

4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁腈;

2-氨基-5-{3-[(1E)-4,4-二氟丁-1-烯-1-基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基己-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-甲氧基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-羟基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-氟戊-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{4-氟-3-[(1E)-4-氟丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(环丙基甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-苯氧基丙氧基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯氧基)丁腈;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-

咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-2-炔-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-氟丁氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟甲氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2-氟乙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁酰基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5S)-2-氨基-5-[3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;



2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯甲醛;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯;

[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)亚环丁基]乙酸甲酯;

或其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

更优选的本发明化合物包括:

(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮;

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-1-炔-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-

咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-甲基丁-1-炔-1-基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(3S)-3-羟基丁-1-炔-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(4-甲氧基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

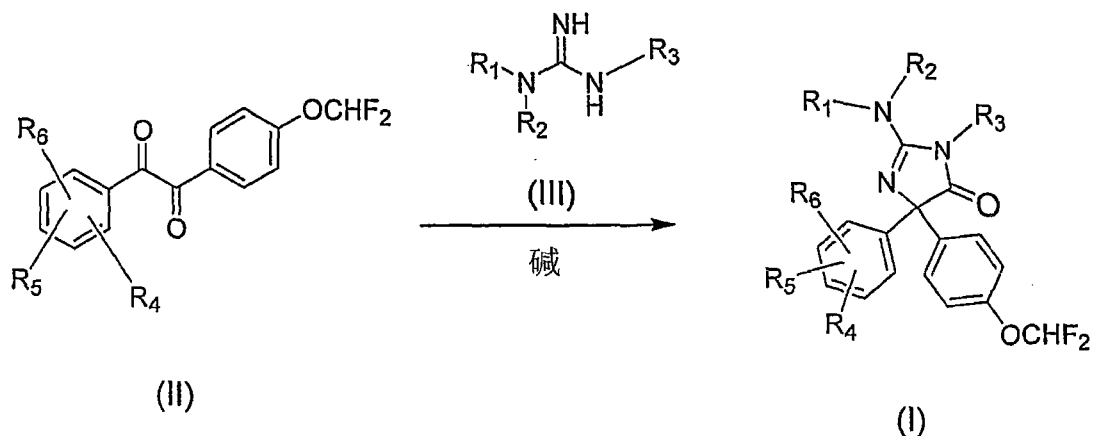
(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

(5R)-2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮；

或其互变异构体、其立体异构体或其医药学上可接受的盐。

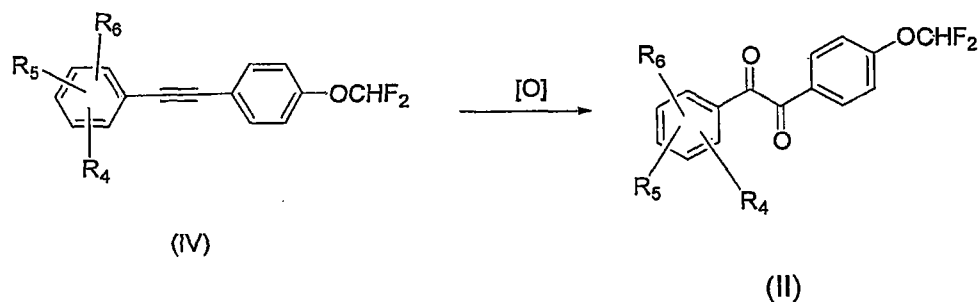
可使用常用合成方法和（需要时）标准分离技术来制备式 I 化合物。举例来说，可通过在碱（诸如金属碳酸盐）存在下使式 II 的二酮与式 III 的氨基胍衍生物反应得到所需式 I 化合物来制备式 I 化合物。反应如下文流程图 I 所示。

#### 流程图 I



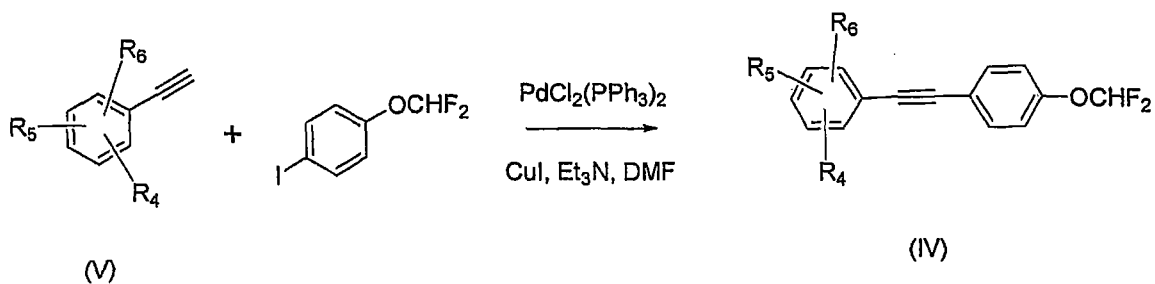
可通过使式 IV 的炔与氧化剂（诸如 Pd(II)Cl/DMSO、N-溴代丁二酰亚胺/DMSO、臭氧、高碘酸钠与水合氧化钨(IV)、三氧化硫、KMnO<sub>4</sub>、I<sub>2</sub>/DMSO 或其组合，优选为 KMnO<sub>4</sub> 和 I<sub>2</sub>/DMSO）反应来制备式 II 的二酮化合物。反应如流程图 II 所示。

#### 流程图 II



可通过在 Pd 催化剂（诸如二氯双(三苯基膦)钯(II)）和 CuI 存在下使式 V 的乙炔基苯化合物与 4-(二氟甲氧基)-1-碘苯反应得到所需式 IV 的苯基乙炔基苯化合物来制备式 IV 的炔化合物。反应如流程图 III 所示。

#### 流程图 III



有利地，式 I 化合物充当用于治疗与诸如阿尔茨海默病、21-三体综合症（唐氏综合症）、荷兰型遗传性淀粉样变脑出血（HCHWA-D）和其它神经退化性病证的疾病相关的  $\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结的 BACE 抑制剂。因此，本发明提供调节 BACE 和治疗、预防或改善与诸如阿尔茨海默病、21-三体综合症（唐氏综合症）、荷兰型遗传性淀粉样变脑出血（HCHWA-D）或其它神经退化性病证的疾病和病症相关的  $\beta$  淀粉样沉积物和神经原纤维缠结的方法。所述方法包括向罹患或易感染与过量 BACE 活性相关的疾病或损伤的患者提供有效量的式 I 化合物。本发明也提供一种治疗人类或其它哺乳动物阿尔茨海默病和相关老年痴呆症的方法，其包含向人类或其它哺乳动物投与有效量的本发明化合物。

本发明也提供一种治疗有需要的患者与过量 BACE 活性相关的病症的方法，其包含向所述患者提供治疗有效量的至少一种式 I 化合物。代表性病症包括阿尔茨海默病、认知障碍、唐氏综合症、HCHWA-D、认知功能下降、老年痴呆症、淀粉样脑血管病、退化性痴呆或其它神经退化性病证。这些疾病中有一些的特征为产生  $\beta$  淀粉样沉积物或神经原纤维缠结。

本发明还提供一种抑制 BACE 活性的方法，其包含向患者投与有效量的至少一种式 I 化合物或使 BACE 受体与有效量的至少一种式 I 化合物接触。某些方法另外包含在所述接触步骤之前或之后测定 BACE 活性。

本发明还提供一种改善哺乳动物中  $\beta$  淀粉样沉积物或神经原纤维缠结的方法，其包含向所述哺乳动物提供有效量的至少一种式 I 化合物。

还提供改善哺乳动物阿尔茨海默病、认知障碍、唐氏综合症、HCHWA-D、认知功能下降、老年痴呆症、淀粉样脑血管病、退化性痴呆或其它神经退化性病证的症状的方法，其包含向所述哺乳动物提供有效量的至少一种式 I 化合物。

其它方法预防已知罹患疾病或怀疑处于罹患疾病风险中的哺乳动物的阿尔茨海默病、认知障碍、唐氏综合症、HCHWA-D、认知功能下降、老年痴呆症、淀粉样脑血管病、退化性痴呆或其它神经退化性病证。这些方法包含向所述哺乳动物提供有效量的至少一种式 I 化合物。

如本发明所用，关于提供本发明所涵盖的化合物或物质的术语“提供”意思是直接投与此化合物或物质，或投与将在体内形成有效量的化合物或物质的前药、衍生物或类似物。本发明也涵盖提供本发明化合物来治疗所述化合物适于治疗的本文中所揭示的疾病状态。

如本文中所用，术语“患者”指的是哺乳动物，优选为人。

如本文中所用，术语“投与”指的是直接向患者投与化合物或组合物，或向患者投与将在患者体内形成等量活性化合物或物质的化合物的前药、衍生物或类似物。

如本文中所用，术语“有效量”、“治疗有效量”和“有效剂量”指的是在投与患者时能至少部分改善（且在优选实施例中为治愈）怀疑患者所罹患的病状的化合物的量。

应了解，本发明活性化合物的有效剂量可视以下因素而改变：所用特定化合物、投药模式、欲治疗的病状和其严重性，以及与欲治疗个体相关的各种身体因素。对于治疗阿尔茨海默病和其它相关老年痴呆症来说，通常当本发明化合物是以每公斤体重约 0.1 mg 至约 1 mg 的每日剂量投与有需要的个体、优选每天以分剂量两次到六次或以持续释放形式投药时，可获得令人满意的效果。对于大多数大型哺乳动物来说，总每日剂量为约 3.5 mg 至约 140 mg，优选为约 3.5 mg 至约 5 mg。对于 70 kg 的成人，总每日剂量通常将为约 7 mg 至约 70 mg 并且可经调整以提供最佳治疗效果。可调节此方案以提供最佳的治疗反应。

一方面，本发明针对包含一或多种式 I 化合物和一或多种医药学上可接受的载剂的组合物。

本发明也包含含有上述式 I 化合物和医药学上可接受的载剂的医药组合物。

如本文中所用，术语“载剂”将涵盖载剂、赋形剂和稀释剂。所属领域的技术人员熟知载剂的实例并且可根据可接受的医药程序（诸如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Alfonso R. Gennaro 编, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985) 中所述的程序，所述文献是以引用的方式全部并入本文中）来制备。医药学上可接受的载剂是与调配物中的其它成分相容且生物学上可接受的载剂。

本发明化合物可以纯形式或组合常用医药载剂经口或非经肠投与。可应用的固体载剂可包括一或多种也可充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或囊封材料的物质。化合物是以常用方式调配，例如与用于已知抗高血压剂、利尿剂和  $\beta$  阻断剂的类似方式调配。含有本发明的活性化合物的口服调配物可包含任何常用的口服形式，包括片剂、胶囊、经颊形式、锭剂、含片和口服液、悬浮液或溶液。在散剂中，载剂是细粉状固体，与细粉状活性成分形成混合物。在片剂中，将活性成分与具有必要压缩性质的载剂以适当比例混合并将其压缩成所需的形状和尺寸。散剂和片剂优选含有多达 99% 的活性成分。

胶囊可含有活性化合物与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物，所述惰性填充剂和/

或稀释剂诸如为医药学上可接受的淀粉（例如，玉米、马铃薯或木薯淀粉）、糖、人工甜味剂、粉末状纤维素（诸如，结晶和微晶纤维素）、面粉、明胶、树胶等。

有用的片剂调配物可通过常用压缩、湿式造粒或干式造粒方法制备并且利用医药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂（包括表面活性剂）、悬浮剂或稳定剂，其包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、褐藻酸、阿拉伯胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。优选的表面改性剂包括非离子型和阴离子型表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括（但不限于）：泊洛沙姆 188 (poloxamer 188)、苯扎氯铵 (benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、鲸蜡硬脂醇 (cetostearyl alcohol)、聚西托醇 (cetomacrogol) 乳化蜡、脱水山梨糖醇酯、胶状二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝和三乙醇胺。本文中的口服调配物可使用标准的延迟或限时释放调配物来改变活性化合物的吸收。口服调配物还可由以水或果汁（需要时含有适当的增溶剂或乳化剂）投与活性成分组成。

液体载剂可用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆和酞剂。本发明的活性成分可溶解或悬浮于医药学上可接受的液体载剂（诸如水、有机溶剂、两者的混合物或医药学上可接受的油或脂肪）中。液体载剂可含有其它适合的医药添加剂，诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。用于经口和非经肠投药的液体载剂的适当实例包括水（尤其含有上述添加剂（例如纤维素衍生物），优选为羧甲基纤维素钠溶液）、醇（包括一元醇和多元醇（例如二醇类））和其衍生物，以及油（例如分馏椰子油和花生油）。对于非经肠投药来说，载剂也可以是油酯 (oily ester)，诸如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在无菌液体形式的组合物中使用无菌液体载剂来进行非经肠投药。用于加压组合物的液体载剂可以是卤代烃或其它医药学上可接受的推进剂。

可例如通过肌肉内、腹膜内或皮下注射方式来使用无菌溶液或悬浮液形式的液体医药组合物。无菌溶液也可经静脉内投与。经口投药的组合物可为液体或固体形式。

医药组合物优选为单位剂型形式，例如呈片剂、胶囊、散剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒或栓剂形式。在此形式中，将组合物再分为含有适量活性成分的单位剂量；所述单位剂型可为包装组合物，例如包装散剂、小瓶、安瓿、预填充注射剂或含有液体的小袋。单位剂型可例如为胶囊或片剂自身，或者可为适当数量的所述任何组合物

的包装形式。此单位剂型可含有约 1 mg/kg 至约 250 mg/kg，且可以单次剂量或两次或两次以上分剂量提供。所述剂量可以对将本文的活性化合物引入接受者的血流中有益的任何方式投与，包括经口、植入、非经肠（包括静脉内、腹膜内和皮下注射）、经直肠、经阴道和透皮投与。所述投药可使用呈洗剂、乳膏、泡沫剂、贴片、悬浮液、溶液和栓剂（经直肠和阴道）形式的本发明化合物或其医药学上可接受的盐来进行。

当用于治疗或抑制特定疾病状态或病症而投药时，应了解有效剂量可视以下因素而改变：所用特定化合物、投药模式、欲治疗的病状和其严重性，以及与欲治疗个体相关的各种身体因素。在治疗性应用中，本发明化合物是以足以治愈或至少部分改善疾病和其并发症的症状的量提供给罹患所述疾病的患者。将足以实现此目的的量定义为“治疗有效量”。在特定病例治疗中所用的剂量应由主治医师主观决定。所涉及的变量包括特定病状和患者的体型、年龄和反应类型。

在一些情况下，可能需要将化合物以气雾剂的形式直接投与气道。对于通过鼻内或支气管内吸入投药来说，可将本发明化合物调配成水溶液或部分水溶液。

本发明化合物可非经肠或经腹膜内投与。可在适当混有表面活性剂（诸如羟丙基纤维素）的水中制备呈游离碱形式的这些活性化合物或其医药学上可接受的盐的溶液或悬浮液。还可在甘油、液体聚乙二醇和其混合物中制备油性分散液。在一般的储存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以抑制微生物的生长。

适用于注射用途的医药形式包括无菌水溶液或分散液和临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌散剂。在所有情况下，所述形式应为无菌的且应在某种程度上可流动从而方便注射。也应在制造和储存条件下稳定且应针对微生物（诸如细菌和真菌）的污染作用进行防腐处理。载剂可以是含有（例如）水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其适当的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

可通过使用透皮贴片来透皮投与本发明化合物。对本发明的目的来说，透皮投药应理解为包括经过体表和身体通道内层（包含上皮和粘膜组织）的所有投药方式。所述投药可使用呈洗剂、乳膏、泡沫剂、贴片、悬浮液、溶液和栓剂（经直肠和阴道）形式的本发明化合物或其医药学上可接受的盐来进行。

可通过使用含有活性化合物和载剂的透皮贴片来实现透皮投药，所述载剂对活性化合物呈惰性、对皮肤无毒且能使药物经过皮肤传递到血流中以供全身吸收。载剂可采用许多形式，诸如乳膏和软膏、糊剂、凝胶和封堵器（occlusive device）。乳膏和软膏可为水包油或油包水型粘性液体或半固体乳液。包含分散于石油或亲水性石油中含有活性成分的吸收性粉末的糊状物也是适合的。可使用各种封堵器将活性成分释放到

血流中，诸如覆盖含有活性成分且存在或不存在载剂的储器的半透膜，或含有活性成分的基质。其它封堵器可以从文献中得知。

本发明化合物可以常用栓剂形式经直肠或经阴道投与。可由习用物质（包括可可脂（添加或不添加蜡以改变栓剂的熔点）和甘油）来制备栓剂调配物。也可使用水溶性栓剂基质，诸如各种分子量的聚乙二醇。

在某些实施例中，本发明是针对前药。所属技术领域已知各种形式的前药，例如，如以下文献中所述的前药：Bundgaard(编), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder 等人(编), *Methods in Enzymology*, 第 4 卷, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等人(编), "Design and Application of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, 第 5 章, 113-191 (1991); Bundgaard 等人, *Journal of Drug Deliver reviews*, 8:1-38 (1992); Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 和以下页(1988); 和 Higuchi 和 Stella (编) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), 所述文献各自以引用的方式全部并入本文中。

应了解，这些化合物的投药剂量、方案和模式将根据欲治疗的疾病和个体而改变且将由相关医务人员判断。优选地，本文中之一或多种化合物的投与是以低剂量开始并且增加到达到所需效果为止。

为了更透彻地理解且为了更清楚地说明本发明，下文将阐述本发明的具体实例。以下实例仅是说明性的，而不应理解为以任何方式限制本发明的范围和潜在原则。

除非另外说明，否则所有份数都是重量份。术语 TEA、DMSO 和 DMF 分别表示三乙胺、二甲亚砜和 N,N-二甲基甲酰胺。术语 EtOAc 和 THF 分别表示乙酸乙酯和四氢呋喃。术语 NMR 表示质子核磁共振且术语 MS 表示质谱法，其中(+)指的是正离子模式，通常产生 M+1（或 M+H）吸收，其中 M 为分子质量。所有化合物都至少通过 MS 和 NMR 进行分析。

在 300 MHz 下由 Bruker AVANCE 300 光谱仪或在 400 MHz 下由 VARIAN 400 光谱仪获得质子核磁共振光谱。光谱是以 ppm ( $\delta$ ) 为单位给出且偶合常数  $J$  值是以赫兹 (Hertz) 报导。使用四甲基硅烷作为内部参照标准物。由 Perkin Elmer Sciex 100 获得质谱。

### 实例 1

制备(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]  
和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]





向 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-苯基乙烷-1,2-二酮 (3.7 g, 13.4 mmol)、二恶烷 (180 mL) 和 EtOH (240 mL) 的混合物中添加 1-甲基胍盐酸盐 (6.6 g, 60.3 mmol) 和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.4 g, 60.3 mmol) 的  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) 溶液。将新混合物在  $95^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。随后, 在真空中移除挥发物且将残余物溶于水中并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物经  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发且使用 MeOH/EtOAc (1/20) 作为洗脱溶剂经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈白色固体状的 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (3.65 g, 94%产率)。MS m/e (M+H)<sup>+</sup>332;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H)。

步骤 d) (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]

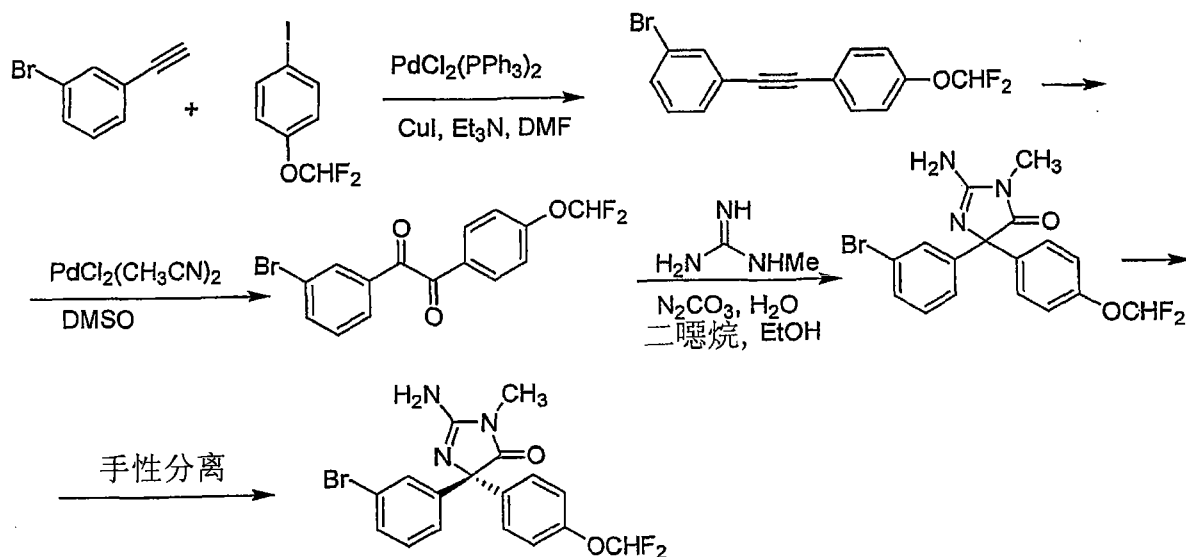
通过手性色谱技术 (Chiralcel OJ,  $0.46 \times 10$  cm, 使用于 85%己烷中的 15%乙醇和二乙胺作为流动相) 来分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 得到两种呈白色固体状的对映异构体;

[A] (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>332;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H);  $[\alpha]_{25} = +20$  (C = 1%, 于 MeOH 中), 和

[B] (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>332;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.54 Hz, 2H);  $[\alpha]_{25} = -22$  (C = 1%, 于 MeOH 中)。

## 实例 2

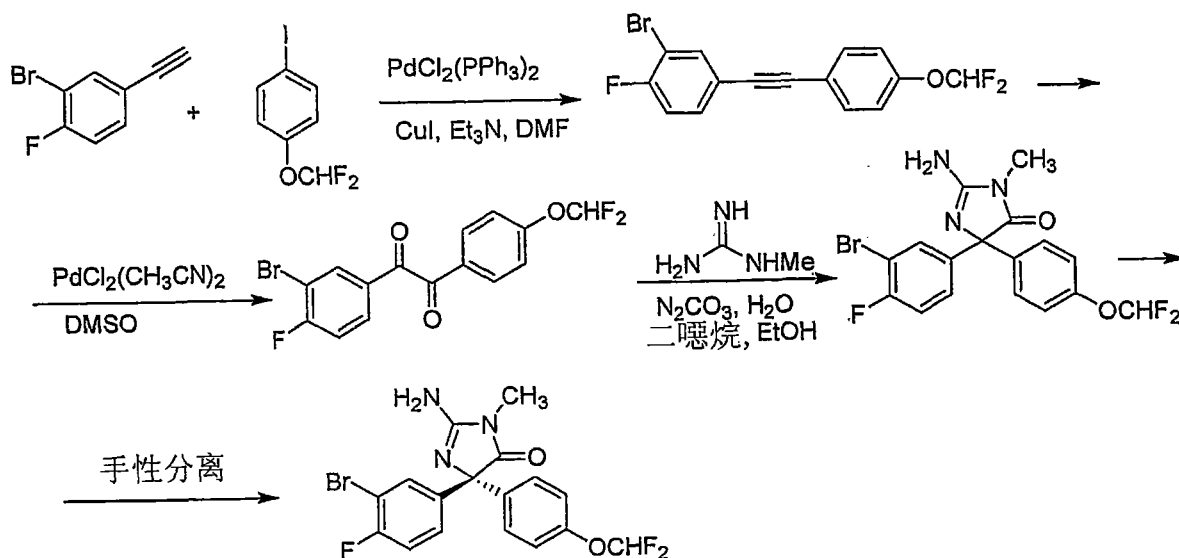
制备(5R)-2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用基本上与实例 1 步骤 a-d 中所述相同的程序，且在步骤 a 中使用 1-溴-3-乙炔基苯，获得 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物，且利用手性色谱技术（Chiralcel OJ, 2×25 cm，使用于 95% 己烷中的 5% 乙醇和二乙胺作为流动相）分离，得到标题对映异构体，MS  $m/e$  (M+H)<sup>+</sup>332；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.94 (s, 3H), 6.72 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.13-7.35 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.56 (t, J = 1.72 Hz, 1H); [α]<sub>25</sub> = -4 (C = 1%, 于 MeOH 中)。

### 实例 3

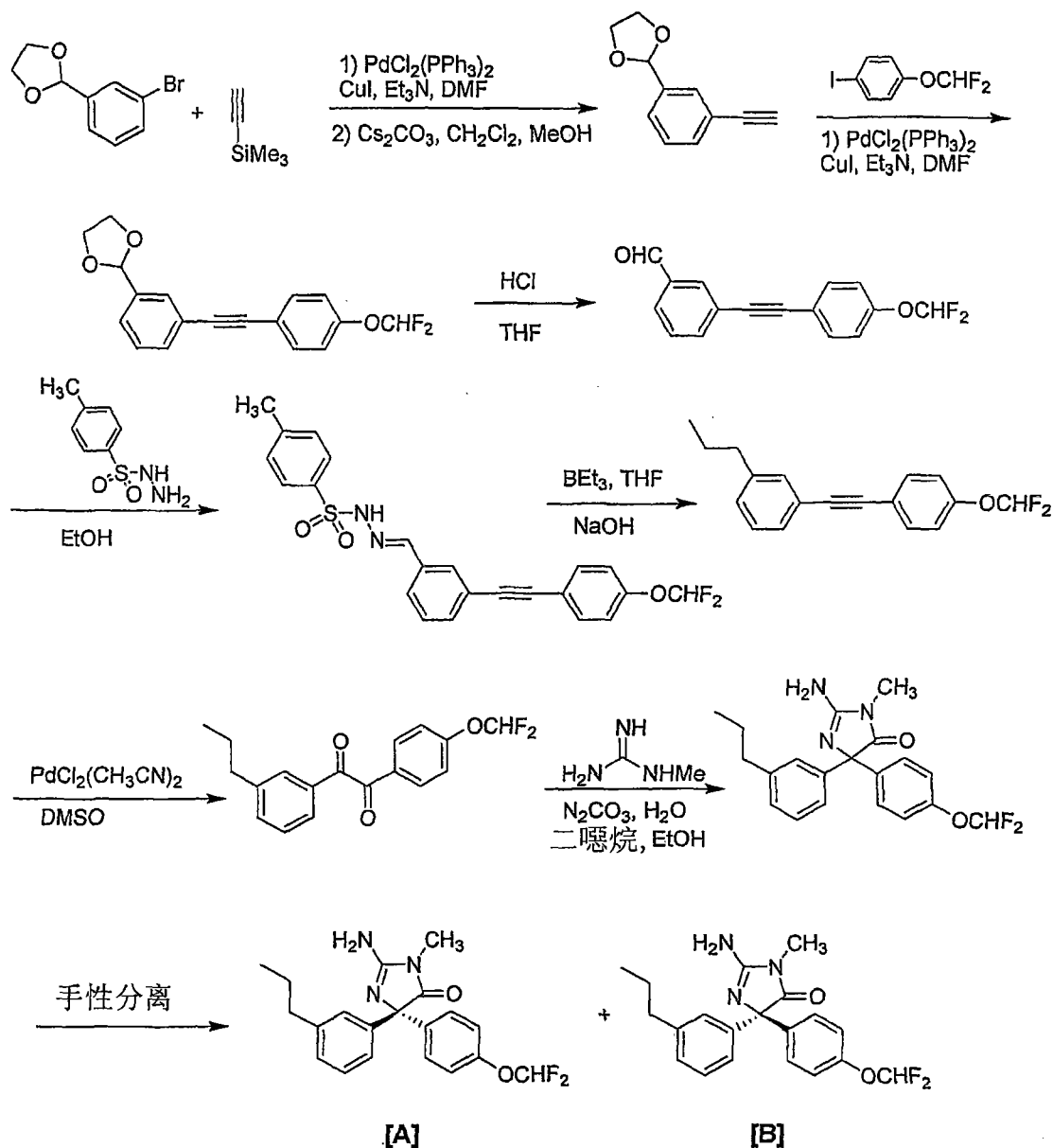
#### 制备(5R)-2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用基本上与实例 1 步骤 a-d 中所述相同的程序，且使用 3-溴-4-氟-1-乙炔基苯，获得 2-氨基-5-(3-溴-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物，且通过手性色谱技术（Chiralcel OJ，0.46×10 cm，使用于 85%己烷中的 15%乙醇和二乙胺作为流动相）分离，得到标题对映异构体，MS m/e (M+H)<sup>+</sup>332；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.94 (s, 3H), 6.74 (brs, 2H), 7.1 (d, J = 8.75 Hz, 2H), 7.13-7.65 (m, 5H), 7.67 (d, J= 2.2 Hz, 1H); [α]<sub>25</sub> = -22 (C = 1%, 于 MeOH 中)。

#### 实例 4

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]



### 步骤 a) 2-(3-乙炔基苯基)-1,3-二氧戊环

向乙炔基(三甲基)硅烷 (36 g, 367 mmol)、2-(3-溴苯基)-1,3-二氧戊环 (78 g, 342 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (400 mL) 和三乙胺 (1.181 mL, 11.81 mmol) 的混合物中鼓入无水氩气 5 分钟, 用碘化铜 (0.94 g, 4.96 mmol) 和二氯双(三苯基膦)钯(II) (7.7 g, 11.01 mmol) 处理, 在 60°C 下搅拌 3 小时, 冷却到室温, 倒入水中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到呈黄色油状的 {3-(1,3-二氧戊环-2-基)苯基}乙炔基-(三甲基)硅烷 (63 g, 256 mmol)。将黄色油溶解于  $\text{MeOH}$  (600 mL) 和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600 mL) 中, 用碳酸铯 (91.8 g, 281.6 mmol) 处理, 在室温下搅拌 10 小时, 倒入水中且用乙醚萃取。将乙醚萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥, 在真空中浓

缩且蒸馏,得到呈黄色油状的 2-(3-乙炔基苯基)-1,3-二氧戊环(42 g, 71%产率), MS m/e  $M^+174$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.9-4.05 (m, 4H), 4.15 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H)。

**步骤 b) 2-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-1,3-二氧戊环**

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序,且使用 2-(3-乙炔基苯基)-1,3-二氧戊环和 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯,获得偶合产物。使用己烷/EtOAc 5/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化,得到呈黄色油状的 2-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-1,3-二氧戊环(7.9 g, 85%产率), MS m/e  $(M+H)^+317$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.9-4.05 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 4H)。

**步骤 c) 3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯甲醛**

向 2-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-1,3-二氧戊环 (1.0 g, 3.1 mmol) 和 THF (5 mL) 的混合物中添加 HCl (2 N, 1 mL)。将混合物在室温下搅拌 2 小时,倒入水中且用 EtOAc/乙醚 1/1 萃取。将有机萃取物经  $\text{MgSO}_4$  干燥。蒸发且使用己烷/EtOAc (3/1) 作为洗脱溶剂经硅胶 (ISCO) 纯化,得到呈黄色油状的 3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯甲醛 (3.65 g, 95%产率), MS m/e  $M^+272$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.9-4.05 (m, 4H), 5.72 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.62 (m, 2H), 7.8-7.9 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 9.99 (s, 1H)。

**步骤 d) *N'*-[(1E)-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)亚甲基]-4-甲基苯磺酰肼**

将 3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯甲醛 (3.69 g, 13.57 mmol)、4-甲基苯磺酰肼 (2.9 g, 15.6 mmol) 和 EtOH (11 mL) 的混合物回流 30 分钟,冷却到室温,倒入水中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并,经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (2/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (Biotage) 纯化,得到呈棕褐色固体状的 *N'*-[(1E)-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)亚甲基]-4-甲基苯磺酰肼 (5.4 g, 90%产率), MS m/e  $(M+H)^+441$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.32 (s, 3H), 7.2 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2H), 7.3-7.6 (m, 8H), 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 11.54 (s, 1H)。

**步骤 e) 1-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}-3-丙基苯**

将 *N'*-[(1E)-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)亚甲基]-4-甲基苯磺酰肼 (0.67 mg, 1.52 mmol) 于 THF 中的混合物用三乙基硼烷 (1.0 M, 于 THF 中, 1.52 mL, 1.52 mmol) 处理,搅拌 2 分钟,用 NaOH (2.5 N, 0.61 mL, 1.52 mmol) 处理,回流 2 小时,冷却到室温,倒入水中且用 EtOAc 萃取。将有机萃取物合并,经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (50/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (ISCO)

纯化, 得到呈透明油状的 1-{{4-(二氟甲氧基)苯基}乙炔基}-3-丙基苯 (386 mg, 89 %产率), MS m/e (M+H)<sup>+</sup>286; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.6 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.79 Hz, 2H)。

#### 步骤 f) 1-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-2-(3-丙基苯基)乙烷-1,2-二酮

使用与实例 1 步骤 b 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-{{4-(二氟甲氧基)苯基}乙炔基}-3-丙基苯, 获得二酮产物。使用己烷/EtOAc 30/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈黄色油状的 1-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-2-(3-丙基苯基)-乙烷-1,2-二酮 (82%产率), MS m/e (M-H)<sup>+</sup>317; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.57 (m, 2H), 2.6 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.95(d, J = 8.78 Hz, 2H)。

#### 步骤 g) 2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-2-(3-丙基苯基)乙烷-1,2-二酮, 获得乙内酰脲产物。使用己烷/MeOH 20/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈白色固体状的 2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)-苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (91%产率), MS m/e (M+H)<sup>+</sup>374; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2H)。

#### 步骤 h) (5R)-2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]

通过手性色谱技术 (Chiralcel OJ, 0.46×10 cm, 使用于 CO<sub>2</sub> (100 巴) 中的 20% 乙醇和二乙胺作为流动相) 分离 2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 得到两种对映异构体:

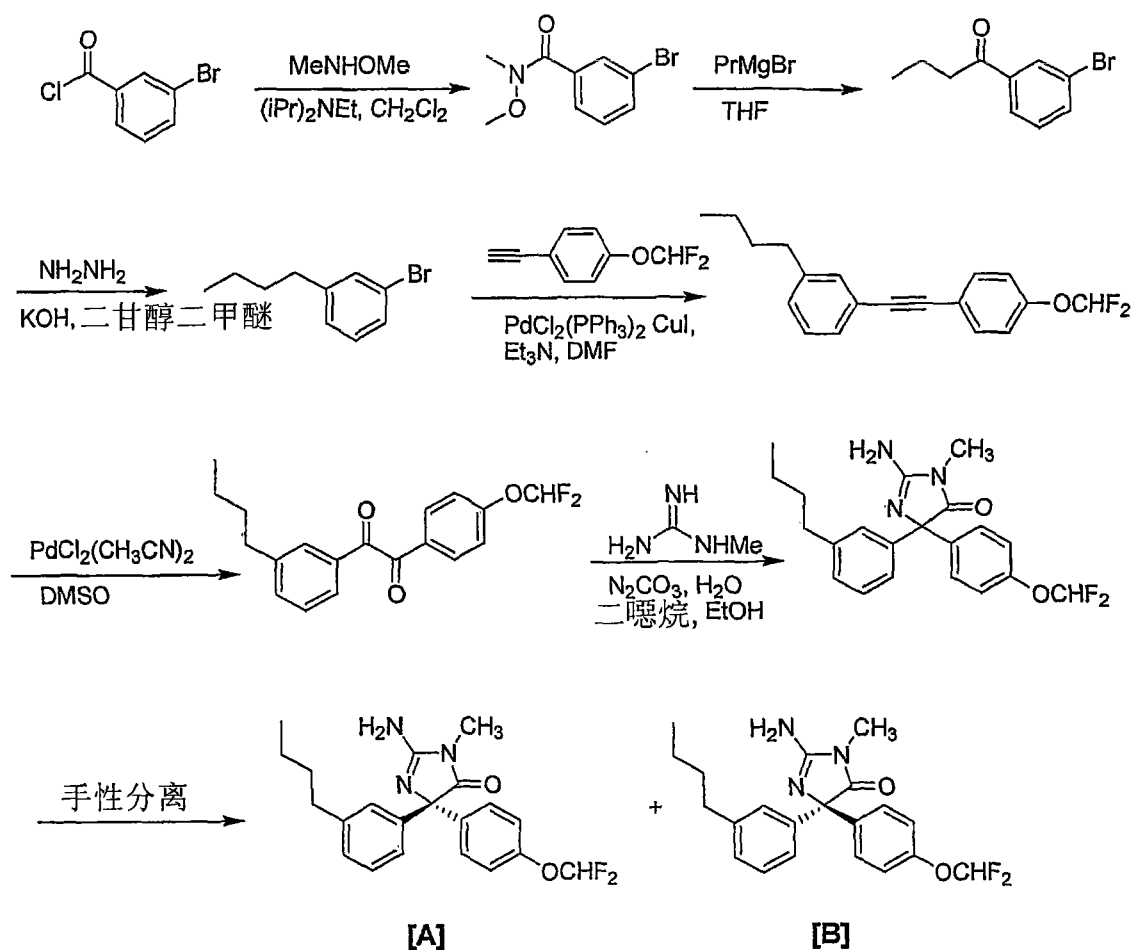
[A] (5R)-2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>374; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.44 (m 2H), 2.45 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2H); [α]<sub>25</sub> = +28 (C = 1%, 于 MeOH 中); 和

[B] (5S)-2-氨基-5-{{4-(二氟甲氧基)苯基}-3-甲基-5-(3-丙基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑

-4-酮, MS  $m/e$   $(M+H)^+$  374;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.44 (m 2H), 2.45 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d,  $J = 8.54$  Hz, 2H);  $[a]_{25} = -26.6$  ( $C = 1\%$ , 于 MeOH 中)。

### 实例 5

制备(5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]



#### 步骤 a) 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

将 N-甲氧基甲胺盐酸盐 (22.1 g, 228.5 mmol)、二异丙基乙胺 (63.5 mL, 365.6 mmol) 和  $CH_2Cl_2$  的混合物用于  $CH_2Cl_2$  中的 3-溴苯甲酰氯 (15 g, 68.5 mmol) 逐滴处理, 在室温下搅拌 30 分钟且在真空中浓缩。将所得残余物分散于水中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经  $MgSO_4$  干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (2/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (Biotage) 纯化, 得到呈棕褐色固体状的 3-溴-N-甲氧基-N-



甲基苯甲酰胺 (15.1 g, 90%产率)。

#### 步骤 b) 1-(3-溴苯基)丁-1-酮

将 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (3 g, 12.3 mmol) 于 THF 中的冷 (0°C) 溶液用丙基溴化镁 (6.15 mL, 12.3 mmol) 处理, 在室温下搅拌 1 小时, 用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止, 用 HCl (2 N) 酸化且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (20/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (Biotage) 纯化, 得到呈棕褐色固体状的 1-(3-溴苯基)丁-1-酮 (2.1 g, 75%产率)。

#### 步骤 c) 1-溴-3-丁基苯

将 1-(3-溴苯基)丁-1-酮 (1.0 g, 4.4 mmol) 和二甘醇二甲醚 (10 mL) 的混合物用肼 (1.49 g, 44 mmol) 处理, 在 100°C 下搅拌 2 小时, 用 KOH (1.23 g, 22 mmol) 处理, 在 150°C 下搅拌 6 小时, 冷却到室温, 倒入水中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈透明油状的 1-溴-3-丁基苯 (0.81 g, 86%产率)。

#### 步骤 d) 1-丁基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-溴-3-丁基苯和 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯, 获得苯基乙炔基苯产物。使用己烷/EtOAc 50/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (Biotage) 纯化, 得到呈无色油状的 1-丁基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯 (0.56 g, 28%产率), MS m/e M<sup>+</sup>300; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.82 (t, J = 7.19 Hz, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.79 Hz, 2H)。

#### 步骤 e) 1-(3-丁基苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮

使用与实例 1 步骤 b 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-丁基-3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯, 获得二酮产物。使用己烷/EtOAc 30/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈黄色油状的 1-(3-丁基苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]-乙烷-1,2-二酮 (0.39 g, 92%产率), MS m/e (M+H)<sup>+</sup>331; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.84 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.56 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.4-7.5 (m, 3H), 7.65-7.7 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.78 Hz, 2H)。

#### 步骤 f) 2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-(3-丁基苯基)-2-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 获得乙内酰胺产物。使用 EtOAc/MeOH 20/1 作为洗脱溶

剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈白色固体状的 2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>388; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ 0.82 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.25 (m 2H), 1.45 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2H)。

**步骤 g) (5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]**

通过手性色谱技术[Chiralcel OJ, 0.46×10 cm, 使用于 CO<sub>2</sub> (100 巴) 中的 20%乙醇和二乙胺作为流动相]分离 2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 得到两种对映异构体:

[A] (5R)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; MS m/e (M+H)<sup>+</sup>388; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ 0.82 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.25 (m 2H), 1.45 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2H); [α]<sub>25</sub> = +25 (C = 1%, 于 MeOH 中); 和

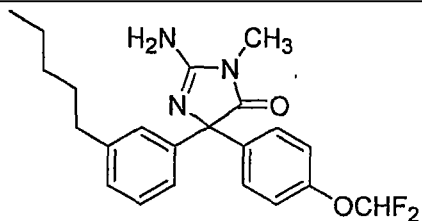
[B] (5S)-2-氨基-5-(3-丁基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮; MS m/e (M+H)<sup>+</sup>388; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ 0.82 (t, J = 7.32 Hz, 3H), 1.25 (m 2H), 1.45 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.44 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.78 Hz, 2H); [α]<sub>25</sub> = -28.8 (C = 1%, 于 MeOH 中)。

### **实例 6-10**

**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-取代-苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物**

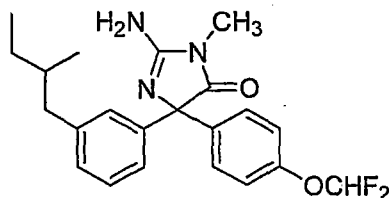
使用与实例 5 步骤 d-f 中所述基本上相同的程序, 且使用适当 1-溴-3-烷基苯和 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯, 获得下文所示化合物, 且通过 HNMR 和质谱分析来鉴别。

**实例 6: 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



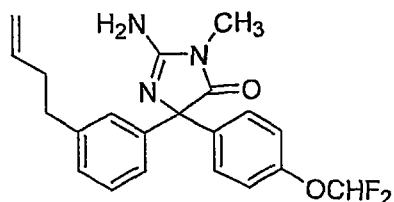
MS m/e (M+H)<sup>+</sup>402; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.72 (t, J = 6.83 Hz, 3H), 1.22 (m 4H), 1.44(m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.08 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.66 Hz, 2H)。

实例 7: 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(2-甲基丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



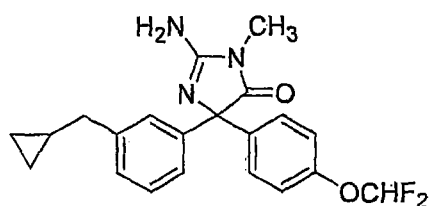
MS m/e (M+H)<sup>+</sup>402; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.7 (d, J = 6.58 Hz, 3H), 0.78 (t, J = 7.45 Hz, 3H), 1.05 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.48(m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.61 (brs, 2H), 7.0 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 8.54 Hz, 2H), 7.12-7.32 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.54 Hz, 2H)。

实例 8: 2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



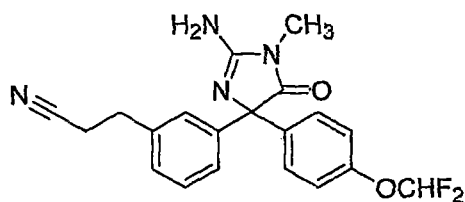
MS m/e (M+H)<sup>+</sup>386; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.2 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7.8 (m, 3H), 7.1-7.25 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.79 Hz, 2H)。

实例 9: 2-氨基-5-[3-(环丙基甲基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢

**-4H-咪唑-4-酮**

MS  $m/e$   $(M+H)^+$  386;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  0.08 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 0.87 (m, 1H), 2.41 (d,  $J = 6.96$  Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 6.6 (brs, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.67$  Hz, 2H), 7.1-7.3 (m, 5H), 7.44 (d,  $J = 8.67$  Hz, 2H)。

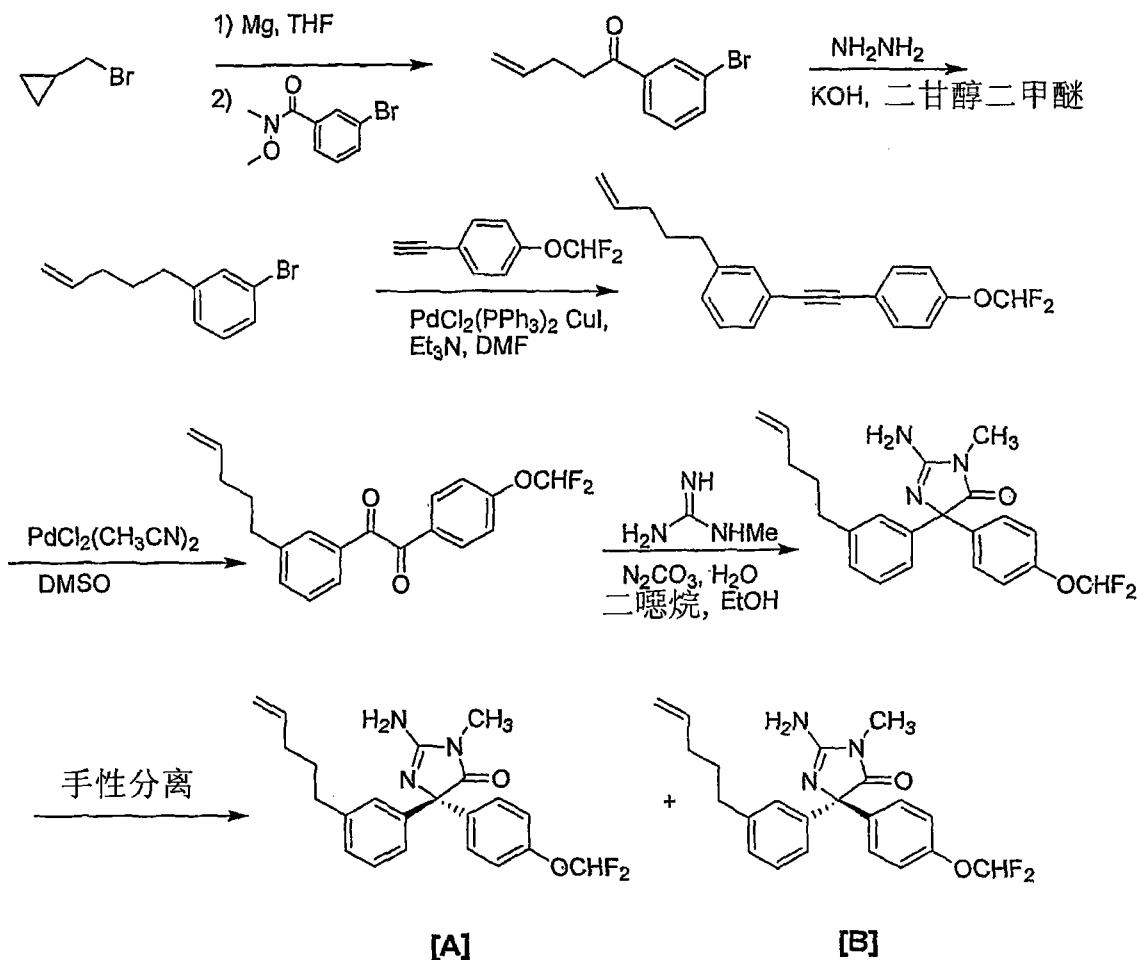
**实例 10: 3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丙腈**



MS  $m/e$   $(M-H)^+$  383;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  2.7 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.62 (brs, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.45$  Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2H)。

**实例 11**

制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]



### 步骤 a) 1-(3-溴苯基)戊-4-烯-1-酮

将镁 (0.48 g, 20.29 mmol) 于 THF 中的混合物用于 THF 中的 (溴甲基) 环丙烷 (2.49 g, 18.45 mmol) 逐滴处理, 在回流温度下加热 1 小时, 倒入 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (2.5 g, 10.24 mmol) 和 THF 的冷 (0°C) 混合物中, 使其达到室温, 搅拌 10 分钟, 用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc 10/1 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到透明油状物 (2.4 g, 54% 产率), MS m/e (M-H)<sup>+</sup>239; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.3 (m, 2H), 3.1 (t, J = 7.19 Hz, 2H), 5.02 (m, 2H), 5.8 (m, 1H), 7.47 (t, J = 7.93 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 7.08, 2.2 Hz), 7.94 (dd, J = 7.81, 1.58 Hz), 8.04 (t, J = 1.83 Hz, 1H)。

### 步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 5 步骤 d-f 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-(3-溴苯基)戊-4-烯-1-酮和 1-(二氟甲氧基)-4-乙炔基苯, 获得 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>400, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 21.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H)。

步骤 c) (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[A]和(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮[B]

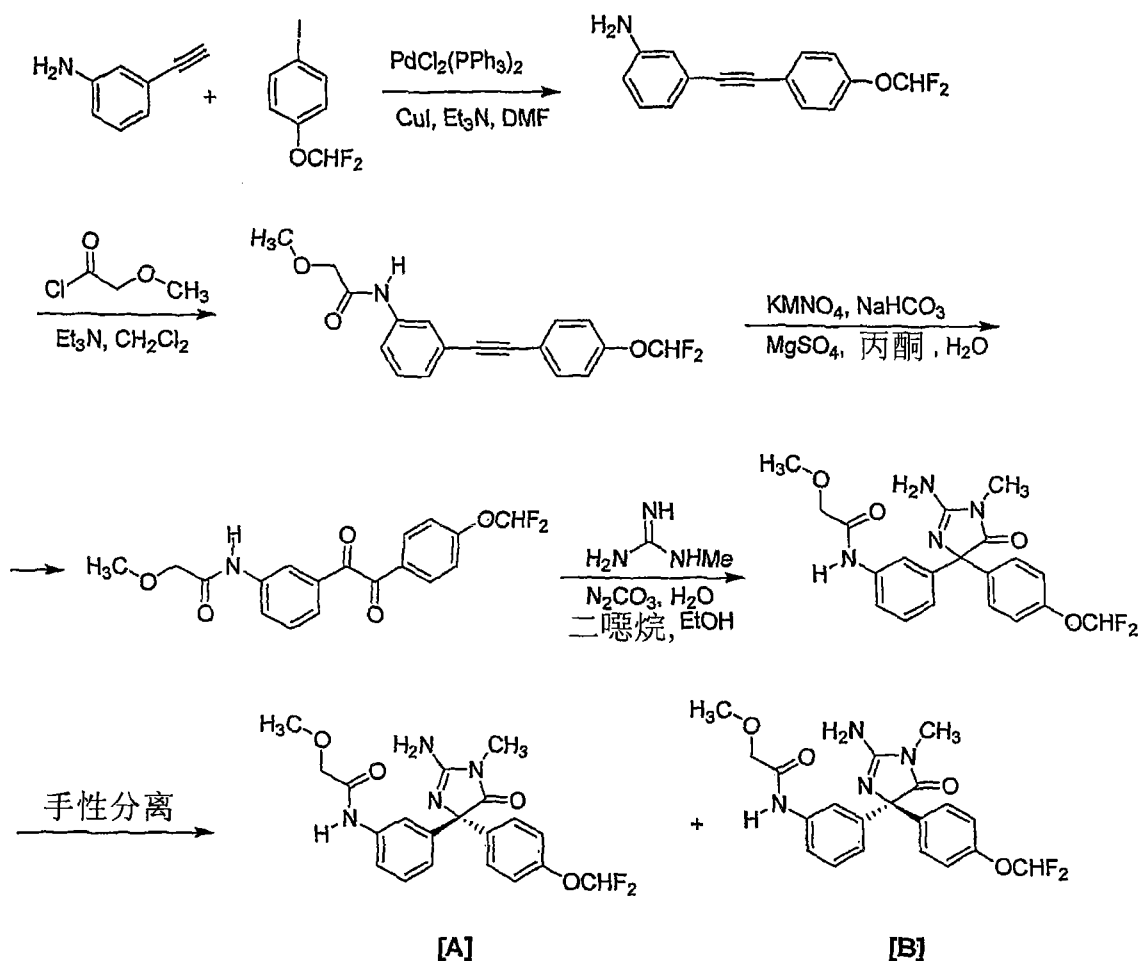
通过手性色谱技术 (Chiralpak AD, 0.46×25 cm, 使用于 90%己烷中的 10%乙醇和二乙胺作为流动相) 分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-苯基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 得到两种对映异构体:

[A] (5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>400; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 21.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H); [α]<sub>25</sub> = +23 (C = 1%, 于 MeOH 中); 和

[B] (5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-(3-戊-4-烯-1-基苯基)-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>400; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ 21.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 4.9 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 6.6 (brs, 2H), 7-7.08 (m, 3H), 7.1-7.3 (m, 4H), 7.4 (d, J = 8.67 Hz, 2H); [α]<sub>25</sub> = -19 (C = 1%, 于 MeOH 中)。

## 实例 12

制备 N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺[A]和 N-(3-(4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺[B]



### 步骤 a) 3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯胺

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序, 且使用 3-乙炔基苯胺和 1-(二氟甲氧基)-4-碘苯, 获得苯基乙炔基苯胺产物。使用  $\text{EtOAc}/\text{己烷}$  1/3 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈黄色固体状的 3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯胺 (95% 产率),  $\text{MS m/e (M+H)}^+ 260$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  5.26 (brs, 2H), 6.6 dd, ( $J = 8.17, 2.31$  Hz, 1H), 6.67 (dd, 7.44, 2.43 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.05 (t,  $J = 7.81$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 8.55 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H)。

### 步骤 b) N-(3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯基)-2-甲氧基乙酰胺

将 3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯胺 (1 g, 3.86 mmol)、三乙胺 (0.65 mL, 4.63 mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的冷 ( $0^\circ\text{C}$ ) 溶液用甲氧基乙酰氯 (0.5 g, 4.63 mmol) 逐滴处理, 使其达到室温, 搅拌 2 小时, 倒入水中且用  $\text{EtOAc}/\text{乙醚}$  1/1 萃取。将有机萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。使用  $\text{己烷}/\text{EtOAc}$  (1/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (Biotage) 纯化, 得到呈黄色固体状的 N-(3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯基)-2-甲氧基乙酰胺 (1.25 g, 94% 产率),  $\text{MS m/e (M+H)}^+ 332$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.30 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.9 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H)。

**步骤 c) N-{3-[[4-(二氟甲氧基)苯基](氧代)乙酰基]苯基}-2-甲氧基-乙酰胺**

将 N-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺 (0.68 g, 2.05 mmol)、丙酮、H<sub>2</sub>O、NaHCO<sub>3</sub> (0.1 g, 1.23 mmol) 和 MgSO<sub>4</sub> (0.37 g, 3.07 mmol) 的混合物用 KMnO<sub>4</sub> (0.32 g, 2.05 mmol) 处理, 在室温下搅拌 4 小时且过滤。将滤液用水稀释且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (1/1) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (Biotage) 纯化, 得到呈黄色油状的 N-{3-[[4-(二氟甲氧基)苯基](氧代)乙酰基]苯基}-2-甲氧基乙酰胺 (0.73 g, 98%产率), MS m/e (M+H)<sup>+</sup>364; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.32 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 7.34 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.97 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 7.81, 1.7 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 10.06 (s, 1H)。

**步骤 d) N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺**

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 N-{3-[[4-(二氟甲氧基)苯基](氧代)乙酰基]苯基}-2-甲氧基乙酰胺, 获得乙内酰脲产物。使用 EtOAc/MeOH 10/1 作为洗脱溶剂将此产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈白色固体状的 N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺 (0.15 g, 70%产率), MS m/e (M+H)<sup>+</sup>419; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)。

**步骤 e) N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺**

通过手性色谱技术 (Chiralcel AD, 2×25 cm, 使用于 75%己烷中的 25%异丙醇和二乙胺作为流动相) 分离 N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺的外消旋混合物, 得到呈白色固体状的两种对映异构体:

[A] N-(3-{(4R)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-2-甲氧基乙酰胺, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>419; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); [α]<sub>25</sub> = +18 (C = 1%, 于

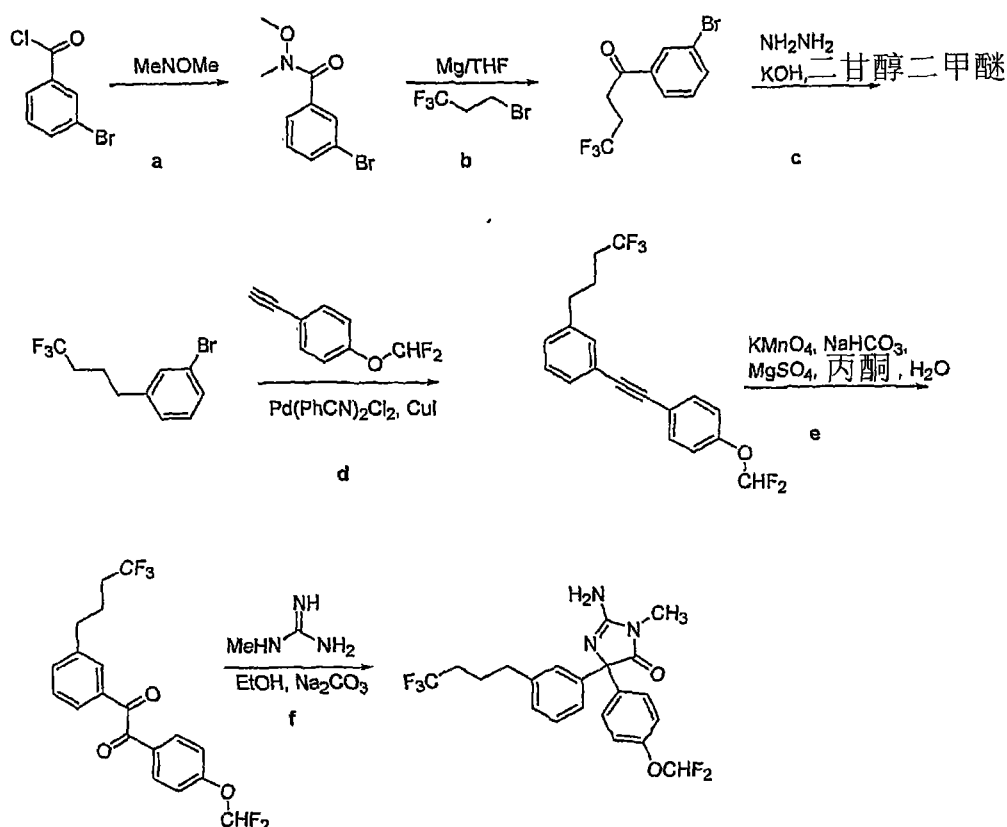


MeOH 中); 和

[B] N-(3-((4S)-2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)-2-甲氧基乙酰胺, MS m/e (M+H)<sup>+</sup>419; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.93 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 6.61 (brs, 2H), 7.08 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.44 (d, J= 8.78 Hz, 2H), 7.55 (d, J-7.93 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.71 (s, 1H); [α]<sub>25</sub> = -16 (C = 1 %, 于 MeOH 中)。

### 实例 13

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

经 1 小时将 3-溴苯甲酰氯 (20 g, 91.1 mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液逐滴添加到 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (33.6 g, 319 mmol)、二异丙胺 (98 mL, 551 mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的冷 (0°C) 溶液中。继续在室温下搅拌 30 分钟, 随后在真空中浓缩。将所得残余物分散于水中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (4/1) 作为洗脱溶剂将此残余物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈浅黄色固体

状的 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (20 g, 89%产率)。m/e (M+H)<sup>+</sup>244。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 3.21 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 7.37-7.39, (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.67-7.69(m, 1H)。

#### 步骤 b) 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮

将三氟甲基乙烷-溴化镁于 THF 中的制备溶液 (通过在 THF 中回流 Mg 与 1-溴,2-三氟甲基乙烷 2 小时制得; 4.6 g = 25.82 mmol) 缓慢添加到 3-溴-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (3.5 g, 14.3 mmol) 于 THF 中的冷 (0°C) 溶液中。继续在室温下搅拌 1 小时, 用冷饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止, 用 1 N HCl 酸化且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (10/1) 作为洗脱溶剂将粗产物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈无色油状的 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮 (3.1 g, 77%产率), m/e (M-H)<sup>-</sup> 279, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 2.5-2.6 (m, 2 H), 3.3-3.4 (m, 2 H), 7.5 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.8-7.8 (m, 1 H), 7.9-8.0 (m, 1 H), 8.1 (t, J=1.7 Hz, 1 H)。

#### 步骤 c) 1-溴-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯

将 1-(3-溴-苯基)-4,4,4-三氟-丁-1-酮 (3.1 g, 11 mmol) 和二甘醇二甲醚的混合物用单水合肼 (5.5 g, 110.3 mmol) 处理, 且在 100°C 下搅拌 2 小时, 随后用粉状 KOH (3.1 g, 55.1 mmol) 处理。继续在 150°C 下搅拌 6 小时。将混合物冷却到室温, 倒入冰/水混合物中且用乙醚萃取。将萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷作为洗脱溶剂经硅胶 (ISCO) 纯化粗产物, 得到呈无色油状的 1-溴-3-(4,4,4-三氟-丁基)-苯 (2.4 g, 88%产率)。m/e (M)<sup>+</sup>266; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.7-1.8 (m, 2 H), 2.1-2.2 (m, 2 H), 2.6 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 7.2-7.25 (m, 2 H), 7.3-7.35 (m, 1 H), 7.4 (s, 1 H)。

#### 步骤 d) 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序, 获得呈无色油状的 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]苯 (0.19 g, 30%产率), m/e (M)<sup>+</sup>354; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.74-1.78 (m, 2H), 2.17-2.21 (m, 2H), 2.62-2.66 (t, J = 7.65 Hz, 2H), 7.17-7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23-7.39 (m, 5H), 7.56-7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H)。

#### 步骤 e) 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮

将 1-二氟甲氧基-4-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基乙炔基]-苯 (7.62 mmol) 于丙酮中的溶液用 MgSO<sub>4</sub> (1.83 g, 15.25 mmol) 处理, 接着用 NaHCO<sub>3</sub> (0.38 g, 4.57 mmol) 的水溶液和 KMnO<sub>4</sub> (2.41 g, 15.24 mmol) 处理。将悬浮液搅拌 20 小时, 用 H<sub>2</sub>O 和乙醚稀释且经由 solka flocc 垫过滤。用乙醚萃取滤液。将萃取物用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥

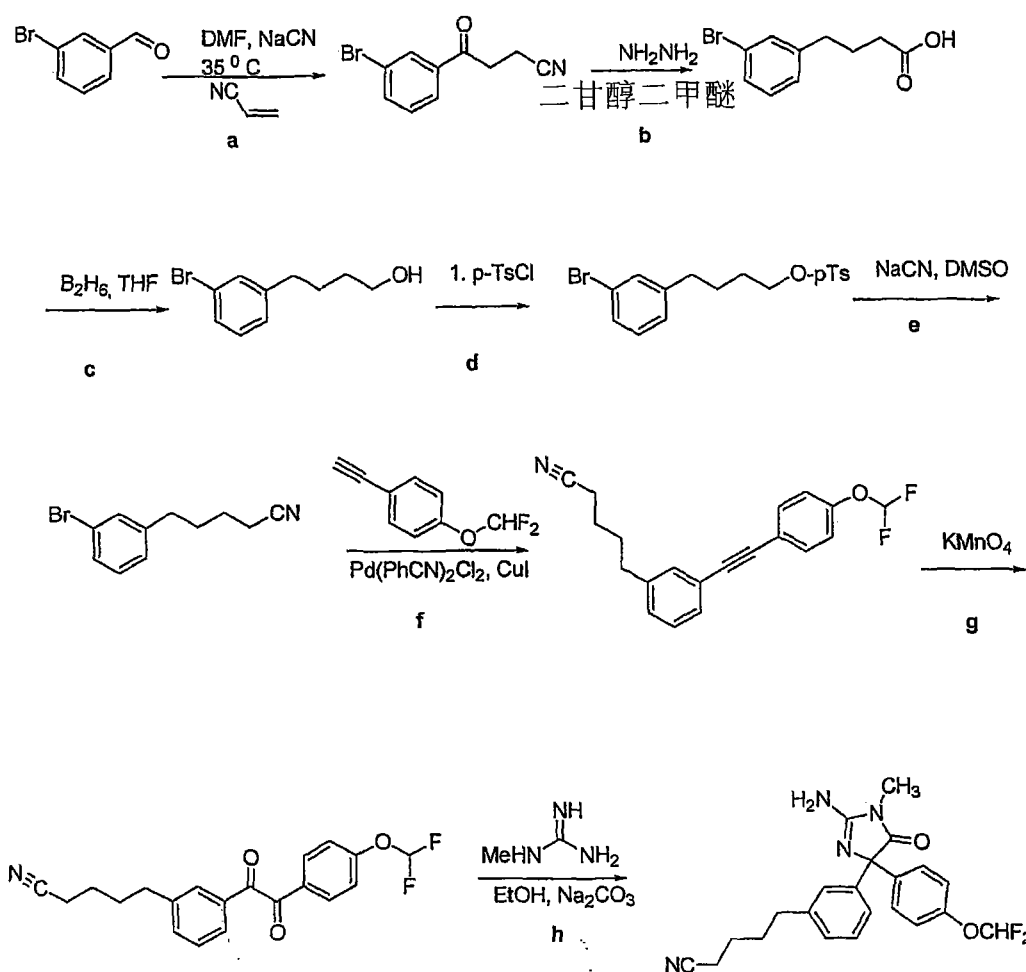
且在真空中浓缩,得到呈黄色油状的 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮。m/e (M-H)<sup>+</sup>385; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm, 1.8-1.9 (m, 2 H), 2.0-2.1 (m, 2 H), 2.7 (t, J=7.8 Hz, 2 H), 6.6 (t, J=72.6 Hz, 1 H), 7.2-7.2 (m, 2 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.7-7.8 (m, 2 H), 8.0-8.0 (m, 2 H)。

#### 步骤 f) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(4,4,4-三氟丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序,获得呈白色固体状的标题产物, 0.11 g (55%产率), 熔点 70°C; m/e (M-H)<sup>+</sup>440.1; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.64-1.68 (dd, J = 7.9 Hz, 2H), 2.16-2.19 (m, 2H), 2.54-2.58 (t, J = 7.76 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 6.61 (bs, 2H), 6.93 + 7.3 (s, 1H), 7.04-7.06 (d, J = 8.81 Hz, 2H), 7.18-7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.40-7.42 (d, J = 8.81 Hz, 2H)。

#### 实例 14

#### 制备 5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈



**步骤 a) 4-(3-溴苯基)-4-氧代-丁腈**

将粉状氰化钠 (1.23 g, 25 mmol) 于 DMF 中的混合物用 3-溴-苯甲醛于 DMF 中的溶液缓慢处理, 在 35°C 下搅拌 3 小时, 冷却到室温, 倒入 0.5 N 冷 HCl 溶液中且用乙醚萃取。将萃取物合并, 用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。将所得残余物于乙醚中湿磨且过滤。将滤饼干燥, 得到呈黄色固体状的 4-(3-溴苯基)-4-氧代-丁腈 (4 g, 58%产率)。m/e (M)<sup>+</sup>237。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 2.7 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 3.5 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 7.5 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.9 (ddd, J=7.9, 2.1, 0.9 Hz, 1 H), 8.0 (ddd, J=7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1 H), 8.1 (t, J=1.7Hz, 1 H)。

**步骤 b) 4-(3-溴苯基)丁酸**

以与实例 3 步骤 c 中所述实质上相同的方式来制备标题化合物且获得浅棕色油状物 (2.85 g, 93%产率), m/e (M-H)<sup>-</sup>241。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.7-1.8 (m, 2 H), 2.2 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 2.6 (t, J=7.9 Hz, 2 H), 7.2-7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.4-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.4, (m, 1 H), 12.1 (s, 1 H)。

**步骤 c) 4-(3-溴苯基)丁-1-醇**

将 4-(3-溴苯基)丁酸 (2.85 g, 11.7 mmol) 于 THF 中的冷 (0°C) 溶液用 B<sub>2</sub>H<sub>6</sub>-THF 溶液 (35 mL) 缓慢处理, 在室温下搅拌 18 小时, 倒入冰/水中, 用 2.5 N NaOH 碱化到 pH = 11 且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将萃取物合并, 用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用己烷/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4/4.5/0.5) 作为洗脱溶剂通过柱色谱法纯化所得残余物, 得到呈无色油状的 4-(3-溴苯基)丁-1-醇 (1.9 g, 70%产率)。m/e (M)<sup>+</sup>228; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.3-1.4 (m, 2 H) 1.5-1.6 (m, 2 H), 2.55-2.59 (m, 2 H), 3.3-3.38 (m, 2H), 4.3 (t, J=7.5, 1H), 7.2-7.2 (m, 1 H), 7.3 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 7.4-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.4 (m, 1 H)。

**步骤 d) 甲苯-4-磺酸 4-(3-溴-苯基)丁酯**

将 4-(3-溴苯基)丁-1-醇 (1.08 g, 4.7 mmol) 和对甲苯磺酰氯 (1.2 g, 6.3 mmol) 于 THF 中的冷 (0°C) 溶液用三乙胺 (1.8 mL, 12.3 mmol) 缓慢处理, 在室温下搅拌 4 小时, 倒入冷饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中且用乙醚萃取。将有机萃取物合并, 用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用 (己烷/EtOAc 9.5/0.5) 作为洗脱溶剂将所得残余物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈无色油状的甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)-丁酯 (2.4 g, 76%产率), m/e (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>400.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.4-1.6 (m, 4 H), 2.4 (s, 3 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 4.0 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 7.2 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.3-7.3 (m, 1 H),

7.3-7.3 (m, J=8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.4-7.5 (m, J=8.6 Hz, 2 H), 7.7-7.8 (m, 2 H)。

#### 步骤 e) 5-(3-溴苯基)戊腈

将甲苯-4-磺酸 4-(3-溴苯基)丁酯 (2.3 g, 6 mmol) 和粉状氰化钠 (0.65 g, 13 mmol) 于 DMSO 中的混合物加热到 80°C, 搅拌 1.5 小时且通过 NMR 监测。当反应完成时, 将反应混合物冷却到室温, 用 H<sub>2</sub>O 稀释且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将合并后的有机萃取物用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。使用 (己烷/EtOAc 9.5/0.5) 作为洗脱溶剂将此残余物经硅胶 (ISCO) 纯化, 得到呈无色油状的 5-(3-溴-苯基)戊腈 (1.12 g, 78% 产率), m/e (M)<sup>+</sup> 237; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 2.63-2.65 (m, 2H), 2.75-2.78 (m, 2H), 2.35-2.38 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 2H)。

#### 步骤 f) 5-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]戊腈

使用与实例 1 步骤 a 中所述基本上相同的程序, 获得呈浅棕色油状的 5-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]戊腈 (0.54 g, 88%产率), m/e (M+H)<sup>+</sup>326。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.5-1.6 (m, 2 H), 1.6-1.7 (m, 2 H), 2.5 (t, J=7.0 Hz, 2 H), 2.6 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 7.3 (dd, J=73.7 Hz, 1 H), 7.2-7.3 (m, 2 H), 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.4-7.4 (m, 1 H), 7.4-7.4 (m, 1 H)。

#### 步骤 g) 5-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]苯基}戊腈

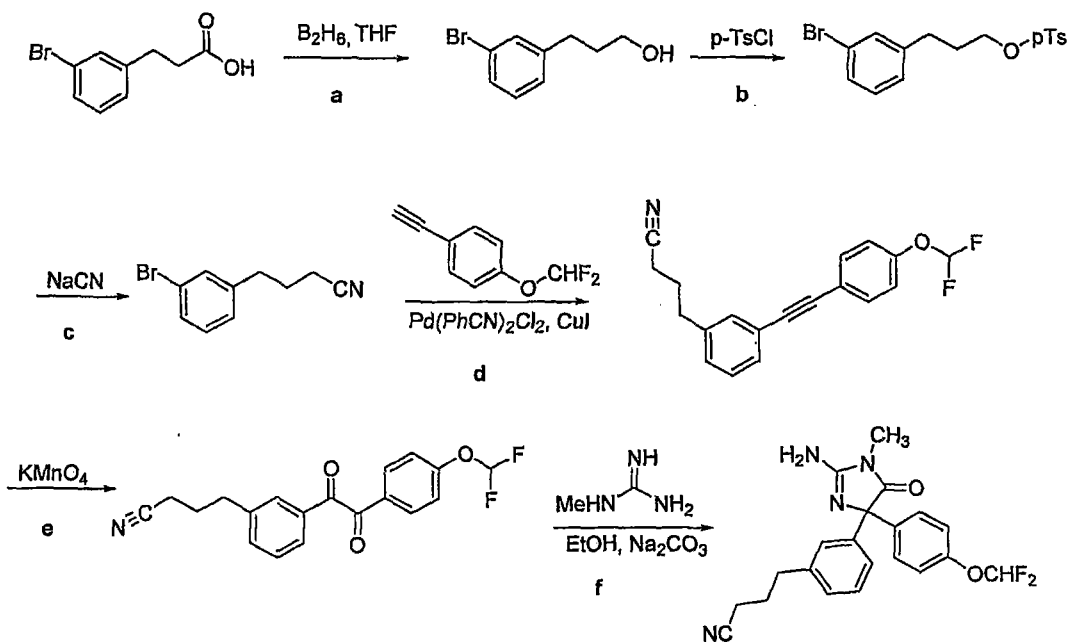
使用与实例 13 步骤 e 中所述基本上相同的程序, 获得呈浅黄色油状的 5-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]苯基}戊腈 (0.46 g, 77%产率), m/e (M+H)<sup>+</sup>358; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 ppm, 1.6-1.8 (m, 2 H), 1.7-2.0 (m, 2 H), 2.3-2.5 (m, J=7.0, 7.0 Hz, 2 H), 2.6-2.9 (m, J=7.5, 7.5 Hz, 2 H), 6.6 (t, J=72.7 Hz, 1 H), 7.2-7.4 (m, 2 H) 7.4-7.6, (m, 2 H) 7.6-7.9, (m, 2 H), 7.9-8.2 (m, 2 H)。

#### 步骤 h) 5-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)戊腈

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序, 获得呈白色固体状的标题产物, 0.23 g (43%产率), 熔点 65°C; m/e (M+H)<sup>+</sup>413; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm, 1.4-1.6 (m, 4 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.5 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.9 (s, 3 H), 6.6 (bs., 2 H), 7.1 (t, J=74.2 Hz, 1 H), 7.0-7.1 (m, 3 H), 7.2 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.2-7.2, (m, 2 H), 7.4-7.5 (m, 2 H)。

### 实例 15

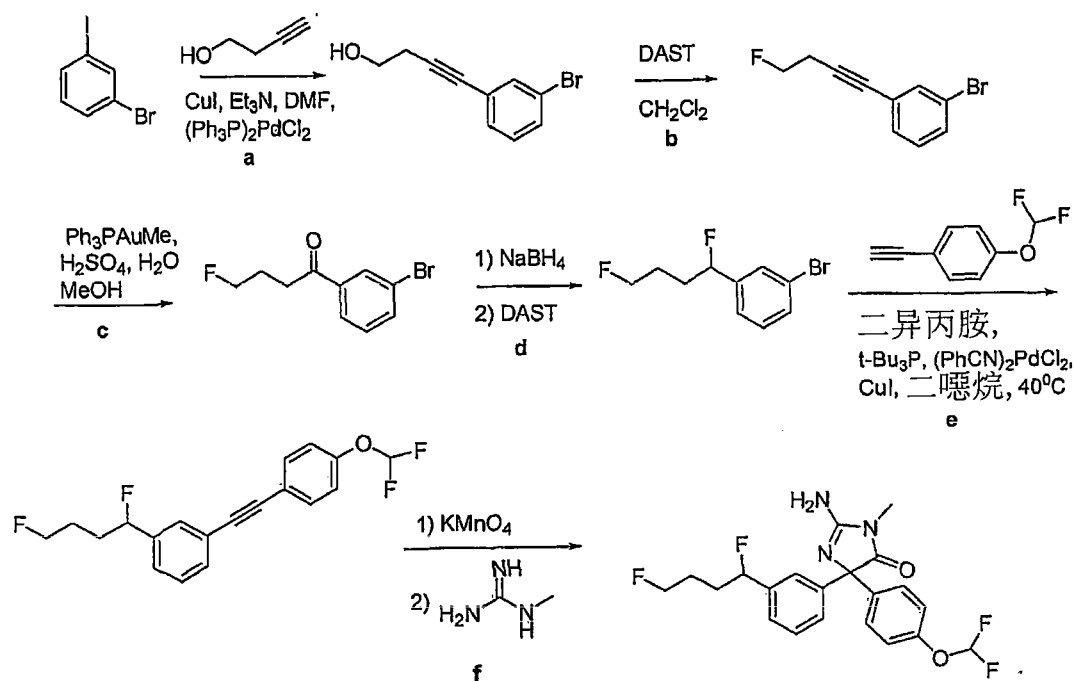
制备 4-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)丁腈



使用与实例 14 中所述基本上相同的程序，且使用 3-(3-溴苯基)丙酸，获得呈白色固体状的标题产物，0.23 g (48%产率)，熔点  $75^\circ C$ ； $m/e (M+H)^+$  399。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm, 1.73-1.76 (m, 2 H), 2.44-2.46 (m, 2 H), 2.55-2.59 (t,  $J=7.8$  Hz, 2 H), 2.9 (s, 3 H), 6.6 (bs., 2 H), 7.05-7.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H), 7.13-7.32 (m, 5 H), 7.41-7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2 H)。

### 实例 16

制备 2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 4-(3-溴苯基)丁-3-炔-1-醇

将 10.0 克 (35.3 mmol) 3-碘-溴苯于 DMF 中的溶液用 2.95 mL (88 mmol) 4-丁炔-1-醇、0.2 克 (1.06 mmol) 碘化铜(I)、1.23 克二氯双(三苯基膦)-钯(II)和 49 mL (0.35 mol) 三乙胺处理, 在室温下搅拌 18 小时, 倒入水中且用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物依次用水和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且减压浓缩。用 5% 至 30% EtOAc-己烷的梯度使所得浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈橙色油状的 4-(3-溴苯基)丁-3-炔-1-醇, 7.3 克 (92% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.79 (s, 1H), 2.67 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 3.80 (t, 2H,  $J = 6.3$  Hz), 7.14 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.30 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz), 7.41 (m, 1H), 7.54 (t, 1H,  $J = 1.6$  Hz)。

#### 步骤 b) 1-溴-3-(4-氟-丁-1-炔基)苯

在  $0^\circ\text{C}$  下将 1.5 克 (6.67 mmol) 4-(3-溴苯基)丁-3-炔-1-醇于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液用 2.0 mL (15.3 mmol) 二乙氨基三氟化硫 (diethylaminosulfur trifluoride, DAST) 处理, 在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时, 使其升温到室温达 1 小时, 倒入饱和碳酸氢钠中且用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物依次用水和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且减压浓缩。用 0% 至 24% EtOAc-己烷的梯度使所得浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈挥发性液体状的 1-溴-3-(4-氟-丁-1-炔基)苯, 0.96 克 (64% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.82 (dt, 2H,  $J = 6.6, 19.8$  Hz), 4.56 (dt, 2H,  $J = 6.6, 46.4$  Hz), 7.14 (t, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.31 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.55 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz)。

**步骤 c) 1-(3-溴苯基)-4-氟丁-1-酮**

将 0.2 克 (0.89 mmol) 1-溴-3-(4-氟丁-1-炔基)苯、2 mL MeOH、1 mg 甲基(三苯基膦)金(I)、25  $\mu$ L 浓  $H_2SO_4$  和 0.44 mL  $H_2O$  的混合物置于密封管中, 用氩气冲洗, 加热到 72°C 达 2 小时且冷却。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 依次用水和盐水洗涤, 经  $Na_2SO_4$  干燥且减压浓缩。用 0% 至 20% EtOAc-己烷的梯度使浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈油状的 1-(3-溴苯基)-4-氟丁-1-酮, 0.086 克 (40% 产率);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.13 (m, 2H), 3.09 (t, 2H,  $J = 7.1$  Hz), 4.53 (dt, 2H,  $J = 5.8, 47.1$  Hz), 7.33 (t, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 7.66 (dq, 1H,  $J = 1.0, 7.8$  Hz), 7.55 (dq, 1H,  $J = 1.0, 7.8$  Hz), 8.07 (t, 1H,  $J = 1.7$  Hz)。

**步骤 d) 1-溴-3-(1,4-二氟-丁基)苯**

在 0°C 下将 0.3 克 (1.22 mmol) 1-(3-溴-苯基)-4-氟丁-1-酮于 THF 中的溶液用 0.055 克 (1.47 mmol) 固体  $NaBH_4$  处理, 在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 使其达到室温, 搅拌 18 小时, 用  $NH_4Cl$  水溶液中止且倒入 EtOAc 中。分离各相。将有机相依次用水和盐水洗涤, 经  $Na_2SO_4$  干燥且减压浓缩, 得到呈油状的 1-(3-溴苯基)-4-氟丁-1-醇, 0.29 克 (96% 产率)。将此油溶解于  $CH_2Cl_2$  中, 冷却到 0°C, 用 0.23 mL (1.75 mmol) DAST 处理, 在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 使其升温到室温且在室温下搅拌 18 小时, 用水中止且倒入 EtOAc 中。分离各相。将有机相依次用水和盐水洗涤, 经  $Na_2SO_4$  干燥且小心地减压浓缩。浓缩物未经进一步纯化即被用于步骤 e 中。

**步骤 e) 1-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-1,4-二氟丁烷**

向 13 mg (0.034 mmol) 双(苯甲腈)二氯钼(II)于二恶烷中的脱气溶液中添加 0.145 克 (0.072 mmol) 于己烷中的 10% (重量/重量) 三叔丁基膦。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟, 依次用 4.3 mg 碘化铜(I)和 0.21 mL 二异丙胺处理, 搅拌 10 分钟, 用溶解于 2 mL 二恶烷中的 0.28 克 (1.14 mmol) 1-溴-3-(1,4-二氟-丁基)苯和 0.25 克 (1.48 mmol) 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯处理。将反应混合物加热到 35°C 达 0.5 小时, 使其冷却到室温, 在室温下搅拌 3 小时, 倒入 EtOAc 中。将有机相分离, 依次用水和盐水洗涤, 经  $Na_2SO_4$  干燥且减压浓缩。用 0% 至 25% EtOAc-己烷的梯度使浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈油状的 1-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)-1,4-二氟丁烷, 0.314 克 (82% 产率);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.77-2.07 (m, 4H), 4.51 (m, 2H), 5.48 (dq, 1H,  $J = 4.4, 47.6$  Hz), 6.51 (t, 1H,  $J = 73.5$  Hz), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz), 7.22-7.36 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 3H)。

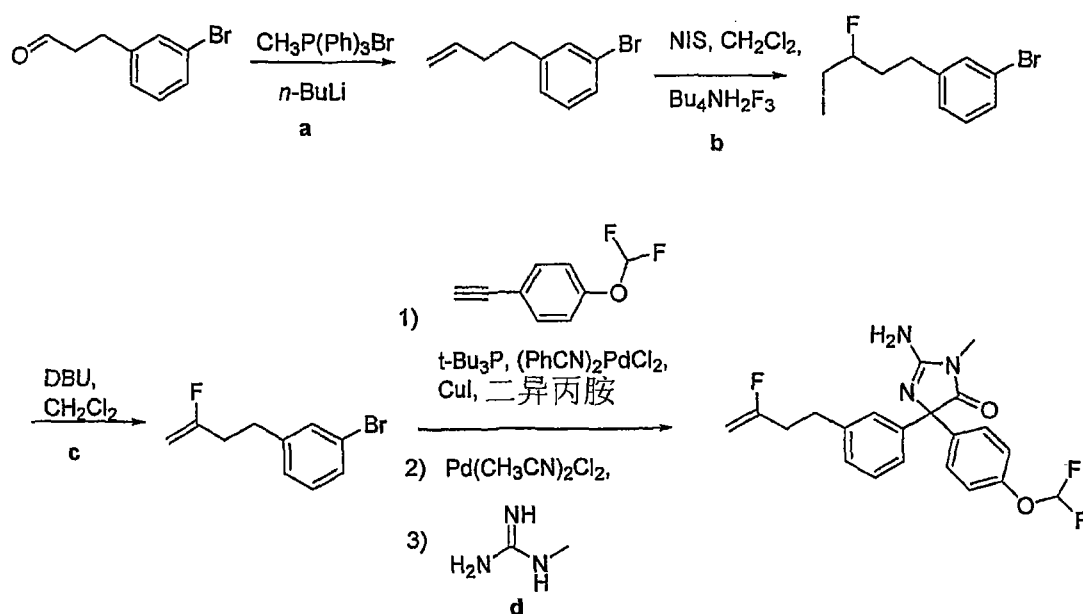
**步骤 f) 2-氨基-5-[3-(1,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



使用与实例 13 步骤 e 和实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序,且使用 1-(3-[[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基]苯基)-1,4-二氟丁烷作为起始物质,得到呈泡沫固体状的标题产物,熔点 54°C-57°C;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.61-1.91 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 4.34-4.50 (m, 2H), 5.43-5.58 (m, 1H), 6.67 (brs, 2H), 7.06 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 (t, 1H,  $J = 74.2$  Hz), 7.2 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 7.28 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz), 7.40 (m, 4H)。MS (ESI)  $m/z$  424.2 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 和 MS (ESI)  $m/z$  422.2 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ )。

### 实例 17

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 1-溴-3-丁-3-烯基苯

在 0°C 下将 1.34 克 (3.77 mmol) 甲基三苯基溴化磷于 THF 中的溶液用于己烷 (3.77 mmol) 中的 2.3 mL 1.6 M  $n\text{-BuLi}$  逐滴处理, 在 0°C 下搅拌 0.25 小时, 冷却到 -78°C, 用 3-(3-溴苯基)丙醛 (0.7 克, 3.28 mmol) 于 THF 中的溶液逐滴处理, 在 -78°C 下搅拌 1 小时, 使其升温到室温, 用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液中止且减压浓缩。将所得残余物溶于 EtOAc 中, 依次用水和盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且减压浓缩。用 0.5% EtOAc-己烷至 2.0% EtOAc-己烷的梯度使此浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈油状的 1-溴-3-丁-3-烯基苯, 0.35 克 (50% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (m, 2H), 2.66 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 4.98 (m, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 2H)。

#### 步骤 b) 1-溴-3-(3-氟-4-碘-丁基)-苯

在 0℃ 下将 0.245 克 (1.16 mmol) 1-溴-3-丁-3-烯基苯于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液用于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 0.39 克 (1.74 mmol) N-碘代丁二酰亚胺和 1.05 克 (1.74 mmol) 50% (重量/重量) 四丁基三氟化铵 (tetrabutylammoniumdihydrogen trifluoride) 处理, 在 0℃ 下搅拌 2 小时, 经 1 小时升温到室温且倒入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。将所得有机相依次用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且减压浓缩。用己烷至 7.0% EtOAc-己烷的梯度使浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈油状的 1-溴-3-(3-氟-4-碘-丁基)-苯, 0.40 克 (50%产率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.03 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 3.29 (dd, 2H, J = 5.4, 19.1 Hz), 4.47 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.32 (m, 2H)。

#### 步骤 c) 1-溴-3-(3-氟丁-3-烯基)苯

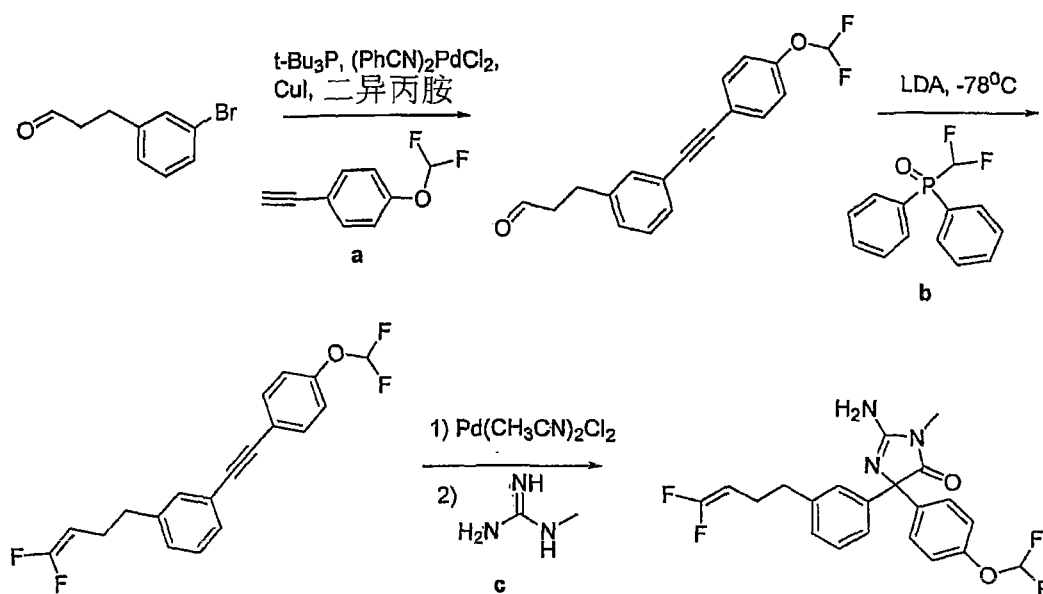
在室温下将 0.405 克 (1.1 mmol) 1-溴-3-(3-氟-4-碘丁基)-苯于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液用 0.82 mL (5.5 mmol) DBU 处理, 在室温下搅拌 24 小时且倒入 EtOAc 中。将所得有机相依次用水和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且减压浓缩。用己烷至 7.0% EtOAc-己烷的梯度使浓缩物经历硅胶色谱法, 得到呈油状的 1-溴-3-(3-氟丁-3-烯基)苯, 0.20 克 (80%产率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.45 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 3.29 (dd, 1H, J = 2.8, 50.1 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 2.8, 7.3 Hz), 7.12 (m, 2H), 7.32 (m, 2H)。

#### 步骤 d) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丁-3-烯-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 a、b 和 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-溴-3-(3-氟丁-3-烯基)苯作为起始物质, 获得呈黄褐色泡沫固体状的标题产物, 熔点 58℃-60℃; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.39 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.29 (dd, 1H, J = 8.8, 52.0 Hz), 4.47 (dd, 1H, J = 2.9, 18.2 Hz), 7.05 (brs, 2H), 7.12 (t, 1H, J = 74.2 Hz), 7.08 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z 404.1 ([M+H]<sup>+</sup>) 和 MS (ESI) m/z 402.1 ([M-H]<sup>-</sup>)

#### 实例 18

制备 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 3-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]丙醛

使用与实例 16 步骤 e 中所述基本上相同的程序，且使用 3-(3-溴苯基)丙醛代替 1-溴-3-(1,4-二氟-丁基)苯，得到呈油状的 3-[3-(4-二氟甲氧基-苯基乙炔基)苯基]丙醛，产率为 42%。此油未经进一步纯化即被用于下一步骤中。

#### 步骤 b) 1-(3-{{4-(二氟甲氧基)苯基}乙炔基}苯基)-4,4-二氟丁-3-烯

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下将 0.122 mL (0.86 mmol) 二异丙胺于 THF 中的溶液用 0.54 mL (0.54 mmol) 于己烷中的 1.6 M n-BuLi 处理，在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 0.5 小时，用 0.22 克 (0.86 mmol) 二氟甲基二苯基氧化膦于 THF 中的溶液逐滴处理，在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 45 分钟，用 3-[3-(4-二氟甲氧基苯基乙炔基)苯基]丙醛 0.17 克 (0.58 mmol) 于 THF 中的溶液处理，在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 4 小时，升温到室温，在室温下搅拌 18 小时且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。将有机相依次用水和盐水洗涤，经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且减压浓缩。用己烷至 10% EtOAc-己烷的梯度使此浓缩物经历硅胶色谱法，得到呈油状的 1-(3-{{4-(二氟甲氧基)苯基}乙炔基}-苯基)-4,4-二氟丁-3-烯，0.09 克 (52%产率)； $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (m, 2H), 2.66 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz), 4.13 (m, 1H), 6.50 (t, 1H,  $J = 73.6$  Hz), 7.07 (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz), 7.13 (m, 1H), 7.26 (d, 1H,  $J = 8.8$  Hz), 7.34 (m, 2H), 7.49 (dt, 2H,  $J = 2.1, 2.6, 8.3$  Hz)。

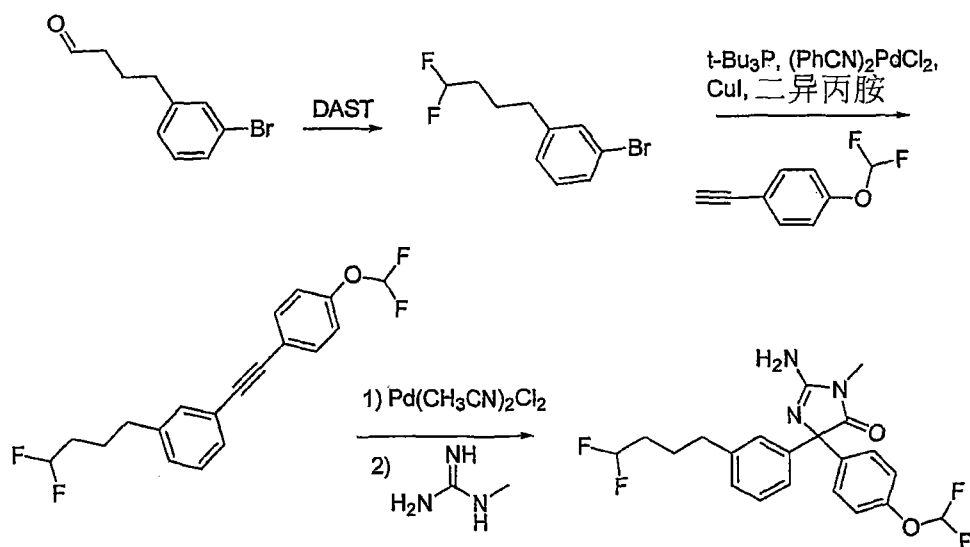
#### 步骤 c) 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 b 和 c 中所述基本上相同的程序，且使用 1-(3-{{4-(二氟甲氧基)苯基}乙炔基}苯基)-4,4-二氟丁-3-烯作为起始物质，获得呈浅黄色固体状的标题化合

物, 熔点  $59^{\circ}\text{C}$ - $62^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.14 (q, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 2.49 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.60 (brs, 2H), 7.05 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz), 7.12 (t, 1H,  $J = 74.2$  Hz), 7.18 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.40 (d, 2H,  $J = 8.7$  Hz); MS (ESI)  $m/z$  422.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 和 MS (ESI)  $m/z$  420.1 ( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ).

### 实例 19

#### 制备 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 1-溴-3-(4,4-二氟丁基)苯

将 4-(3-溴苯基)丁醛 (0.6 g, 2.6 mmol) 于戊烷中的溶液用二乙氨基三氟化硫 (DAST) (0.38 mL, 2.8 mmol) 于戊烷中的溶液处理, 在室温下搅拌 1 小时, 倒入水中且用乙醚萃取。将萃取物合并, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥且在真空中浓缩。将所得残余物经硅胶快速色谱法 (于己烷中) 纯化, 得到呈透明油状的 1-溴-3-(4,4-二氟丁基)苯, 0.36 g (54%产率);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.7 (m, 4H); 2.6 (t, 2H); 6.6 (txd, 1 H); 7.2 (m, 2H); 7.38 (d, 1H), 7.39 (s, 1H)。质谱[(+)ESI]  $m/z = 248$   $[\text{M}-\text{H}]^+$ 。

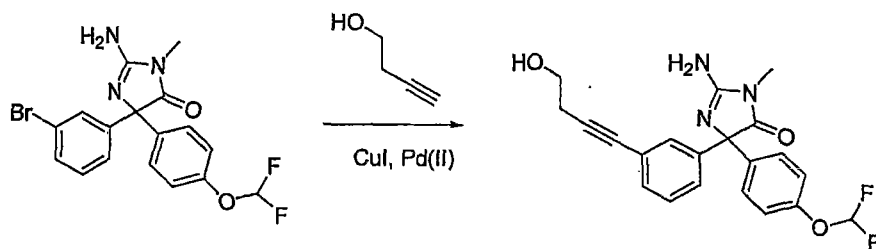
#### 步骤 b) 2-氨基-5-[3-(4,4-二氟丁基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 18 步骤 a 和 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-溴-3-(4,4-二氟丁基)苯和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基苯作为反应物, 得到呈白色固体状的标题化合物, 0.17 g (42%产率), 熔点  $54^{\circ}\text{C}$ - $57^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.6 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 2.5 (t, 2 H);

2.95 (s, 3H); 6.0 (txd, 1H); 6.6 (b, 2H); 7.1 (m, 4H); 7.4 (d, 2H)。MS [(+)ESI]  $m/z$  424 [M-H]<sup>+</sup>。

### 实例 20

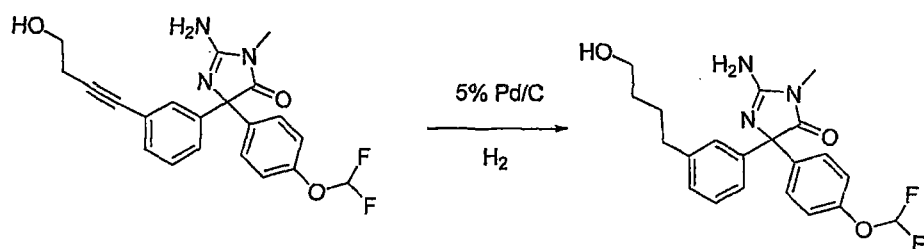
#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



在氩气下将碘化铜 (8 mg, 0.04 mmol)、双(苯甲腈)二氯化钯(II) (23 mg, 0.06 mmol) 和无水二恶烷的混合物搅拌 3 分钟, 用三叔丁基膦 (10%, 于己烷中) (240 mg, 0.12 mmol) 处理, 搅拌 5 分钟, 用二异丙胺 (0.33 mL, 2.4 mmol) 处理, 接着用 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.82 g, 2 mmol) 于二恶烷中的溶液和 1-羟基-2-丙炔 (0.47 mL, 0.006 mmol) 处理。将反应混合物加热到 35°C 达 30 分钟, 倒入水中且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥且减压浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (第 1 次于乙酸乙酯中, 第 2 次 5% 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂), 得到呈白色固体状的标题化合物, 0.39 g (48% 产率), 熔点 90°C-93°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.5 ((2H, 在 DMSO 峰下); 2.95 (s, 3 H); 3.5 (q, 2 H); 4.8 (t, 1 H); 6.6 (b, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.15 (t, 2F); 7.2 (m, 2 H); 7.3 (m, 4 H); MS [(+)ESI]  $m/z$  = 400.2 [M-H]<sup>+</sup>。

### 实例 21

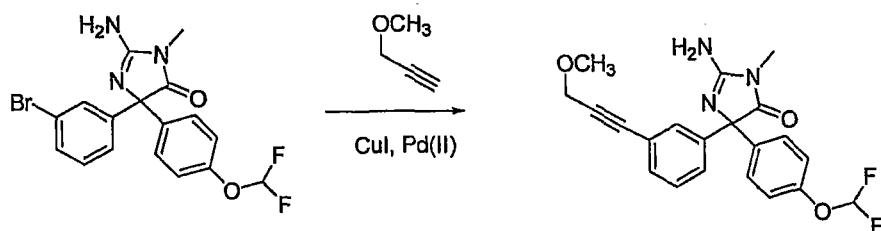
#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-羟基丁-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.26 g, 0.65 mmol) 于乙醇中的溶液和 5% 钯/木炭 (26 mg) 的混合物在 40 psi 氢气下置于 Paar 氢化器上 8 小时。将反应混合物经由硅藻土垫过滤。在真空中浓缩滤液。将所得残余物经硅胶快速色谱法 (5% 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到呈白色固体状的标题产物, 0.16 g (61% 产率), 熔点 63°C-66°C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4 ((2H, 2H); 1.5 (m, 1 H); 2.5 (2H, 在 DMSO 峰下); 2.95 (s, 3 H); 3.3 (q, 2 H); 4.3 (t, 1 H); 6.6 (b, 2H); 7.1 (m, 3H); 7.15 (t, 2F); 7.2 (m, 3 H); 7.4 (d, 2 H); MS [(+)ESI]  $m/z$  = 404 [M-H] $^+$ 。

### 实例 22

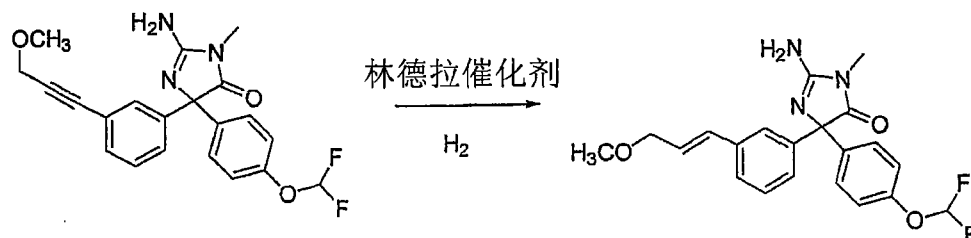
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



将 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.65 g, 1.6 mmol) 于吡咯烷中的溶液依次用 3-甲氧基-丙炔 (0.27 mL, 3.2 mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (90 mg, 0.08 mmol) 处理, 加热到 80°C 达 4 小时, 倒入水中且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并, 依次用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥且在真空中浓缩。将所得残余物经硅胶快速色谱法 (于乙酸乙酯中) 纯化, 得到呈棕色蜡状的标题产物, 0.4 g (63% 产率), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

### 实例 23

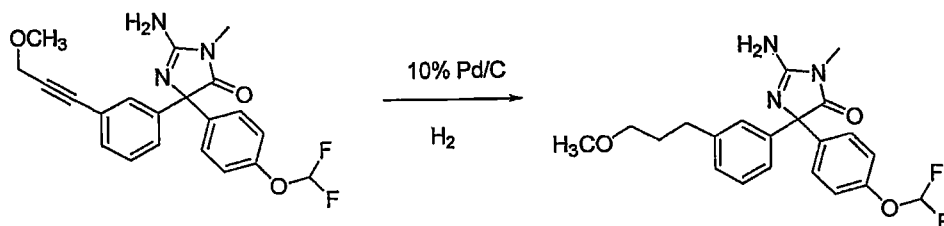
**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1Z)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.1 g, 0.25 mmol) 于乙醇 (1.5 mL) 中的溶液、喹啉 (1 滴) 和林德拉 (lindlar) 催化剂 (24 mg, 10% mol) 的混合物置于填充氢的气球下, 搅拌 16 小时, 经由硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液。将所得残余物经硅胶快速色谱法 (乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物, 0.05 g (50%产率), 熔点 41 °C-44 °C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.95 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 4.0 (d, 2H); 5.7 (q, 1H) 6.5 (d, 1H); 6.6 (b, 2H); 7.1 (m, 3H); 7.3 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z$  = 402 [M-H] $^+$ 。

**实例 24**

**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

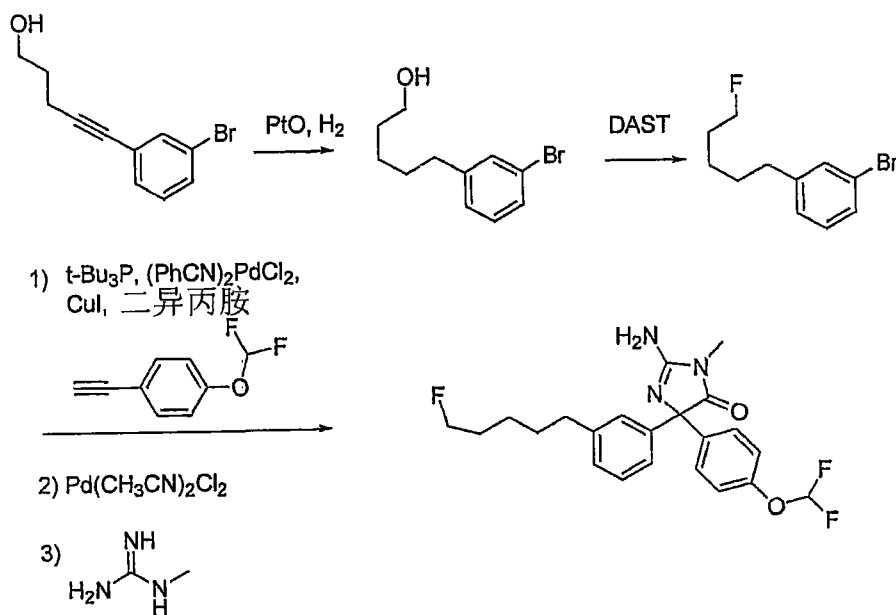


将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.1 g, 0.25 mmol) 的乙醇溶液和 10% 钯/木炭 (10 mg) 的混合物置于填充氢的气球下 16 小时且经由硅藻土过滤。将滤液在真空中浓缩到干燥。将所得残余物经硅胶快速色谱法纯化 (乙酸乙酯作为洗脱剂), 得到呈白色固体状的标题产物, 0.04 g (40%产率), 熔点 48 °C-50 °C;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.4 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2

(s, 3H); 3.3 (t, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.1 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z = 404 [M-H]^+$ 。

### 实例 25

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 5-(3-溴苯基)戊-1-醇

将 5-(3-溴-苯基)-戊-4-炔-1-醇 (实例 3 步骤 a) (1 g, 4.2 mmol) 的乙醇溶液和氧化铂 (24 mg, 10% mol) 的混合物在 40 psi 氢气下置于 parr 震荡器上 4 小时。将反应混合物经由硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液。将所得残余物经硅胶快速色谱法纯化 (第 1 次 10:1 己烷/乙酸乙酯, 第 2 次 2:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂), 得到呈透明油状的 5-(3-溴苯基)戊-1-醇, 0.75 g (74% 产率);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.2 (m, 2H); 1.3 (m, 2H); 1.5 (m, 2 H); 3.3 (q, 2H); 4.3 (t, 1 H); 7.2 (m, 2 H); 7.4 (m, 2 H) MS [(+)ESI]  $m/z = 243 [M-H]^+$ 。

#### 步骤 b) 1-溴-3-(5-氟戊基)苯

在  $-78^\circ\text{C}$  下将 5-(3-溴苯基)戊-1-醇 (0.63 g, 2.6 mmol) 于二氯甲烷中的溶液用二乙氨基三氟化硫 (DAST) (0.7 mL, 5.2 mmol) 于二氯甲烷中的溶液处理, 使其升温到室温, 在室温下搅拌 0.5 小时, 倒入水中且用乙醚萃取。将萃取物合并, 依次用饱和碳酸氢钠和水洗涤, 经硫酸镁干燥且减压浓缩。将浓缩物经硅胶快速色谱法 (40:1 己



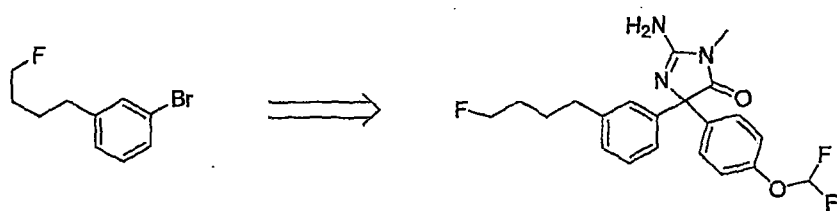
烷/乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到呈浅黄色油状的 1-溴-3-(5-氟戊基)苯, 0.4 g (63% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.3 (m, 2H); 1.6 (m, 4H); 2.5 (t, 2 H); 4.4 (dxt, 2H); 7.2 (m, 2 H); 7.4 (m, 2 H); MS [(+)ESI]  $m/z = 245$  [M-H] $^+$ 。

**步骤 c) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(5-氟戊基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

使用与实例 18 步骤 a 和 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-溴-3-(5-氟戊基)苯和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基苯作为反应物, 得到呈白色固体状的标题化合物, 0.04 g (18% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.3 (m, 2H); 1.6 (m, 4H); 2.6 (t, 2 H); 2.95 (s, 3H); 4.4 (dxt, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z$  420 [M-H] $^+$ 。

### 实例 26

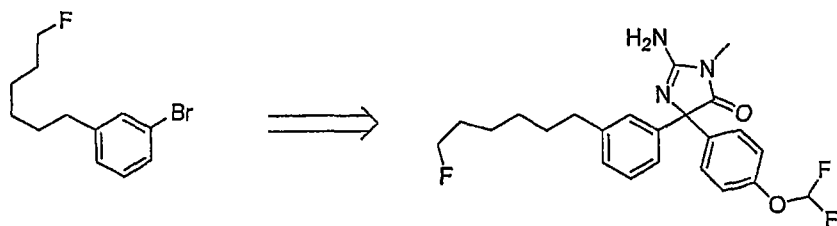
**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-氟丁基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



使用与实例 25 中所述基本上相同的程序且使用 1-溴-3-(4-氟丁基)苯, 获得呈白色固体状的标题化合物;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.6 (m, 4H); 2.5 (m, 2 H); 2.95 (s, 3H); 4.4 (dxt, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z = 406$  [M-H] $^+$ 。

### 实例 27

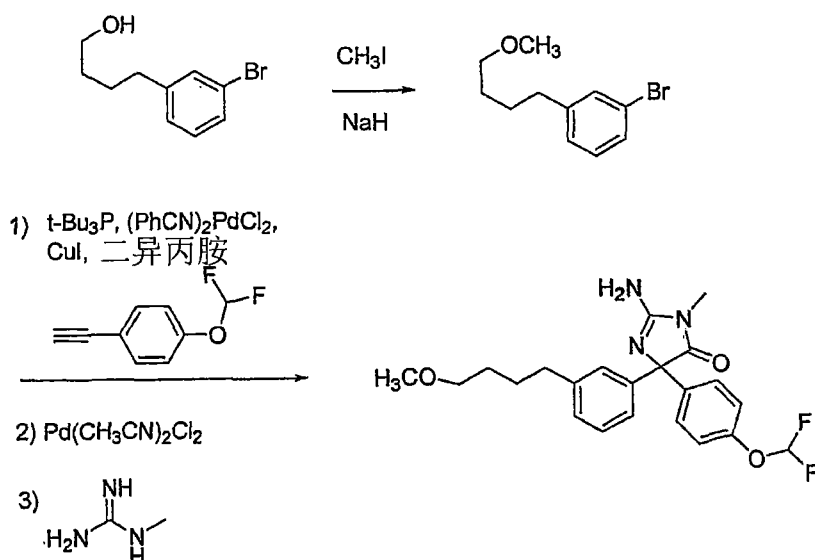
**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



使用与实例 25 中所述基本上相同的程序且使用 1-溴-3-(6-氟己基)苯, 获得呈白色固体状的标题化合物,  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.3 (m, 4H); 1.6 (m, 4H); 2.5 (m, 2 H); 2.95 (s, 3H); 4.4 (dxt, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z$  434 [M-H] $^+$ 。

### 实例 28

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(6-氟己基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 1-溴-3-(4-甲氧基丁基)苯

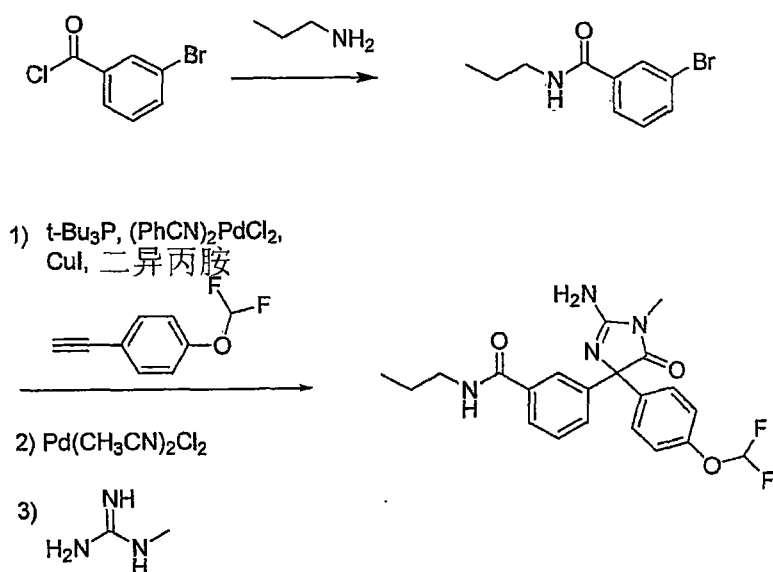
将氢化钠[60%, 于油中] (130 mg, 3.3 mmol) 和 THF 的混合物冷却到  $-5^\circ\text{C}$ , 经 1 分钟通过注射器用 4-(3-溴苯基)丁-1-醇 (0.7 g, 3.0 mmol) 于 THF 中的溶液处理, 升温到室温且在室温下搅拌 0.5 小时, 用碘甲烷 (4.6 g, 35 mmol) 处理, 搅拌 2 小时, 倒入饱和氯化铵中且用乙醚萃取。将萃取物合并, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥且在真空中浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法 (40:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化, 得到呈透明油状的 1-溴-3-(4-甲氧基丁基)苯, 0.38 g (51%产率);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.4 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 2.5 (t, 2 H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (t, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.4 (m, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z$  = 244 [M-H] $^+$ 。

步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(4-甲氧基丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 18 步骤 a 和 c 中所述基本上相同的程序，且使用 1-溴-3-(4-甲氧基丁基)苯和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基苯作为反应物，获得呈白色固体状的标题化合物，熔点  $36^{\circ}\text{C}$ - $39^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.4 (m, 4H); 2.5 (m, 2 H); 2.95 (s, 3H); 3.2 (s, 3H); 3.3 (t, 2H); 6.6 (b, 2H); 7.0 (m, 3H); 7.2 (m, 4H); 7.4 (d, 2H); MS [(+)ESI]  $m/z$  418  $[\text{M-H}]^+$ 。

### 实例 29

#### 制备 3-(2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)-N-丙基苯甲酰胺



#### 步骤 a) 3-溴-N-丙基-苯甲酰胺

将 N-丙基胺 (0.33 mL, 4.1 mmol) 和三乙胺 (0.83 mL, 5.8 mmol) 于二氯甲烷中的混合物冷却到  $-5^{\circ}\text{C}$ ，用 3-溴苯甲酰氯 (1 g, 4.5 mmol) 处理，升温到室温，在室温下搅拌 1 小时，倒入碳酸氢钠水溶液中且用二氯甲烷萃取。将萃取物合并，依次用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥且减压浓缩。将所得残余物通过硅胶快速色谱法 (2:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化，得到呈白色固体状的 3-溴-N-丙基-苯甲酰胺，0.74 g (67%产率)； $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.8 (t, 3H); 1.5 (m, 2H); 3.2 (t, 2H); 7.4 (t, 1H); 7.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H); 7.9 (s, 1H); 8.5 (b, 1H); MS [(+)ESI]  $m/z$  242 $[\text{M-H}]^+$ 。

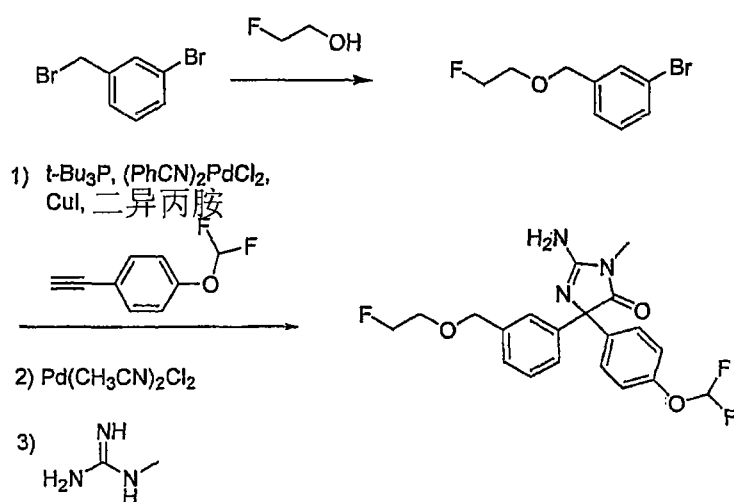
#### 步骤 b) 3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}-N-丙基苯甲酰胺

使用与实例 18 步骤 a 和 c 中所述基本上相同的程序，且使用 3-溴-N-丙基-苯甲酰胺和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基-苯作为反应物，获得呈白色固体状的标题化合物，熔点

93°C-96°C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0.8 (t, 3H); 1.4 (m, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.2 (t, 2H); 6.7 (b, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (d, 2H); 7.5 (d, 1H); 7.6 (d, 1H), 7.7 (s, 1H); 8.4 (b, 1H); MS[(+) ESI] m/z 417[M-H]<sup>+</sup>。

### 实例 30

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-[(2-氟乙氧基)-甲基]苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 1-溴-3-(2-氟乙氧基甲基)苯

在-5°C下将氢氧化钠[60%，于油中] (343 mg, 8.6 mmol) 和 THF 的混合物经 1 分钟通过注射器用 2-氟乙醇于 THF 中的溶液处理，搅拌 2 分钟，升温到室温，在室温下搅拌 15 分钟，用 3-溴苄基溴 (2.5 g, 11.7 mmol) 处理，搅拌 1 小时，倒入饱和氯化铵中且用乙醚萃取。将萃取物合并，依次用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥且减压浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法 (20:1 己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂) 纯化，得到呈黄色油状的 1-溴-3-(2-氟乙氧基甲基)苯，1 g (58%产率)，<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.6 (dxt, 2H); 4.5 (dxt, 2H); 4.4 (s, 2 H); 7.3 (m, 2H); 7.5 (m, 2H); MS [(+) ESI] m/z 219[M-H]<sup>+</sup>。

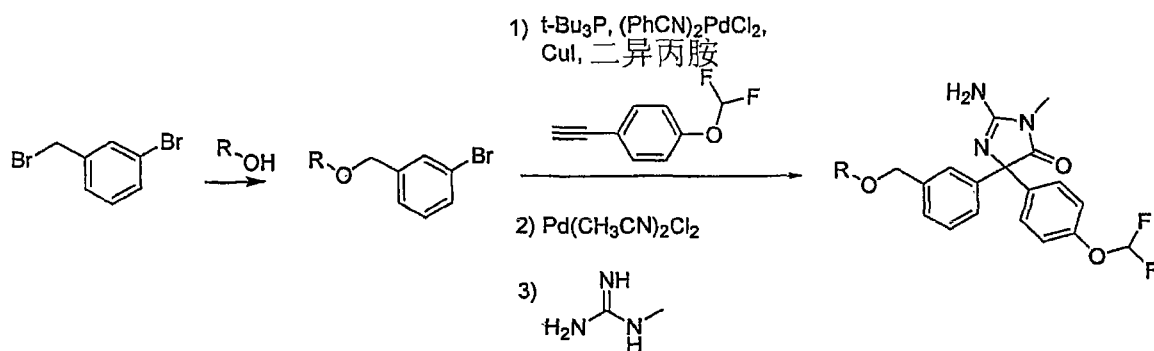
#### 步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(2-氟乙氧基)甲基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 18 步骤 a 和 c 中所述基本上相同的程序，且使用 1-溴-3-(2-氟乙氧基甲基)苯和 1-二氟甲氧基-4-乙炔基苯作为反应物，获得呈白色固体状的标题化合物，熔点 40°C-43°C；<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (s, 3H); 3.6 (dxt, 2H); 4.4 (m, 3H); 4.6 (t, 1H); 6.7 (b, 2H); 7.1 (d, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.3 (m, 1H); 7.4 (m, 1H); 7.5 (m, 3H); MS [(+)ESI]

m/z 408 [M-H]<sup>+</sup>.

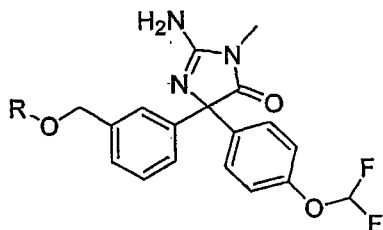
### 实例 31-39

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(烷氧基甲基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用与实例 30 中所述基本上相同的程序，且在步骤 a 中使用所需醇，获得表 I 上所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

表 I




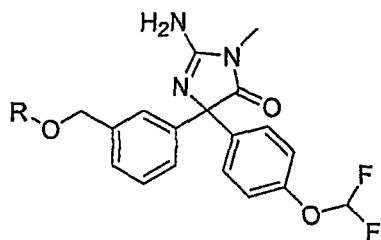
实例号	R	熔点 (°C)	[M+H] <sup>+</sup>
31	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$	46-48	458
32	$\text{CH}_3$	70-72	376
33	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	37-39	418
34	$\text{CH}_2$ - 	47-50	416
35	$\text{CH}_2\text{CH}_3$	45-48	390
36	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	40-43	404
37	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$	46-50	440

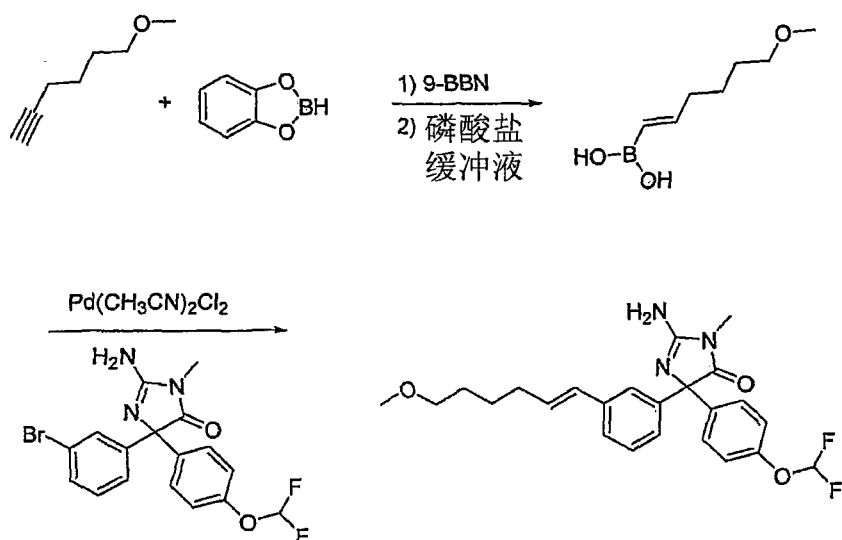
表 I 续



实例号	R	熔点 (°C)	[M+H] <sup>+</sup>
38	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	50-52	441
39	CH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	48-50	476

#### 实例 40

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



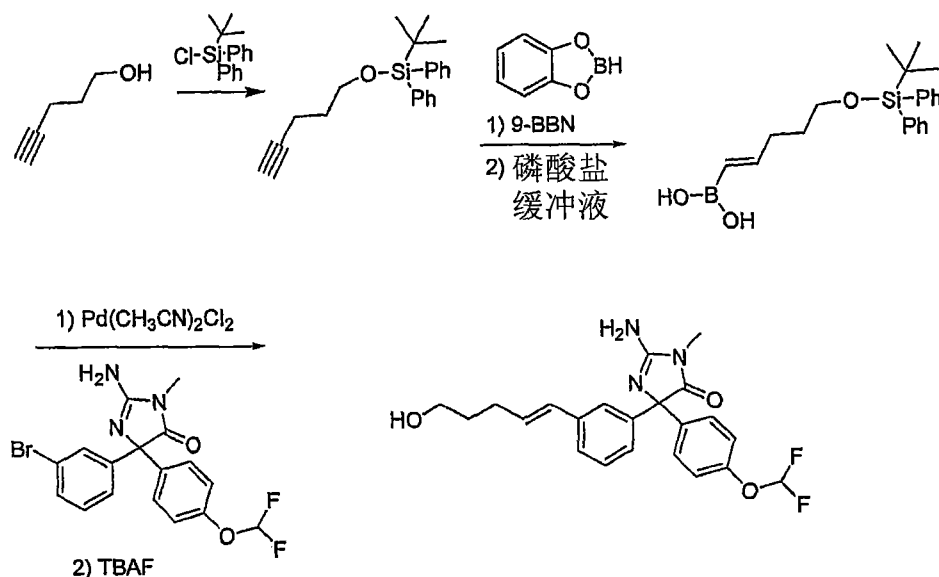
#### 步骤 a) (E)-6-甲氧基-己-1-烯基硼酸

在 100°C 下将甲基己炔基醚 (7.2 mmol)、9-BBN (0.5 M, 于 THF 中) (1.8 mL, 0.9 mmol) 和儿茶酚硼烷 (1.21 g, 10.1 mmol) 的混合物在压力管中加热 16 小时, 用 pH 7 磷酸盐缓冲液中止, 搅拌 2 小时, 且用乙醚萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。将所得残余物通过快速色谱法纯化, 得到 (E)-6-甲氧基-己-1-烯基硼酸, 通过 NMR 和质谱分析鉴别。(<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O): 6.52 (dt, 1H); 5.44 (dt, 1H); 3.40 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 2.21 (ddt, 2H); 1.68-1.45 (m, 4H)。

#### 步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-6-甲氧基-己-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

**基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

将 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (200 mg, 0.488 mmol) 和(E)-6-甲氧基-己-1-烯基硼酸 (0.537 mmol) 于 1 ml 2 M  $K_2CO_3$  和 2.5 ml DME 中的脱气溶液用  $Pd(CH_3CN)_2Cl_2$  (20 mg, 5%) 处理, 将混合物在 95°C 下在氮气氛下加热 16 小时, 用水稀释且用  $CH_2Cl_2$  萃取。将萃取物合并, 经  $MgSO_4$  干燥且在真空中浓缩。将所得残余物依次经硅胶滤筒和制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (121 mg, 56%产率), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。 $(^1H-NMR$  300 MHz,  $CDCl_3)$ : 7.49 (d, 2H); 7.42 (s br, 1H); 7.27 (m, 5H); 7.06 (d, 2H); 6.49 (dd, 1H); 6.36 (d, 1H); 6.20 (dt, 1H); 3.41 (t, 2H); 3.35 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 2.22 (dt, 2H); 1.69-1.47 (m, 4H)。MS  $[M+H]^+$  444.4。

**实例 41****制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮****步骤 a) 叔丁基戊-4-炔基氧基二苯基硅烷**

将戊炔醇 (8.0 g, 95 mmol)、叔丁基二苯基氯硅烷 (28 g, 114 mmol) 和  $Et_3N$  (14 g, 138 mmol) 于  $CH_2Cl_2$  中的混合物在室温下搅拌 16 小时, 用 1 M  $K_2CO_3$  处理且用  $CH_2Cl_2$  萃取。将合并的萃取物经  $MgSO_4$  干燥且在真空中浓缩。将残余物通过经二氧化硅垫过滤纯化, 得到 30 g 叔丁基戊-4-炔基氧基二苯基硅烷 (产率: 98%)。

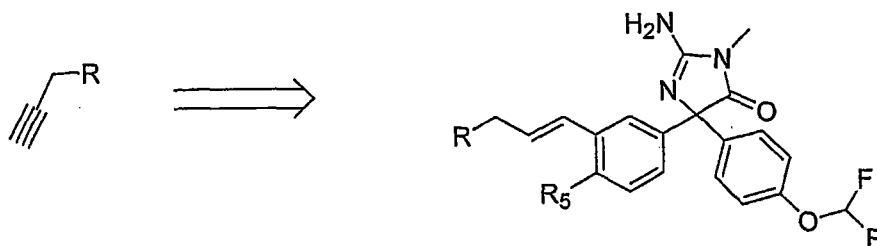
**步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1E)-5-羟基-戊-1-烯-1-基]-苯基}-3-**

**甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

使用与实例 40 中所述基本上相同的程序，且使用叔丁基戊-4-炔氧基二苯基硅烷，获得标题化合物硅烷基醚。将硅烷基醚（635 mg, 0.97 mmol）于 THF 中的溶液用于 THF（1 mL, 1 mmol）中的 1 M TBAF 处理，搅拌 16 小时，用水稀释且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。将所得残余物通过二氧化硅滤筒、制备型 HPLC 和 SCX 滤筒（用于消除所有残余 TBAF）纯化，得到呈白色固体状的标题产物（59 mg, 15% 产率），通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。（<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz, DMSO）: 7.47(d, 2H); 7.34-7.14(m, 4H); 7.16(t, 1H); 7.11(d, 2H); 6.68(s br, 2H); 6.35(d, 1H); 6.19(dt, 1H); 4.40(t, 1H); 3.42(dt, 2H); 2.98(s, 3H); 2.19(m, 2H); 1.57(m, 2H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 416.1。

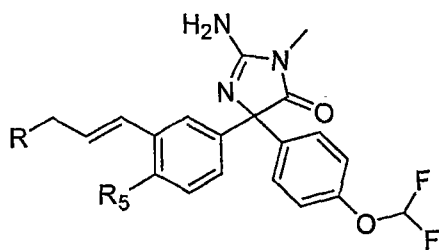
**实例 42-49**

**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-烯基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物**



使用与实例 40 和 41 中所述基本上相同的程序且在步骤 a 中使用所需炔，获得表 II 上所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析鉴别。

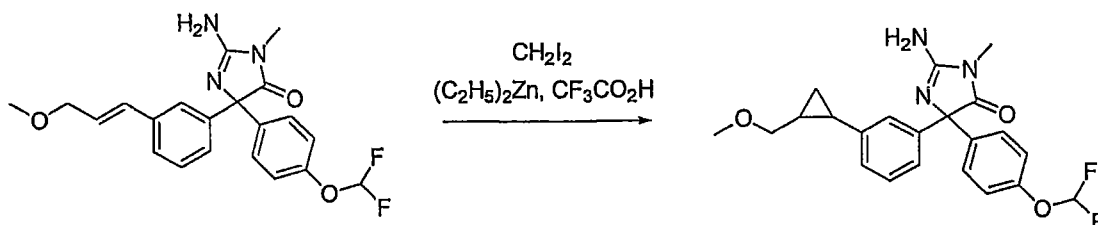
表 II



实例号	R	R5	[M+H] <sup>+</sup>
42	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	430.2

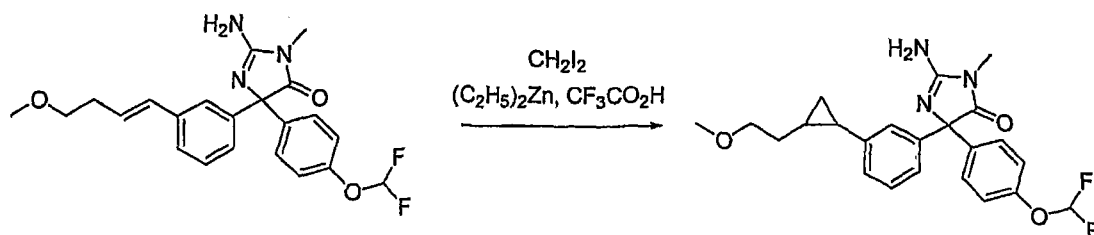


43	OCH <sub>3</sub>	H	402.1
44	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	416.1
45	CH <sub>2</sub> OH	H	402.1
46	CH <sub>2</sub> F	H	404.1
47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	408.1
48	CH <sub>2</sub> F	F	422.01
49	CHF <sub>2</sub>	H	422.1

**实例 50****制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(甲氧基甲基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

在 0°C 下将二乙基锌 (4.92 mL, 4.92 mmol) 于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 1 M 溶液用 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.56 g, 4.92 mmol) 于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液极缓慢地处理, 搅拌 20 分钟, 用 CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (0.66 g, 2.46 mmol) 于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液逐滴处理, 搅拌 20 分钟, 用 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-5-{3-[(1E)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (197 mg, 0.492 mmol) 于无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的溶液处理, 使其达到室温, 在室温下搅拌 2 小时, 用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液中止且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。将所得残余物通过 SCX 滤筒和制备型 HPLC 纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (32 mg, 16% 产率), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz, DMSO): 7.46(d, 2H); 7.24-7.13(m, 3H); 7.16(t, 1H); 7.10(d, 2H); 6.88(m, 1H); 6.64(s br, 2H); 3.44-3.34(m, 2H); 3.24(m, 1H); 3.23(s, 3H); 2.97(s, 3H); 1.76(m, 1H); 0.90-0.76(m, 2H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 416.1。

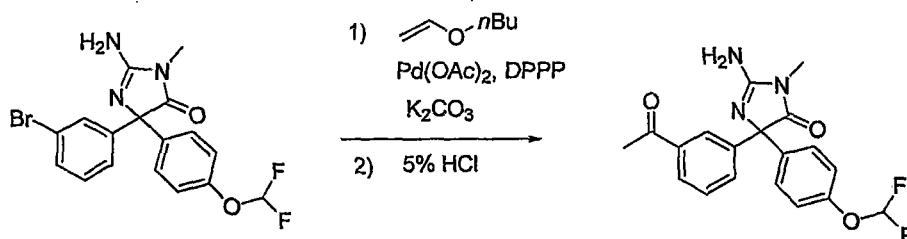
**实例 51****制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[2-(2-甲氧基乙基)-环丙基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



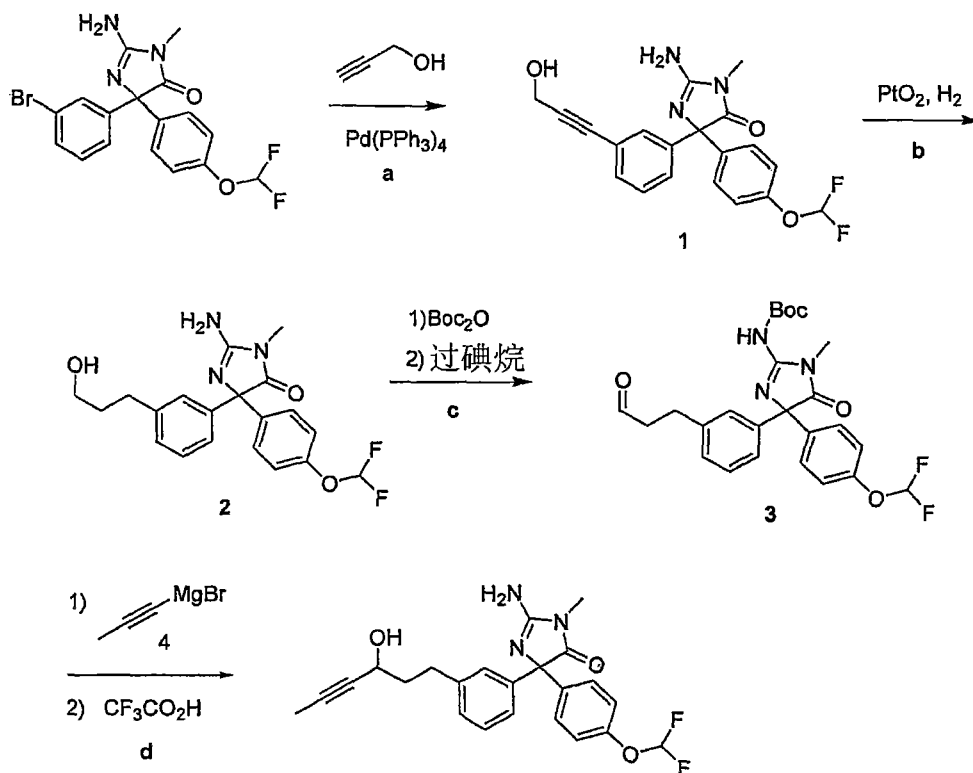
使用与实例 50 中所述基本上相同的程序且使用 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-5-{3-[(1E)-4-甲氧基丁-1-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮作为起始物质, 获得呈白色固体状的标题产物且通过 NMR 和质谱分析鉴别。<sup>1</sup>H NMR: (DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 7.46(d, 2H); 7.22-7.13(m, 3H); 7.16(dd, 1H); 7.10(d, 2H); 6.87(d br, 1H); 6.64(s br, 2H); 3.38(t, 2H); 3.22(s, 3H); 2.98(s, 3H); 1.68-1.45(m, 3H); 0.97(m, 1H); 0.76(m, 2H)。MS [M+H] 430.1。

### 实例 52

#### 制备 5-(3-乙酰基苯基)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



将 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (1.50 g, 3.66 mmol)、1,3-双(二苯膦基)丙烷 (DPPP) (0.377 g, 0.915 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.606 g, 4.39 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (82 mg, 0.37 mmol) 和正丁基乙烯基醚 (1.47 g, 14.6 mmol) 于 DMF/水 (8 ml/0.8 mL) 中的混合物在微波炉中在 120°C 下加热 1 小时, 冷却到室温, 用 15 ml 5% HCl 小心处理, 在室温下搅拌 1 小时, 用水稀释, 用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液碱化且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩, 得到残余物。将残余物通过 SCX 滤筒纯化, 得到标题化合物 (1.20 g, 88% 产率), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 8.11 (t, 1 H), 7.87 (dt, 1 H), 7.72-7.80 (m, 1 H), 7.52 (d, 2 H), 7.44 (t, 1 H), 7.08 (d, 2 H), 6.49 (t, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.59 (s, 3 H)。MS [M+H]<sup>+</sup> 374.1。

**实例 53****制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮****步骤 a) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (1)**

将 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (2.4 g, 5.85 mmol)、3-羟基-1-丙炔 (3.27 g, 58.5 mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (670 mg, 0.585 mmol) 于吡咯烷中的混合物在 70°C 下在氮气氛下加热 16 小时，用水稀释且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将萃取物合并，经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩，得到残余物。将残余物通过二氧化硅滤筒色谱法纯化，得到 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (1 g, 45% 产率)，通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

**步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (2)**

将 1 (1 g, 2.6 mmol) 的乙醇溶液和  $\text{PtO}_2$  (50 mg, 10%) 的混合物在 15 psi 下在 Parr 氢化器上氢化 4 小时且经由硅藻土过滤。将滤液减压浓缩到干燥，得到 2-氨基

-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (830 mg), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

#### 步骤 c) 化合物 3

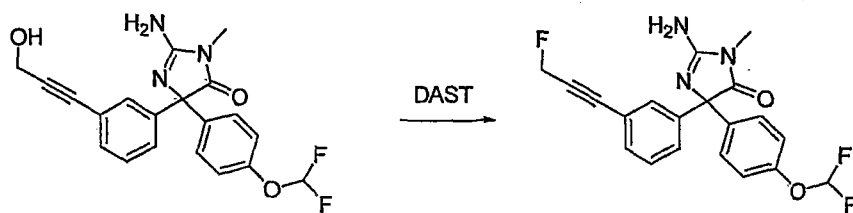
在氮气下将 2 (480 mg) 于 THF 中的溶液用 DMAP (150 mg, 1.23 mmol) 和  $\text{Boc}_2\text{O}$  (938 mg, 4.3 mmol) 处理, 搅拌 2 小时, 用水稀释且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到残余物。将残余物溶解于 10 ml MeOH 和 30% NaOH 水溶液 (400  $\mu\text{l}$ , 3 当量) 中, 在室温下搅拌 16 小时, 用盐水稀释且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到残余物。通过快速色谱法纯化此残余物, 得到经保护的 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物 (265 mg, 产率: 44%)。将此化合物 (265 mg, 0.542 mmol) 溶解于无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin's periodinane) (276 mg, 0.650 mmol) 处理, 搅拌 2 小时, 用水和盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且蒸发到干燥。将所得残余物经二氧化硅滤筒纯化, 得到化合物 3 (170 mg, 产率: 64%), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

#### 步骤 d) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基己-4-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

在  $-70^\circ\text{C}$  下在氮气下将 3 (80 mg, 0.164 mmol) 于无水 THF 中的溶液用格氏试剂 (Grignard reagent) 4 (656  $\mu\text{l}$ , 0.328 mmol) 处理, 使其达到室温, 在室温下搅拌 2 小时, 用水稀释且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到残余物。将此残余物 (50 mg) 分散于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中, 用三氟乙酸 (215 mg, 1.9 mmol) 处理, 搅拌 16 小时, 用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  水溶液洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且减压蒸发。将所得残余物通过制备型 HPLC 纯化, 得到标题产物 (15 mg), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。  
 $^1\text{H}$  NMR (1H DMSO): 7.44(d, 2H); 7.29-7.07(m, 6H); 7.19(dd, 1H); 5.20(d, 1H); 4.13(m, 1H); 3.03(s, 3H); 2.62(m, 2H); 1.79(d, 3H); 1.74(m, 2H)。MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  428.1。

#### 实例 54

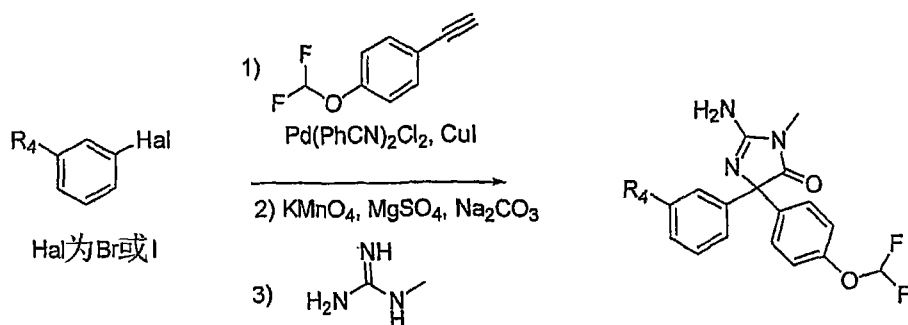
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下在氮气下将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基丙-1-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (300 mg, 0.779 mmol) 于无水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液用 DAST (252 mg, 1.56 mmol) 逐滴处理, 在 $-40^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 使其升温到室温, 在室温下搅拌 16 小时; 用水稀释, 搅拌 30 分钟且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取。将萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到残余物。将残余物通过制备型 HPLC 重复纯化, 得到标题产物 (23 mg, 8% 产率, LC-MS 纯度: 98%), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。  
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 7.60 (s, 1 H), 7.47 (s, 3 H), 7.32-7.38 (m, 1 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.47 (t, 1 H), 5.14 (d, 2 H), 3.10 (s, 3 H)。MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ 388.1$ 。

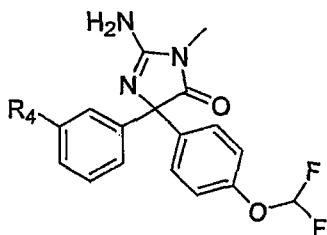
#### 实例 55-57

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-取代)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物



使用与实例 14 步骤 f、g 和 h 中所述基本上相同的程序, 且使用所需卤代苯, 获得表 III 中所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

表 III

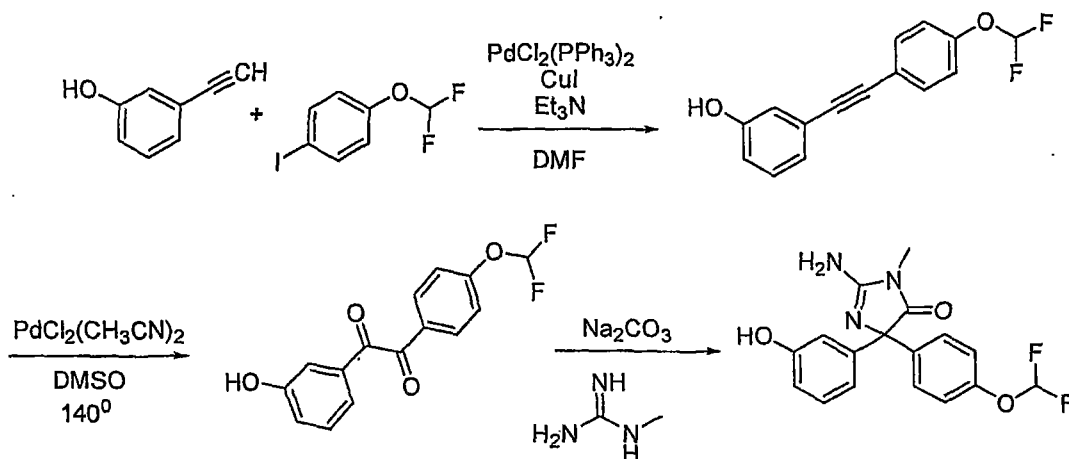


实例号	R4	熔点 (°C)	[M+H] <sup>+</sup>
55	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	60-63	378
56	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	--	434
57	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	78-82	420

### 实例 58

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-

酮



#### 步骤 a) 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚

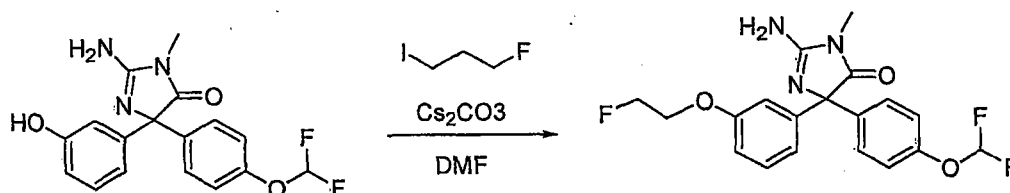
将 4-(二氟甲氧基)碘代苯 (4.70 g) 于脱氧二甲基甲酰胺中的溶液用反-二氯双(三苯基膦)钯(II) (244 mg) 和碘化铜(II) (66 mg)、接着三乙胺 (7.52 mL) 处理, 在氮气氛下搅拌 5 分钟, 用 3-羟基苯基乙炔 (2.467 g) 处理, 在氮气氛下搅拌 16 小时, 倒入乙酸乙酯中且用 0.05 N HCl 和水洗涤。将有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (40% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂) 纯化, 得到呈棕褐色固体状的 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚, 5.40 g; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.64 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 73.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.86 (m, 1H) 和 6.77 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 260。

**步骤 b) 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮**

将 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚 (5.0 g) 和二氯双(乙腈)铯(II) (0.50 g) 和二甲亚砜的混合物在 140℃ 下加热 4 小时, 冷却到室温, 倒入水中, 充分搅拌 10 分钟且用氯仿萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且蒸发为黑色油状物。使用步骤梯度洗脱 (10% 乙酸乙酯/己烷至 20% 乙酸乙酯/己烷) 经快速色谱法 (硅胶) 纯化此油状物, 得到呈浅黄色蜡状固体状的 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮, 2.75 g; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.25 (m, 2H) 和 7.12 (m, 1H); MS (ES neg) m/z 292。

**步骤 c) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

将 1-(4-(二氟甲氧基)苯基)-2-(3-羟基苯基)乙烷-1,2-二酮 (2.75 g)、N-甲基胍盐酸盐 (1.237 g) 和碳酸钠 (2.20 g) 于乙醇中的混合物在 85℃ 下加热 8 小时, 冷却到室温且在真空中蒸发。将所得残余物在水和氯仿之间分溶。将有机相分离, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥且蒸发为浅棕色油状物。使用步骤梯度洗脱 (100% 氯仿至 15% 甲醇/氯仿) 经快速色谱法 (硅胶) 纯化此油状物, 得到呈白色泡沫玻璃状的标题化合物, 2.20 g; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.24 (bs, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.57 (bs, 2H) 和 6.56 (m, 1H); MS (APPI) m/z 348。

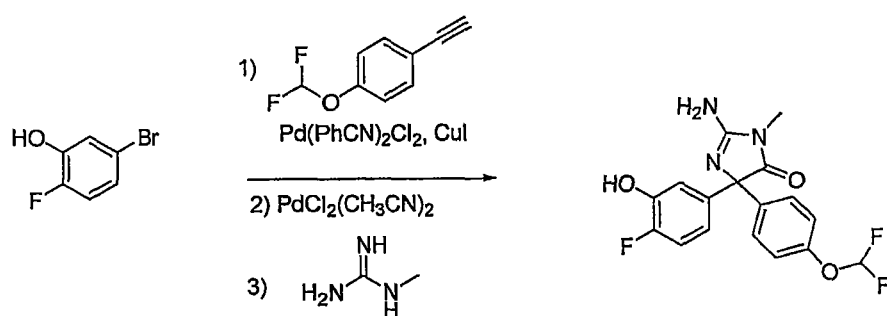
**实例 59****制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-氟丙氧基-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(3-羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (197 mg)、1-碘-3-氟丙烷 (127 mg) 和碳酸铯 (240 mg) 于无水 DMF 中的混合物在室温下在氮气氛下搅拌 16 小时, 用氯仿稀释, 搅拌 5 分钟且经由玻璃纤维 3.1 μm 注

射器过滤器过滤。蒸发滤液。将所得残余物通过 HPLC (CN 键结相制备型柱, 梯度洗脱 (80%N20%B 至 20%N80%B, A = 己烷; B = (20%甲醇/80%二氯甲烷))) 纯化, 得到透明油状物。将此油状物从温热乙酸乙酯/己烷中结晶, 得到呈白色晶体状的标题化合物, 熔点 161°C-162°C; 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (APPI) m/z 408。

### 实例 60

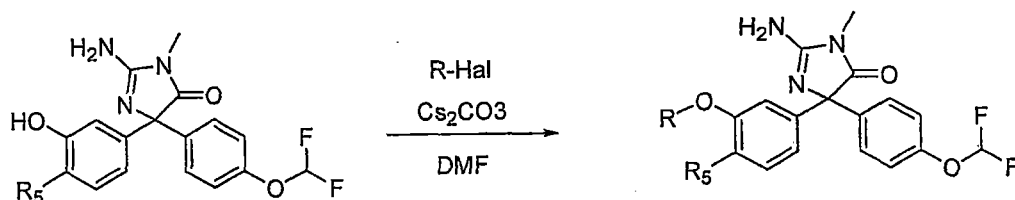
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-羟基-苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用与实例 17 步骤 d 中所述基本上相同的程序, 且使用 5-溴-2-氟苯酚作为起始物质, 获得标题化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.7 (bs, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.62 (bs, 2H) 和 2.93 (s, 3H); MS (ES pos) m/z 365。

### 实例 61-78

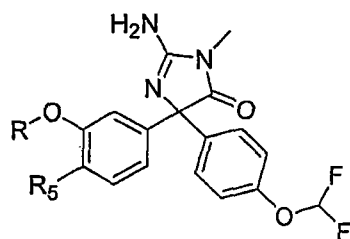
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(烷氧基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物



使用与实例 59 中所述基本上相同的程序且使用所需卤代烷和适当 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(羟基苯基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮基质, 获得表 IV 中所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。



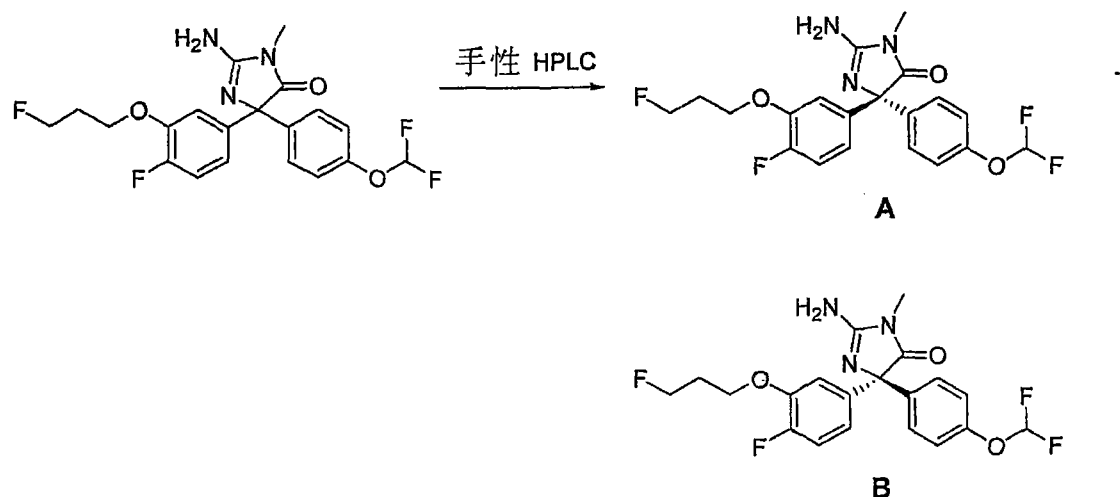
表 IV



实例号	R	R5	熔点 (°C)	m/z
61	CH <sub>2</sub> —	H	151-152	402
62	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	82-85	458
63	CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	158-159	412
64	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	139-140	422
65	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	泡沫剂	482
66	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CN	H	泡沫剂	415
67	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	F	泡沫剂	424.2
68	H <sub>2</sub> C≡CH <sub>3</sub>	F	泡沫剂	416.2
69	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	F	泡沫剂	438.2
70	CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	F	泡沫剂	428.1
71	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H	泡沫剂	
72	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	F		
73	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H		
74	(R)-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H		
75	(S)-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H		
76	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	H		
77	CH <sub>3</sub> C(=CH <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H		
78	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	H		

## 实例 79

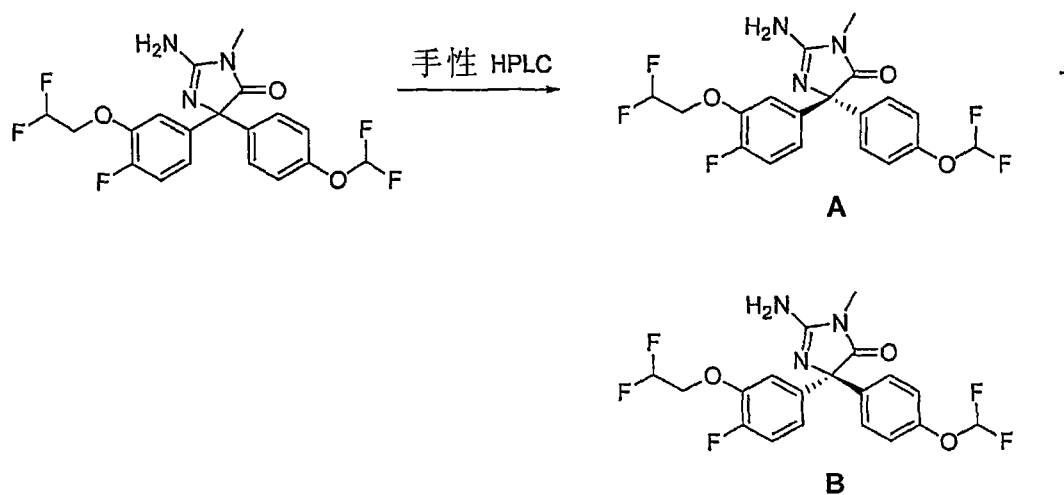
制备(5R)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (A) 和(5S)-2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (B)



使用柱型 Chiralcel AD (5×50 cm; 流动相为于己烷中的 14%乙醇和 0.1%二乙胺, 流动速率为 95 mL/min), 通过手性 HPLC 分离 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-氟-3-(3-氟丙氧-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 获得呈泡沫状的标题 R 异构体 (A), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别;  $[\alpha]_D^{25} = -14.00^\circ$  (1% EtOH); MS (ES)  $m/z$  424.1; 和呈泡沫状的标题 S 异构体 (B), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别;  $[\alpha]_D^{25} = +15.00^\circ$  (1% EtOH); MS (ES)  $m/z$  424.1。

### 实例 80

制备(5R)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (A) 和(5S)-2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (B)

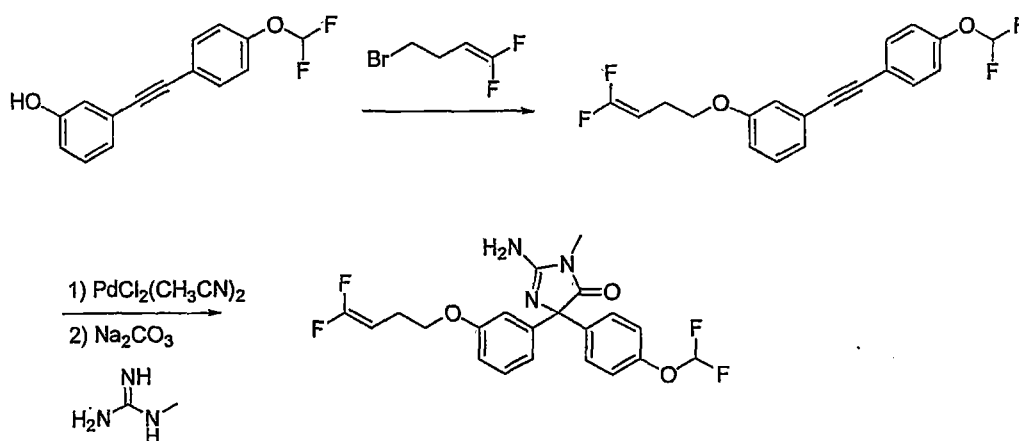


使用柱型 Chiralpak AD-H (2×25 cm; 流动相为于己烷中的 15%乙醇和 0.1%二乙

胺), 通过手性 HPLC 分离 2-氨基-5-[3-(2,2-二氟乙氧基)-4-氟苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物, 获得呈玻璃状的标题 R 异构体 (A), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别; MS (ES)  $m/z$  428.1; 和呈泡沫状的标题 S 异构体 (B), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别;  $[\alpha]_D^{25} = +15.2^\circ$  (1% EtOH); MS (ES)  $m/z$  428.1。

### 实例 81

#### 制备 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯

将 3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯酚 (900 mg)、碳酸钾 (636 mg)、Aliquat 336 (4 滴)、碘化钠 (催化性) 和 4-溴-1,1-二氟-1-丁烯 (591  $\mu\text{L}$ ) 于甲基乙基酮中的混合物置于压力容器中, 在  $80^\circ\text{C}$  下加热 15 小时, 冷却到室温, 用二氯甲烷稀释且过滤。在真空中浓缩滤液。将所得残余物通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱剂: 2.5% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)苯, 560 mg (46.2% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (氯仿- $d_1$ ):  $\delta$  7.51 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.52 (t,  $J = 73.5$  Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H) 和 2.47 (m,  $J = 6.4$  Hz, 2H); MS (ES pos)  $m/z$  350。

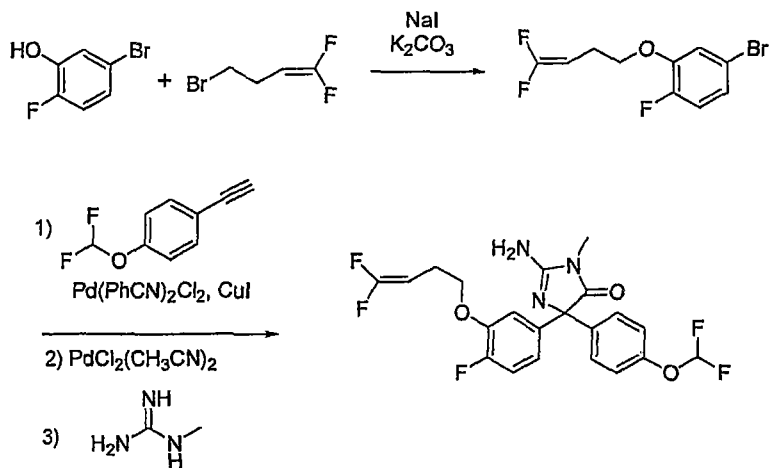
#### 步骤 b) 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 1 步骤 b 和 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-(4,4-二氟丁-3-烯基氧基)-3-((4-(二氟甲氧基)苯基)乙炔基)-苯作为起始物质, 获得呈白色固体状的标题化合

物（熔点 127°C-128°C），通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES) m/z 436.1。

### 实例 82

制备 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) 4-溴-2-(4,4-二氟丁-3-烯氧基)-1-氟苯

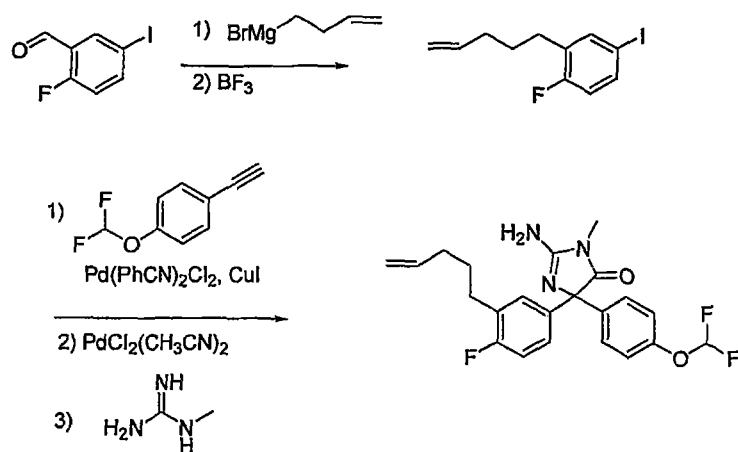
将 2-氟-5-溴苯酚 (2.40 g)、碳酸钾 (2.31 mg)、Aliquat 336 (5 滴)、碘化钠 (催化性) 和 4-溴-1,1-二氟-1-丁烯 (1.79 mL) 于甲基乙基酮中的混合物置于压力容器中且在 82°C 油浴中加热 15 小时。将反应混合物冷却，用二氯甲烷稀释，过滤且在真空中蒸发。将所得残余物通过快速色谱法 (硅胶，洗脱剂：2.5% 乙酸乙酯/己烷) 纯化，得到 4-溴-2-(4,4-二氟丁-3-烯氧基)-1-氟苯 (2.23 g, 63% 产率)，通过 NMR 分析进行鉴别。

步骤 b) 2-氨基-5-{3-[(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)氧基]-4-氟苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 60 中所述基本上相同的程序且使用 4-溴-2-(4,4-二氟丁-3-烯氧基)-1-氟苯作为起始物质，获得呈灰白色固体状的标题化合物 (700 mg, 68% 产率，熔点 139°C-140°C)，通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES) m/z 456.1。

### 实例 83

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



### 步骤 a) 制备 1-氟-4-碘-2-戊-4-烯-1-基苯

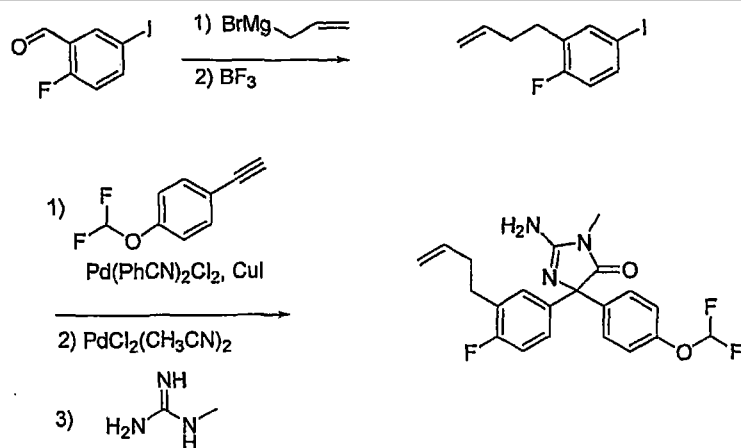
在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下在氮气下将 2-氟-5-碘-苯甲醛 (0.714 g, 2.86 mmol) 于无水 THF 中的搅拌溶液经 10 分钟用于 THF (6.85 mL, 3.43 mmol) 中的 0.5 M 3-丁烯基溴化镁处理, 搅拌 0.5 小时, 经 1 小时升温到 $-30^{\circ}\text{C}$ , 用饱和氯化铵中止, 用水稀释且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。通过快速色谱法 (5%至 10%乙酸乙酯/石油醚) 纯化所得残余物, 得到呈透明油状的 1-(2-氟-5-碘-苯基)戊-4-烯-1-醇, 565 mg (65%产率)。将此油状物的一部分 (0.25 g, 0.82 mmol) 溶解于无水二氯甲烷中, 冷却到 $0^{\circ}\text{C}$ , 用三氟化硼-乙醚络合物 (boron trifluoride etherate) (0.1 mL, 0.81 mmol) 处理, 在氮气氛下搅拌 15 分钟, 升温到室温达 1 小时, 且用饱和碳酸氢钠中止。将反应混合物在二氯甲烷与  $\text{H}_2\text{O}$  之间分溶; 且用二氯甲烷萃取水相。将有机相和萃取物合并, 用盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩, 得到呈透明油状的 1-氟-4-碘-2-戊-4-烯-1-基苯, 0.18 g (76%产率)。

### 步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-(4-氟-3-戊-4-烯-1-基)-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 60 中所述基本上相同的程序且使用 1-氟-4-碘-2-戊-4-烯-1-基苯作为起始物质, 获得呈浅黄色泡沫状的标题化合物 (熔点  $45^{\circ}\text{C}$ - $46^{\circ}\text{C}$ ), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES $^{-}$ ): 416 (M-H)

### 实例 84

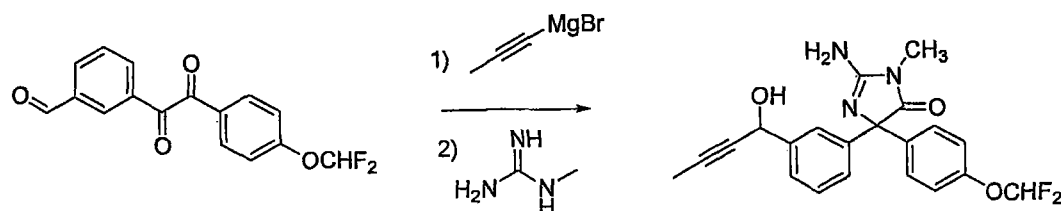
### 制备 2-氨基-5-(3-丁-3-烯-1-基-4-氟苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



使用与实例 83 中所述基本上相同的程序且在步骤 a 中使用烯丙基溴化镁，获得呈浅黄色泡沫状的标题产物(熔点 55°C-58°C)，通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES<sup>+</sup>): 404 (M+H)。

### 实例 85

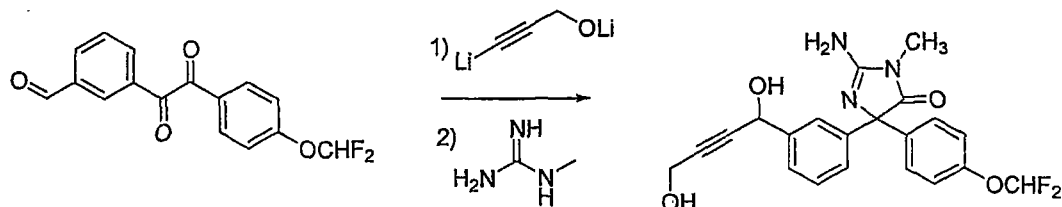
制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1-羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



在 0°C 下在氮气下将 3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]-苯甲醛 (0.1 g, 0.33 mmol) 于无水 DME 中的搅拌溶液经 10 分钟用于 THF 中的 0.5 M 1-丙炔基溴化镁处理。将反应物搅拌 0.5 小时，用饱和氯化铵中止，用水稀释且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。通过快速色谱法 (20% 至 40% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化所得残余物，得到呈透明油状的 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(1-羟基丁-2-炔基)苯基]乙烷-1,2-二酮，55 mg (49% 产率)。使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序，且使用 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(1-羟基-丁-2-炔基)苯基]-乙烷-1,2-二酮 (0.055 g, 0.16 mmol)，获得呈浅黄色泡沫状的标题产物 (0.044 g, 69% 产率)，通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES<sup>+</sup>): 400 (M+H)。

### 实例 86

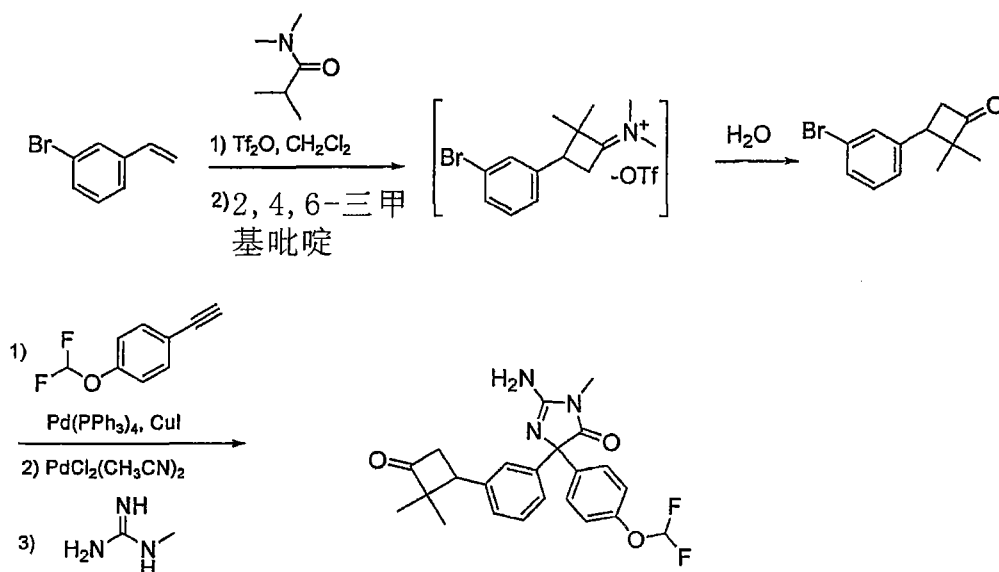
**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔-1-基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



在-78℃下在氮气下将炔丙醇（0.1 g, 1.78 mmol）于无水 THF 中的搅拌溶液经 10 分钟用 1.9 M n-BuLi（1.88 mL, 3.57 mmol）逐滴处理，搅拌 0.5 小时且升温到 0℃。在 0℃下在氮气下将一份 3 mL 的此溶液添加到 3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代-乙酰基]苯甲醛（0.15 g, 0.49 mmol）于无水 DME 中的搅拌溶液中。在 10 分钟后，将反应混合物用饱和氯化铵中止，用水稀释且用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。通过快速色谱法（30%至 70%乙酸乙酯/石油醚）纯化所得残余物，得到呈透明油状的 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 52 mg(29%产率)。使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序，且使用 1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-2-[3-(1,4-二羟基丁-2-炔基)苯基]乙烷-1,2-二酮（0.052 g, 0.14 mmol），获得呈浅棕色泡沫状的标题化合物（0.031 g, 52%产率），通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。MS (ES<sup>+</sup>): 416 (M+H)。

**实例 87**

**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



### 步骤 a) 3-(3-溴-苯基)-2,2-二甲基-环丁酮

在氮气下在 $-13^\circ\text{C}$ 下将 N,N,2-三甲基丙酰胺 (3.65 g, 31.7 mmol) 和二氯甲烷的溶液通过注射器用三氟甲磺酸酐 ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ) 处理, 搅拌 10 分钟, 经 40 分钟用 3-溴苯乙烯 (5.04 g, 27.6 mmol) 和 2,4,6-三甲基吡啶 (4.32 g, 35.7 mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液逐滴处理, 在回流温度下加热 20 小时, 冷却到室温且在真空中浓缩。将浓缩物用水和  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释且在  $89^\circ\text{C}$  下加热 7 小时。在冷却到室温后, 分离各相; 且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取水相。将有机相和萃取物合并, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法 (梯度: 于己烷中的 5%-10%  $\text{EtOAc}$ ) 纯化所得浓缩物, 得到呈浅黄色油状的 3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-环丁酮, 4.26g (61%产率);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.69 (s, 3 H) 1.25 (s, 3 H) 3.24 (dd,  $J=17.4, 9.0$  Hz, 1 H) 3.44 (t,  $J=8.9$  Hz, 1 H) 3.64 (dd,  $J=17.3, 8.7$  Hz, 1 H) 7.23-7.35 (m, 2 H) 7.43-7.47 (m, 1 H) 7.49 (s, 1 H)。

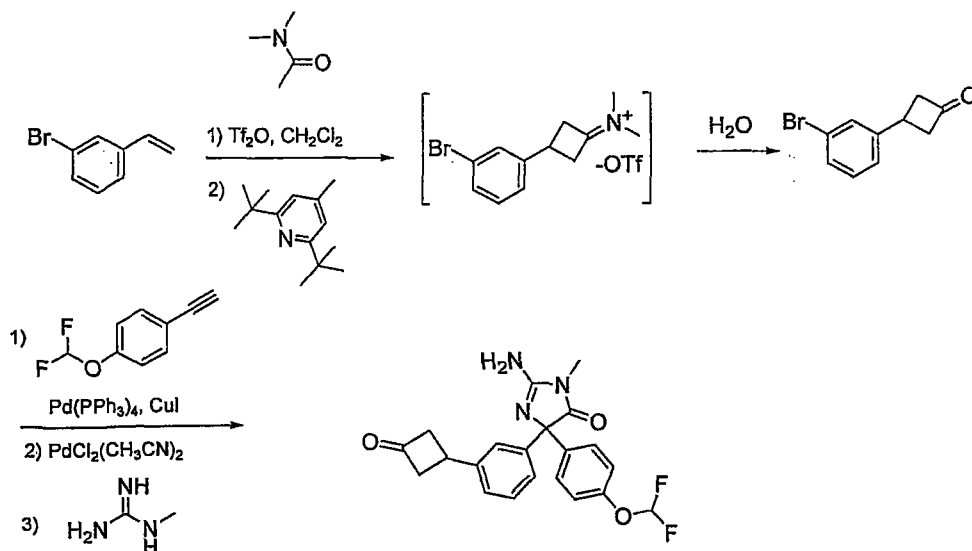
### 步骤 b) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(2,2-二甲基-3-氧代环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 17 步骤 d 中所述基本上相同的程序, 且使用 3-(3-溴苯基)-2,2-二甲基-环丁酮作为起始物质, 获得呈白色固体状的标题化合物, 熔点  $172^\circ\text{C}$ - $174^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.61 (s, 3 H) 1.21 (s, 3 H) 2.98 (s, 3 H) 3.19-3.28 (m, 1 H) 3.34-3.40 (m, 1 H) 3.41-3.47 (m,  $J=4.9$  Hz, 1 H) 6.71 (s, 2 H) 6.96-7.19 (m, 4 H) 7.24-7.37 (m, 3 H) 7.44 (d,  $J=7.9$  Hz, 2 H); MS (ES)  $m/z$  426.2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ; HRMS:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}^+$  的计算值为 428.17802; 实验值 (ESI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 为 428.1780。

### 实例 88



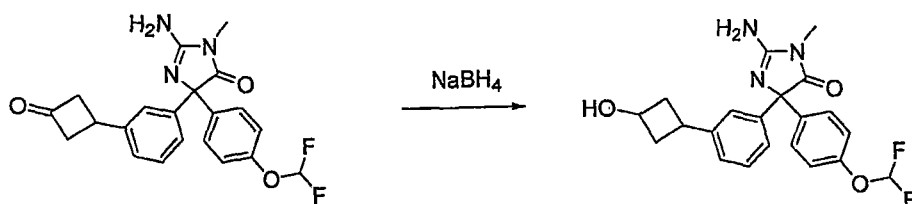
**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



使用与实例 87 中所述基本上相同的程序且在步骤 a 中使用 N,N-二甲基乙酰胺，获得呈白色固体状的标题产物，熔点 68°C-70°C (泡沫剂)；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.97 (s, 3 H) 3.06-3.17 (m, 2 H) 3.36-3.46 (m, 2 H) 3.59 (q, J=7.3 Hz, 1 H) 6.68 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=74.2 Hz, 1 H) 7.23-7.34 (m, 3 H) 7.39-7.50 (m, 3 H)；MS (ES) m/z 398.1 [M-H]<sup>-</sup>；HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup>的计算值为 400.14672；实验值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>) 为 400.1475。

**实例 89**

**制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-(3-羟基-环丁基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**

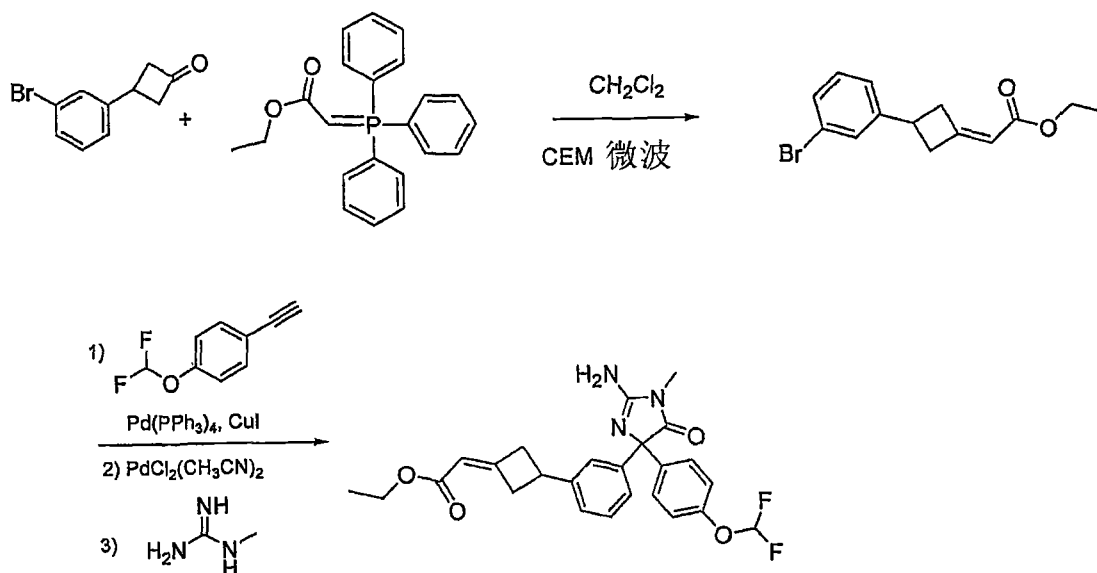


在冰浴温度下将 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-5-[3-(3-氧代环丁基)苯基]-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (0.324 克, 0.811 mmol) 的甲醇溶液用 NaBH<sub>4</sub> (0.042 克,

1.11 mmol) 一次性处理, 在 0℃ 下搅拌 45 分钟且在真空中浓缩。将固体残余物在水与氯仿之间分溶。将有机相分离, 经硫酸钠干燥且蒸发为泡沫剂。将此泡沫剂溶解于氯仿中且用己烷沉淀, 得到呈白色固体状的标题化合物, 0.307 g (94% 产率), 熔点 186 °C-190 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.70-1.86 (m, 2 H) 2.53-2.60 (m, 2 H) 2.70-2.85 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.89-4.08 (m, 1 H) 5.08 (t, J=5.2 Hz, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.6 Hz, 3 H) 7.17 (t, J=74.2 Hz, 1 H) 7.19-7.33 (m, 3 H) 7.45 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 400.2 [M-H]<sup>-</sup>; HRMS: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> 的计算值为 402.16237; 实验值 (ESI, [M+H]<sup>+</sup>) 为 402.1630。

### 实例 90

制备 [3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)亚环丁基]乙酸乙酯



#### 步骤 a) [3-(3-溴苯基)亚环丁基]乙酸乙酯

将 3-(3-溴苯基)环丁酮 (2.03 g, 9.02 mmol) 和三苯基膦乙酸乙酯 (triphenylphosphoranylidene acetic acid ethyl ester) (15.72 克, 45.12 mmol) 于二氯甲烷中的溶液在 CEM Discover™ 微波仪器中在 120℃ 下照射 30 分钟。压力达到最大值 180 PSI。使用标准处理程序、接着通过柱色谱法 (等度; 于己烷中的 10% 乙醚) 纯化, 得到呈油状的 [3-(3-溴苯基)亚环丁基]乙酸乙酯, 2.37 g (89% 产率), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.89-3.00 (m, 1 H) 3.03-3.11 (m, 1 H) 3.16-3.27 (m, 1 H) 3.46-3.57 (m, 1 H) 3.63 (q, J=8.0 Hz, 1 H) 4.08 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.71 (q, J=2.9

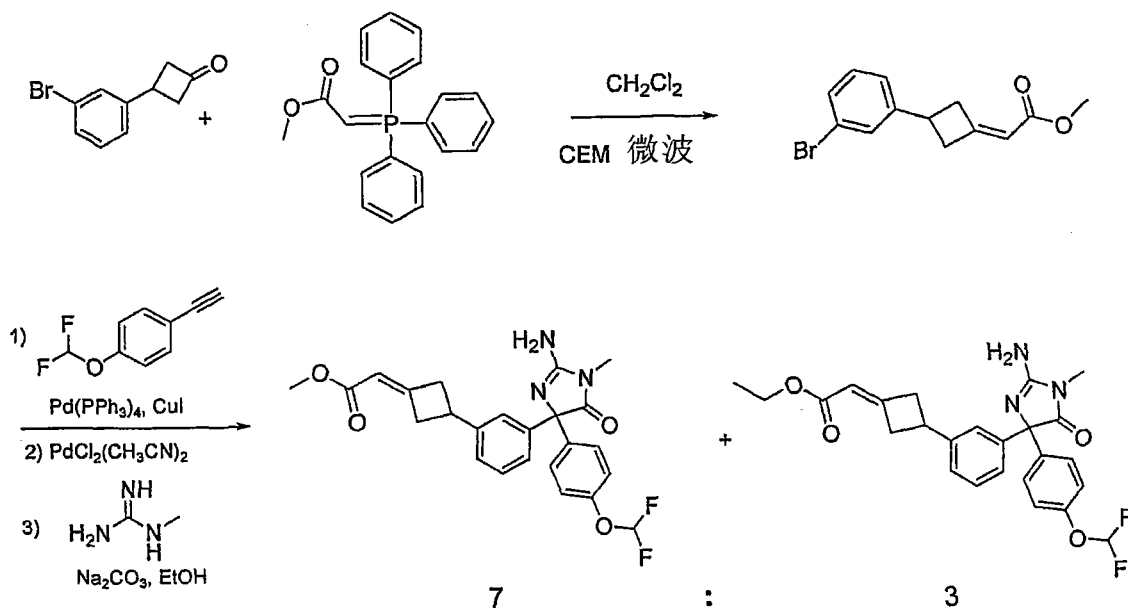
Hz, 1 H) 7.25-7.35 (m, 2 H) 7.39-7.43 (m, 1 H) 7.48-7.52 (m, 1 H); MS (APPI)  $m/z$  295 [M+H]<sup>+</sup>.

**步骤 b) [3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)-1-甲氧基亚环丁基]乙酸乙酯**

使用与实例 17 步骤 d 中所述基本上相同的程序, 且使用[3-(3-溴苯基)亚环丁基]乙酸乙酯, 得到呈白色泡沫固体状的标题化合物, 熔点 78°C-80°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.78-2.89 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 3.02-3.07 (m, 1 H) 3.16-3.26 (m, 1 H) 3.45-3.53 (m, 1 H) 3.55-3.66 (m, 1 H) 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 5.64-5.75 (m, 1 H) 6.67 (s, 2 H) 7.05-7.11 (m, 2 H) 7.16 (t, J=74.2 Hz, 1 H) 7.17-7.21 (m, 1 H) 7.23-7.33 (m, 2 H) 7.37 (s, 1 H) 7.43-7.51 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  468.1 [M-H]<sup>-</sup>.

### 实例 91

**制备[3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)亚环丁基]乙酸甲酯**

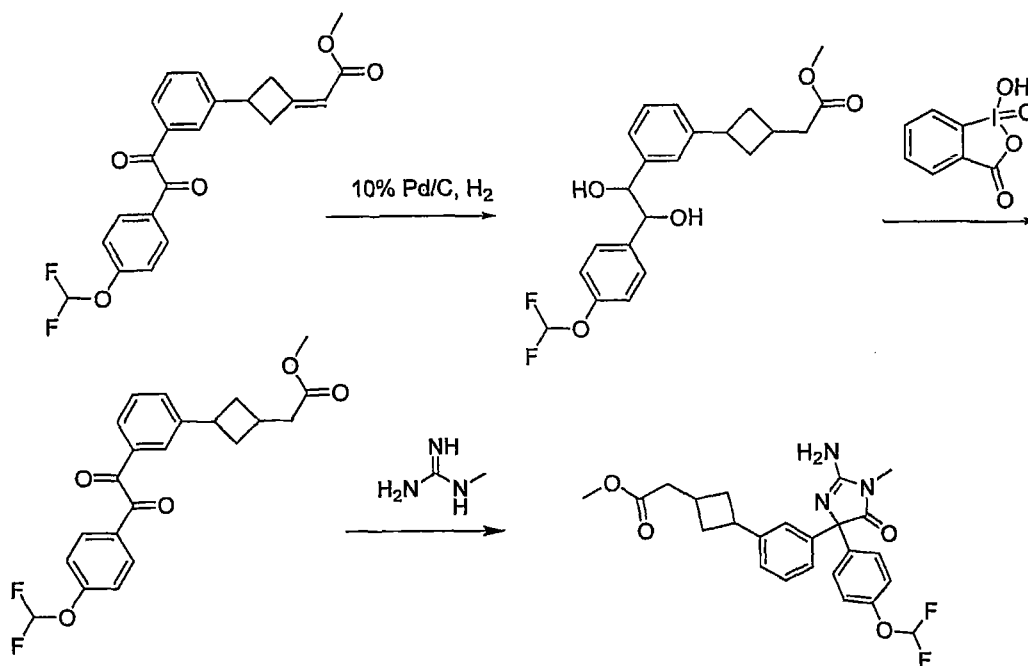


使用与实例 90 中所述基本上相同的程序且在步骤 a 中使用三苯基膦乙酸乙酯, 得到呈泡沫状的标题产物。NMR 分析显示所述泡沫剂为甲酯与乙酯的 7:3 混合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>), 甲酯与乙酯的混合物 (7:3)  $\delta$  ppm 1.15-1.23 (m, 乙酯的 3 H) 2.76-2.91 (m, 1 H) 2.97 (s, 3 H) 2.99-3.07 (m, 1 H) 3.11-3.27 (m, 1 H) 3.42-3.55 (m, 1 H) 3.55-3.60 (m, 1 H) 3.61 (s, 甲酯的 3 H) 4.01-4.12 (m, 乙酯的 2 H) 5.64-5.77 (m, 1 H) 6.68 (s, 2 H) 7.10 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.16 (t, J=74.2 Hz, 1 H) 7.18-7.22 (m, 1 H) 7.23-7.33

(m, 2 H) 7.35-7.38 (m, 1 H) 7.46 (dt, J=9.2, 2.6 Hz, 2 H)。MS (ES) m/z 454.1 (甲酯) [M-H]<sup>-</sup>; MS (ES) m/z 468.1 (乙酯) [M-H]<sup>-</sup>。

### 实例 92

**制备[3-(3-(2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基)苯基)环丁基]乙酸甲酯**



#### 步骤 a) (3-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-1,2-二羟基乙基]苯基}-环丁基)乙酸甲酯

将 10% Pd/C (0.092 g) 和(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-2-氧代乙酰基]-苯基}-亚环丁基)乙酸甲酯 (0.78 g, 1.95 mmol) 于乙醇中的混合物在 15 PSI 氢气下置于 Parr 氢化器上 3 小时。再添加 10% Pd/C (0.056 g) 且将震荡器置于 30 PSI 氢气氛下 2 小时。通过硅藻土过滤反应混合物。将滤液在真空中浓缩, 得到呈油状的(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-1,2-二羟基乙基]苯基}-环丁基)乙酸甲酯, 402 mg (51%产率); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.67 (q, J=9.1 Hz, 1 H) 1.92-2.07 (m, 1 H) 2.13-2.23 (m, 1 H) 2.32-2.44 (m, 3 H) 2.56-2.64 (m, 1 H) 3.35-3.44 (m, 1 H) 3.55-3.65 (m, 3 H) 4.45-4.63 (m, 2 H) 5.08-5.38 (m, 2 H) 6.56-7.43 (m, 9 H); MS (ES) m/z 405.1 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 步骤 b) 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代环丁基)-苯基]乙烷-1,2-二酮

将邻碘氧基苯甲酸 (*o*-iodoxybenzoic acid, IBX) 于 DMSO (0.90 mL) 中的 1 M 溶液与(3-{3-[2-(4-二氟甲氧基苯基)-1,2-二羟基乙基]苯基}-环丁基)乙酸甲酯 (0.144 g,

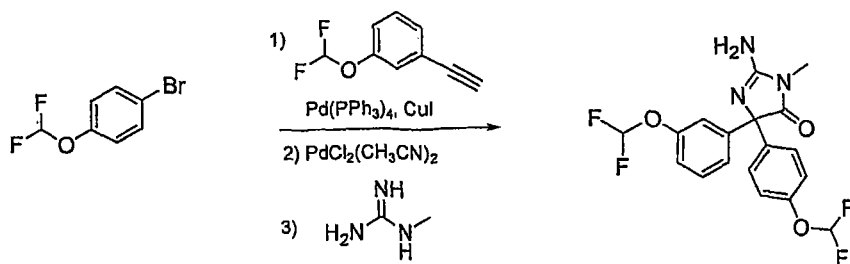
0.354 mmol) 的混合物搅拌 30 分钟, 再用 1.2 mL 于 DMSO 中的 1 M IBX 处理, 搅拌 15 分钟且在水与乙醚之间分溶。将有机相分离, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥且在真空中浓缩。通过柱色谱法 (于乙酸乙酯中的 10% 己烷) 纯化所得残余物, 得到呈油状的 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代环丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮, 0.133 g (93% 产率);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.71-1.87 (m, 2 H) 2.06-2.17 (m, 1 H) 2.26 (s, 1 H) 2.55-2.69 (m, 2 H) 3.46 (s, 1 H) 3.54-3.62 (m, 3 H) 3.73 (s, 1 H) 7.23-7.82 (m, 7 H) 7.95-8.06 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  403.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

**步骤 c) [3-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)环丁基]乙酸甲酯**

使用与实例 1 步骤 c 中所述基本上相同的程序, 且使用 1-(4-二氟甲氧基苯基)-2-[3-(3-氧代环丁基)苯基]乙烷-1,2-二酮作为起始物质, 获得呈白色固体状的标题化合物, 熔点  $68^\circ\text{C}$ - $70^\circ\text{C}$  (泡沫剂);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.63-1.76 (m, 2 H) 1.98-2.04 (m, 1 H) 2.11-2.18 (m, 1 H) 2.36-2.46 (m, 4 H) 2.58-2.65 (m, 2 H) 3.02 (s, 3 H) 3.54-3.62 (m, 3 H) 7.10-7.17 (m,  $J=7.6, 7.6$  Hz, 3 H) 7.19 (t,  $J=74.1$  Hz, 1 H) 7.21-7.31 (m, 3 H) 7.41-7.47 (m, 2 H); MS (ES)  $m/z$  456.1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

### 实例 93

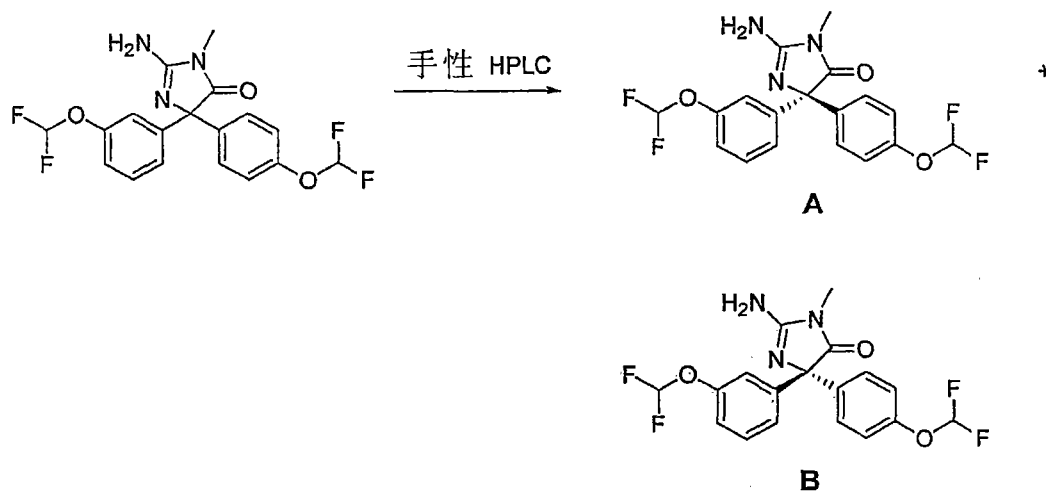
**制备 2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)-苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮**



使用与实例 18 步骤 d 中所述基本上相同的程序, 且使用 4-二氟甲氧基溴苯和 1-二氟甲氧基-3-乙炔基-苯作为起始物质, 获得呈白色泡沫状的标题化合物, 熔点  $52^\circ\text{C}$ - $54^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 2.98 (s, 3 H) 6.75 (s, 2 H) 6.96-7.13 (m, 3 H) 7.17 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.33-7.38 (m, 3 H) 7.48 (d,  $J=8.8$  Hz, 2 H); MS (ES)  $m/z$  398.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实例 94

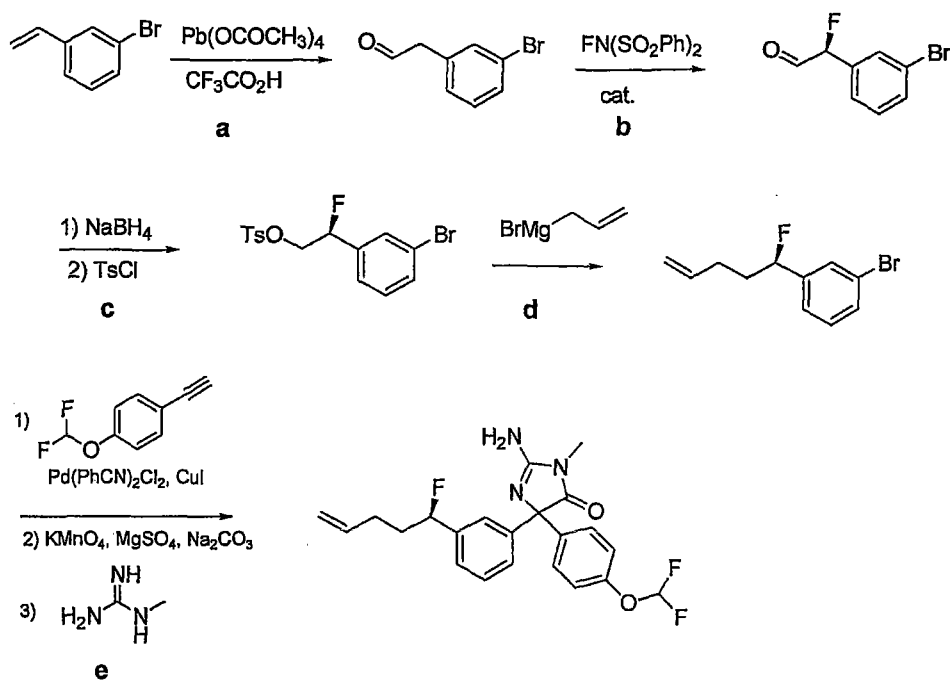
制备(5S)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (A) 和(5R)-2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (B)



将 2-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮的外消旋混合物置于 Chiralcel OJ, 2×25 cm 柱上 (洗脱剂为于己烷/DEA 中的 10% EtOH, 流动速率为 22 mL/min)。在第 6.14 分钟 (产物 A) 和第 7.42 分钟 (产物 B) 收集物质。分别将各对映异构体产物在旋转蒸发仪上浓缩, 用乙醇稀释且再次浓缩得到油状残余物。将各油状残余物用乙醚和相等体积的己烷稀释且浓缩得到呈白色固体状的标题对映异构产物: A (118 mg) 和 B (96 mg)。产物 A 经鉴别为(+)-对映异构体,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 8.6^{\circ}$  (c = 1% MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\alpha$  ppm 2.98 (s, 3 H) 6.75 (s, 2 H) 6.96-7.13 (m, 3 H) 7.17 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.33-7.38 (m, 3 H) 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 396.1 [M-H] $^-$ ; 以及产物 B 经鉴别为(R)-对映异构体,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.2^{\circ}$  (c = 1% MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 2.98 (s, 3 H) 6.75 (s, 2 H) 6.96-7.13 (m, 3 H) 7.17 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.33-7.38 (m, 3 H) 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2 H); MS (ES) m/z 398.1 [M+H] $^+$ 。

### 实例 95

制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-[3-[(1R)-1-氟戊-4-烯-1-基]苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



#### 步骤 a) (3-溴苯基)乙醛

在 0℃ 下将四乙酸铅 (3.6 g, 8.2 mmol) 和三氟乙酸 (8.25 mL) 的混合物用 1-溴-3-乙烯基苯 (1.5 g, 8.2 mL) 于二氯甲烷中的溶液逐滴处理, 使其升温到室温, 在室温下搅拌 2 小时, 用二氯甲烷稀释, 倒入水中, 剧烈搅拌且通过硅藻土垫过滤。分离出滤液。用另外数份二氯甲烷冲洗滤饼。将合并的有机相依次用水、NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩, 得到(3-溴苯基)乙醛。

**步骤 b) (R)-2-氟-2-(3-溴苯基)乙醛 (参考文献: MacMillan 和 Beeson, JACS 2005, 127, 8826)**

在室温下将(5R)-5-苄基-2,2,3-三甲基咪唑烷-4-酮二氯乙酸盐 (97 mg, 0.4 mmol) 和 N-氟代二苯磺酰亚胺 (N-fluorobenzenesulfonylimide) (3.15 g, 10 mmol) 于丙酮和异丙醇的 9:1 混合物中的均质混合物用(3-溴苯基)乙醛 (280 mg, 1.4 mmol) 处理, 在室温下搅拌 1 小时, 冷却到 -78℃, 用乙醚稀释且通过硅藻土垫过滤。用另外的乙醚洗涤滤饼。将合并的滤液用甲硫醚 (5 mL) 处理, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且减压浓缩, 得到(R)-2-氟-2-(3-溴苯基)乙醛。

#### 步骤 c) 甲苯-4-磺酸(S)-2-(3-溴苯基)-2-氟-乙酯

将(R)-2-氟-2-(3-溴苯基)乙醛于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和乙醇中的溶液用 NaBH<sub>4</sub> (189 mg, 5 mmol) 处理, 搅拌 30 分钟, 冷却到 0℃, 用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 处理, 升温到室温, 在室温下剧烈搅拌 1 小时且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 稀释。分离各相。用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取水相。将有机相和萃取物合并,

用  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤，经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。通过柱色谱法（5% EtOAc 和己烷作为洗脱剂）纯化所得残余物，得到(R)-2-氟-2-(3-溴苯基)-1-乙醇。

在冰浴温度下边搅拌边将(R)-2-氟-2-(3-溴苯基)-1-乙醇（5 mmol）和对甲苯磺酰氯（5.1 mmol）于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶液用吡啶处理。在氮气氛下将反应混合物加热至回流温度并保持 16 小时，冷却到室温，用 10% HCl、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和盐水洗涤，经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩，得到甲苯-4-磺酸(S)-2-(3-溴苯基)-2-氟-乙酯。

#### 步骤 d) 1-溴-(S)-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯

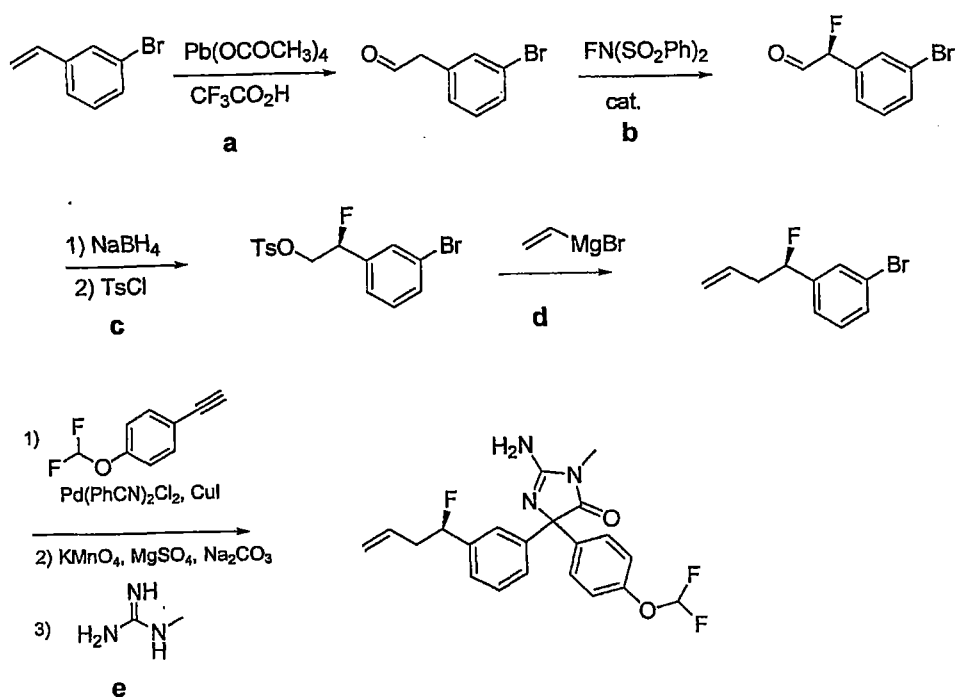
在室温下将甲苯-4-磺酸(S)-2-(3-溴苯基)-2-氟-乙酯（5 mmol）于 THF 中的溶液用烯丙基溴化镁的 1 M 溶液逐滴处理，在室温下搅拌 5 小时，用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  中止且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并，依次用水和盐水洗涤，经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩，得到 1-溴-(S)-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯。

#### 步骤 e) 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟戊-4-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

使用与实例 14 步骤 f、g 和 h 中所述基本上相同的程序，且使用 1-溴-(S)-3-(1-氟戊-4-烯-1-基)苯作为起始物质，获得标题产物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

### 实例 96

#### 制备 2-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-5-{3-[(1R)-1-氟丁-3-烯-1-基]苯基}-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮

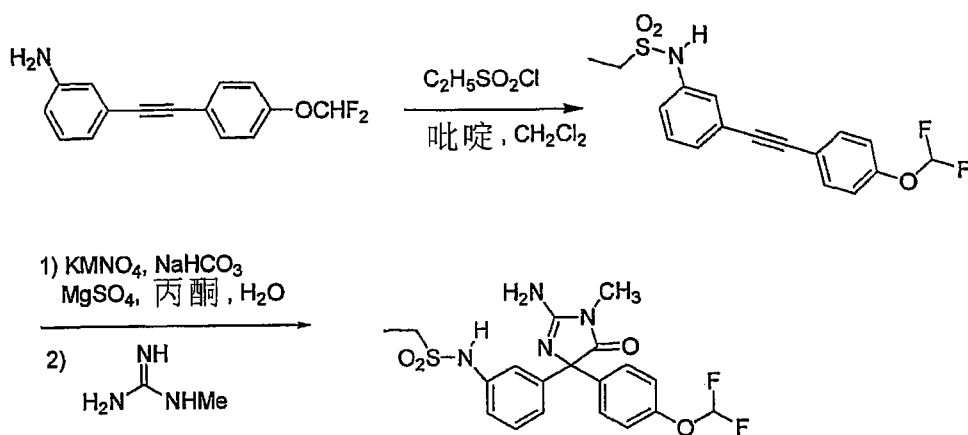




使用与实例 95 中所述基本上相同的程序且在步骤 d 中使用乙烯基溴化镁, 获得标题化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

### 实例 97

制备 N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺酰胺



#### 步骤 a) N-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)乙烷磺酰胺

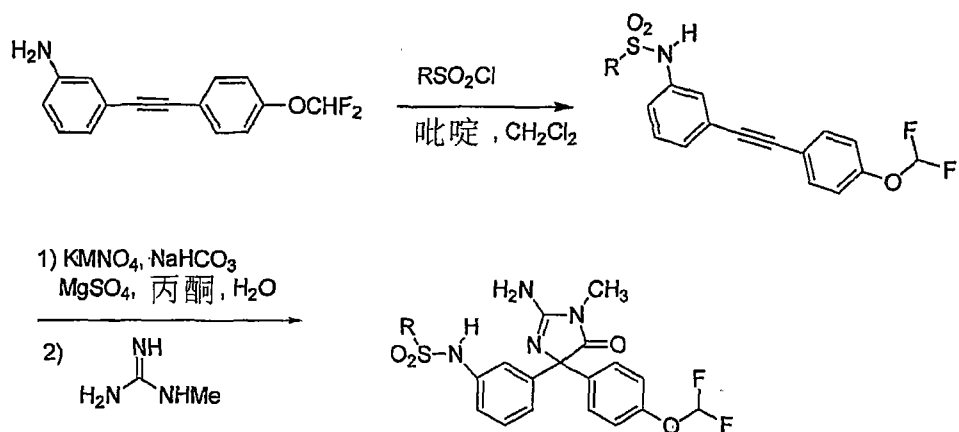
将 3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯胺 (0.5 g, 1.93 mmol) 和吡啶 (0.31 mL, 3.80 mmol) 于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的冷 ( $0^\circ\text{C}$ ) 溶液用乙基磺酰氯 (0.27 mL, 2.89 mmol) 逐滴处理。将混合物搅拌 5 小时, 倒入水中且用 EtOAc/乙醚 1/1 萃取。将有机萃取物合并, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。使用己烷/EtOAc (3/1) 作为洗脱溶剂, 在硅胶上 (Biotage) 纯化所得残余物, 得到呈黄色油状的 N-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)乙烷磺酰胺 (0.62 g)。

#### 步骤 b) N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙烷磺酰胺

使用与实例 12 步骤 c 和 d 中所述基本上相同的程序, 且使用 N-(3-{[4-(二氟甲氧基)苯基]乙炔基}苯基)乙烷磺酰胺作为起始物质, 获得呈白色固体状的标题化合物, 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。[M+H]<sup>+</sup> 439.1。

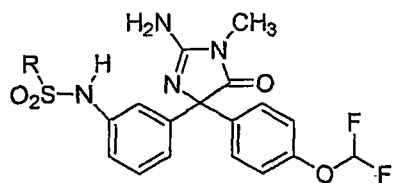
### 实例 98-108

制备 N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)磺酰胺化合物



使用与实例 97 中所述基本上相同的程序且在步骤 a 中使用所需磺酰氯, 获得表 V 上所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

表 V



实例号	R	$[\text{M}+\text{H}]^+$
98	3,4-二氟苯基	523
99	3-甲氧基苯基	517.1
100	3-氯苯基	521
101	正丙基	453.1
102	3-氰基苯基	512.1
103	3-(三氟甲氧基)苯基	571.1
104	3-吡啶基	488.1
105	4-氰基苯基	512.1
106	2-噻吩基	493
107	苄基	501.1
108	3,5-二氟苯基	523.1

### 实例 109-112

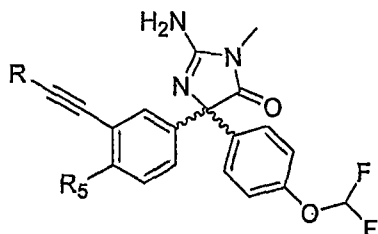
制备 N-(3-{2-氨基-4-[4-(二氟甲氧基)苯基]-1-甲基-5-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-4-基}苯基)乙酰胺化合物





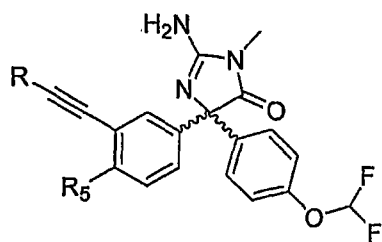
使用与实例 113 中所述基本上相同的程序且使用所需炔试剂，获得表 VII 上所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。使用与实例 1 步骤 d 中所述基本上相同的程序完成手性分离。

表 VII



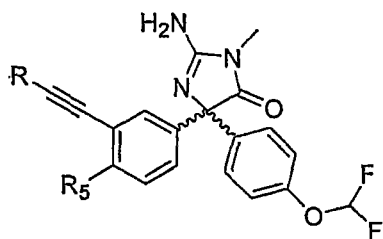
实例号	手性	R	R5	[M+H]	[α]*
114	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	416.1	
115	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	432	
116	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	398.1	
117	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	400.2	
118	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	428.2	
119	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	430.2	
120	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	418	
121	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	398	+12.8
122	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	398	-9.8
123	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	414.1	+12.4
124	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	428	+10.2
125	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	428	-11.4
126	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	400	
127	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	400	-13
128	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	416.1	-11.4
129	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H	416.1	+19
130	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	F	432.1	+11.6
131	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	F	432.1	
132	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	F	432.1	+8.6
133	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	F	434.2	-8.4
134	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	414.1	
135	—	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	400.1	
136	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	414.2	-12

表 VII 续



实例号	手性	R	R5 [M+H]	[α]*
137	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H 414.2	+10.6
138	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	H 402.2	
139	—	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H 412.2	
140	—	CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H 414.1	
141	—	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub>	H 414.2	
142	—	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H 398.1	
143	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H 384.2	
144	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H 412.2	
145	—	环丙基	H 396.2	
146	—	环己基	H 438.2	
147	—	环戊基甲基	H 438.2	
148	—	环己基甲基	H 452.2	
149	5-S	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H 400	-6.8
150	5-R	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H 400	
151	—	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	F 418	
152	—	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	F 432	
153	—	CH <sub>2</sub> OH	H 386.1	
154	—	(S)-CH(OH)CH <sub>3</sub>	H 400.1	
155	—	(R)-CH(OH)CH <sub>3</sub>	H 400.1	
156	—	CH(OH)CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H 428.2	
157	—	1-羟基环戊基	H 440.2	
158	—	1-羟基环己基	H 454.2	

表 VII 续



实例号	手性	R	R5	[M+H]	[α]*
159	—	C(OH)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	414.2	

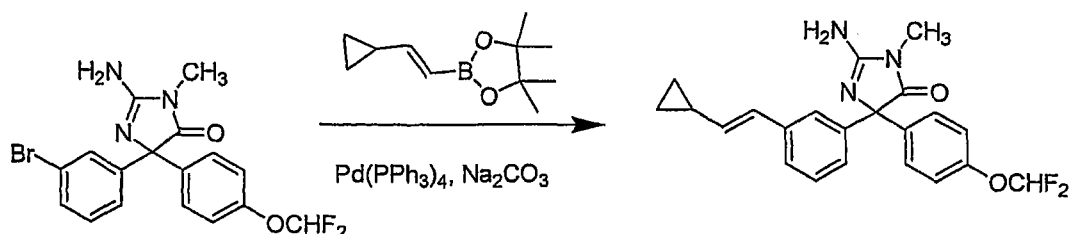
160	—	C(OH)(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	428.2	
161	—	H	H	356.1	
162	—	(S)-CH(OH)C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	462.1	
163	5-S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	432	+7.8
164	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	432.1	-6.6
165	5-S	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	418.1	
166	5-R	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	418.1	
167	—	CH <sub>3</sub>	F	388.1	
168	—	CH <sub>3</sub>	H	370.1	
169	5-R	(S)-CH(OH)CH <sub>3</sub>	H	400.1	-19.2
170	5-S	(S)-CH(OH)CH <sub>3</sub>	H	400.1	
171	5-R	CH <sub>3</sub>	H	370.1	-15.6
172	5-S	CH <sub>3</sub>	H	370.1	+15
173	5-R	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	414.1	

\*1%甲醇溶液

\*\*[M-H]<sup>-</sup>

### 实例 174

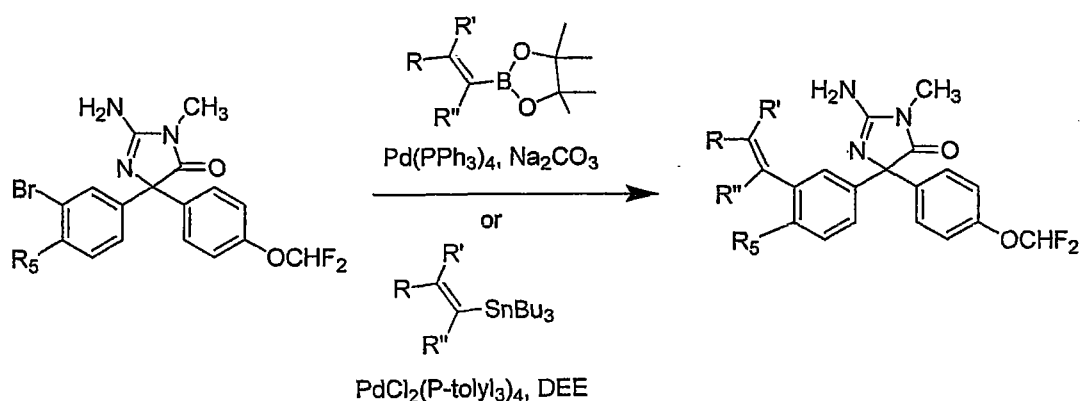
制备 2-氨基-5-{3-[(E)-2-环丙基乙烯基]苯基}-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮



将 2-氨基-5-(3-溴苯基)-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮 (150 g, 0.36 mmol)、二甲氧基乙烷、2-[(E)-2-环丙基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷 (105 mg) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 2.5 mL) 的混合物在氩气下脱气 5 分钟且用四(三苯基膦)钯(0) (21 mg, 0.018mmol) 处理。将反应混合物搅拌 15 小时, 倒入水中且用乙酸乙酯萃取。将萃取物合并, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥且在真空中浓缩。通过 ICSSO (EtOAc/MeOH 10/1) 纯化所得残余物, 得到呈白色固体状的标题产物 (98 mg), 通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

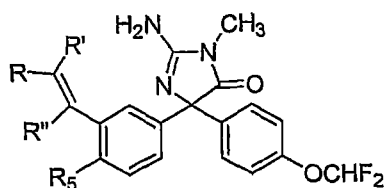
### 实例 175-187

制备 2-氨基-5-[3-(2-取代-乙烯基)苯基]-5-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-甲基-3,5-二氢-4H-咪唑-4-酮化合物



使用与实例 174 中所述基本上相同的程序且使用乙烯基二杂氧戊硼烷试剂或乙烯基三丁基锡试剂，获得表 VIII 中所示的化合物且通过 NMR 和质谱分析进行鉴别。

表 VIII



实例号	R	R'	R''	R5	[M+H]
175	CH <sub>3</sub>	H	H	H	372.1
176	CH <sub>3</sub>	H	H	F	390.1
177	H	H	H	H	358.1
178	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F	418
179	H	H	CH <sub>3</sub>	H	372.1
180	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	400.2
181	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	428.2
182	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	H	H	434.1
183	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	434.2
184	2,4-二氟苯基	H	H	H	470.1
185	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	442.2
186	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	434.1
187	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	414.2

### 实例 188

#### 评估测试化合物的 BACE-1 结合亲和性

##### 荧光动力学分析

最终分析条件：10 nM 人类 BACE1（或 10 nM 鼠科动物 BACE1，1.5 nM 人类



BACE2), 25  $\mu\text{M}$  底物 (WABC-6, MW 1549.6, 来自 AnaSpec), 缓冲液: 50 mM 乙酸钠, pH 4.5, 0.05% CHAPS, 25% PBS, 室温。乙酸钠来自 Aldrich, 目录号 24,124-5; CHAPS 来自 Research Organics, 目录号 1304C 1X; PBS 来自 Mediatech (Cellgro), 目录号 21-031-CV; 肽底物 AbzSEVNLDAEFRDpa 来自 AnaSpec, 肽名称: WABC-6。

储备底物 (AbzSEVNLDAEFRDpa) 浓度的测定: 使用肽重量和 MW 在 DMSO 中制备约 25 mM 储备溶液, 且以 1 $\times$ PBS 稀释为约 25  $\mu\text{M}$  (1:1000)。使用 18172  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  的消光系数由在 354 nm 下的吸光度来测定浓度, 对储备底物的浓度进行校正, 并且将所述底物储备液分数份等分试样储存于  $-80^\circ\text{C}$  下。

$$[\text{底物储备液}] = \text{ABS}^{354\text{nm}} * 10^6 / 18172 \quad (\text{以 mM 为单位})$$

自 TACE 肽底物修改消光系数  $\epsilon^{354\text{nm}}$ , 所述底物具有相同的猝灭剂-荧光团对 (quencher-fluorophore pair)。

储备酶浓度的测定: 在 6 M 盐酸胍 (来自 Research Organics, 目录号 5134G-2) (pH 值约为 6) 中使用 64150  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (对于 hBACE1 和 MuBACE1 来说)、62870  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$  (对 hBACE2 来说) 的  $\epsilon$  由在 280 nm 下的吸光度来测定各酶的储备浓度。各酶的消光系数  $\epsilon^{280\text{nm}}$  是根据已知氨基酸组成和已公开的 Trp (5.69  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 和 Tyr (1.28  $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ) 残基的消光系数 (*Anal. Biochem.* 182, 319-326) 计算。

稀释和混合步骤: 总反应体积: 100  $\mu\text{L}$

制备于缓冲液 A (66.7 mM 乙酸钠, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中的 2 $\times$ 抑制剂稀释液,

制备于缓冲液 A (66.7 mM 乙酸钠, pH 4.5, 0.0667% CHAPS) 中的 4 $\times$ 酶稀释液, 制备于 1 $\times$ PBS 中的 100  $\mu\text{M}$  底物稀释液, 且

将 50  $\mu\text{L}$  2 $\times$ 抑制剂、25  $\mu\text{L}$  100  $\mu\text{M}$  底物添加到 96 孔培养板 (来自 DYNEX Technologies, VWR#: 11311-046) 的各个孔中, 接着立即添加 25  $\mu\text{L}$  4 $\times$ 酶 (添加到抑制剂和底物混合物中), 并且开始荧光读数。

荧光读数: 在室温下在 30 分钟内每 40 秒取得  $\lambda_{\text{ex}}$  320 nm 和  $\lambda_{\text{em}}$  420 nm 的读数, 并且测定底物裂解速率 ( $v_i$ ) 的直线斜率。

抑制%的计算:

$$\text{抑制}\% = 100 \times (1 - v_i/v_0)$$

$v_i$ : 存在抑制剂时的底物裂解速率

$v_0$ : 不存在抑制剂时的底物裂解速率

IC<sub>50</sub>测定:

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

(39号模型来自 Excel 中的 LSW Tool Bar, 其中 B 为酶对照品的抑制%, 其应接近 0)。以抑制%对抑制剂浓度( $I_0$ )作图并且将数据与上述等式拟合以获得各化合物的  $IC_{50}$  值和 Hill 数 (n)。优选测试至少 10 种不同的抑制剂浓度。

结果如表 IX 所示。

#### 关于表 IX

A =  $\leq$  0.01  $\mu$ M-0.10  $\mu$ M

B = 0.11  $\mu$ M-1.00  $\mu$ M

C =  $>$  1.00  $\mu$ M

#### 表 IX

实例号	BACE-1 $IC_{50}$ , $\mu$ M
1A	B
1B	C
2	B
3	B
4A	A
4B	C
5A	A
5B	C
6	A
7	B
8	A
9	B
10	B
11A	A
11B	B
12A	A
12B	B
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	B
19	A
20	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	A
26	B
27	A
28	A

---

实例号	BACE-1 IC <sub>50</sub> , μM
29	B
30	A
31	B
32	B
33	A
34	B
35	B
36	B
37	A
38	A
39	B
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	B
51	B
52	C
53	A
54	A
55	C
56	B
57	A
58	B
59	A
60	—
61	A
62	B
63	A
64	A
65	B
66	A
67	A
68	B
69	B
70	A
79A	A
81	A
97	B
98	B
99	B
100	B
101	B
102	B

---

实例号	BACE-1 IC <sub>50</sub> , μM
103	CB
104	B
105	B
106	B
107	B
108	C
109	A
110	B
111	A
112	B
113	A
114	A
115	A
116	A
118	—
119	—
120	A
121	A
122	C
123	B
124	A
125	—
126	A
127	C
128	C
129	A
130	C
131	A
132	B
133	A
134	A
135	A
136	C
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	B
147	B
148	C
149	B
150	A

---

实例号	BACE-1 IC <sub>50</sub> , μM
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	B
157	B
158	B
159	A
160	B
161	B
162	B
163	C
164	A
165	C
166	A
167	B
168	A
169	—
170	A
171	—
172	A
173	
174	A
175	B
176	B
177	B
178	B
179	C
180	B
181	C
182	A
183	B
184	B
185	C
186	C
187	B