

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D333/16

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D333/18 C07D307/42

C07D405/04 C07D409/04

A61K 31/381 A61P 3/10



[21] 申请号 02809694.0

[43] 公开日 2004 年 6 月 23 日

[11] 公开号 CN 1507442A

[22] 申请日 2002.5.9 [21] 申请号 02809694.0

[30] 优先权

[32] 2001.5.11 [33] GB [31] 0111523.7

[86] 国际申请 PCT/GB2002/002152 2002.5.9

[87] 国际公布 WO2002/092590 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.11

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 P·J·贝斯维克

C·C·F·哈姆莱特 V·帕特尔

M·L·谢拉 N·G·拉姆斯登

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

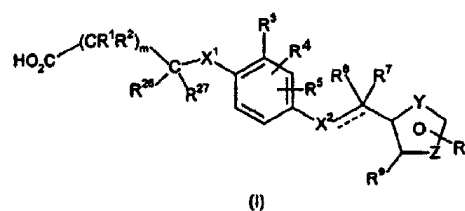
代理人 关立新 马崇德

权利要求书 11 页 说明书 100 页

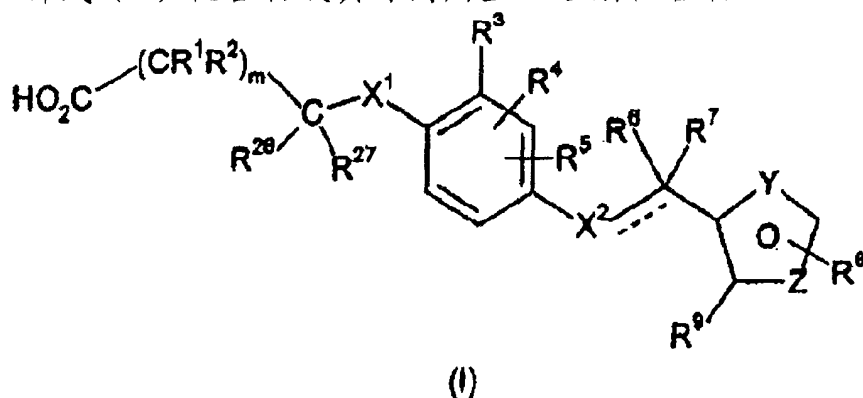
[54] 发明名称 激活人的过氧化物酶体增殖物激活受体的呋喃和噻吩衍生物

[57] 摘要

本发明公开了用于治疗 hPPAR 介导的疾病或症状的式(1)化合物或其可药用的盐和溶剂化物。



1. 一种式 (1) 化合物或其可药用盐及溶剂化合物



其中

5 X^1 是 O, S, NH 或 NCH_3 , C_{1-3} 烷基;

R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 或卤素;

R^{26} 和 R^{27} 独立地是 H, C_{1-3} 烷基, 或者 R^{26} 和 R^{27} 可以和它们所键合的碳原子一起形成一个 3-5 元环烷基环;

10 M 是 0-3;

X^2 是 $(CR^{10}R^{11})_n$, O, S, OCH_2 ;

$n=1$ 或 2;

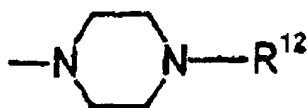
R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表 H、F、 C_{1-6} 烷基、苯基或烯丙基, 或者形成一个如虚线所示的双键;

15 Y 和 Z 中之一是 CH, 另一个是 S 或 O, 条件是, Y 不能是被取代的, 而且当 Z 是碳时, Z 只能是被取代的;

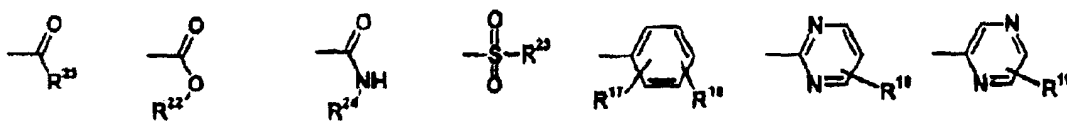
R^8 是苯基或吡啶基 (其中 N 在 2 位或 3 位), 它们均可任选地被一个或多个卤原子、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} 直键或支键烷基取代, 条件是, 当 R^8 是吡啶基时, N 是未被取代的;

20 R^9 是 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或 $-CH_2D$, 其中 D 选自:

A



其中 R^{12} 是选自由下述部分构成的基团:



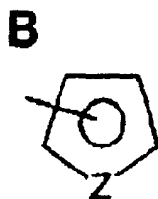
R¹⁷和R¹⁸独立地是氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆全氟烷基, C₁₋₆酰基, -OC₁₋₆烷基, 全氟OC₁₋₆烷基或1-羟基C₁₋₆烷基;

R¹⁹ 是 C₁₋₆ 烷基;

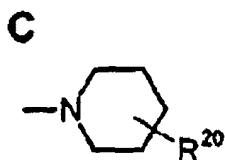
5 R²² 是 C₁₋₆ 烷基, 6 元芳基, 5 元杂芳基, -C₁₋₆ 亚烷基芳基;

R^{23} 是 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 6 元芳基或 5 元杂芳基, 它们可任选地被选自全氟 C_{1-6} 烷基、全氟- OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-SC_{1-6}$ 烷基的一个或两个取代基取代;

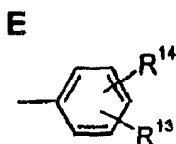
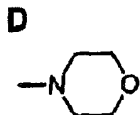
10 R^{24} 是 C_{1-6} 烷基, $-C_{1-6}$ 亚烷基芳基 C_{1-6} 烷基芳基, 或是任选被选自全氟 C_{1-6} 烷基、全氟 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-SC_{1-6}$ 烷基的一个或两个取代基取代的 6 元芳基;



其中 Z 是 O、N 或 S (注意, 当 Z 是 N 时, 画出的键可以连接在环中的氮原子上或环中的任何碳原子上);

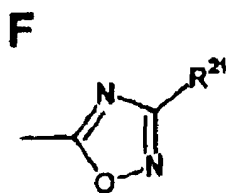


R²⁰ 是 C₁₋₆ 烷基, 6 元芳基, -OC₁₋₆ 烷基, 羟基或 1-烷氧基 C₁₋₆ 烷基;

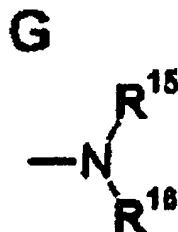


其中 R^{13} 和 R^{14} 独立地是卤素, 6 元芳基或 5 元杂芳基, 该芳基或杂芳基可任选地被选自全氟 C_{1-6} 烷基、全氟 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基和

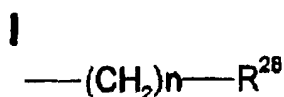
-SC₁₋₆烷基的一个或两个取代基取代;



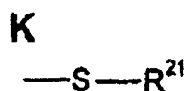
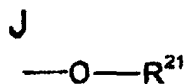
- R²¹ 是 C₁₋₃ 烷基, -C₁₋₆ 亚烷基苯基, 6 元芳基, 它们均可任选地被选自以下基团的一或二个取代基取代: CN, 卤素, 5 或 6 元杂芳基, 双环芳基或双环杂芳基, 全氟 C₁₋₆ 烷基, 全氟 OC₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基和 -SC₁₋₆ 烷基;



- R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地是 C₁₋₆ 烷基, C₃₋₆ 环烷基, 任选被 1 或 2 个 C₁₋₃ 烷基或烷氧基取代的 C₀₋₆ 亚烷基 6 元芳基, C₀₋₆ 亚烷基 5 元杂芳基, 吡啶基, 双环芳基或双环杂芳基, 或如上定义的 R¹²;



其中 n 是 1-3, R²⁸ 是 6 元芳基, 5 或 6 元杂芳基或者双环芳基或双环杂芳基;



其中 R^{21} 定义如上。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{26} 和 R^{27} 独立地是 H 或 CH_3 。
3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R^{26} 和 R^{27} 都是 H。
4. 权利要求 1-3 的化合物, 其中 M 是 O。
- 5 5. 权利要求 1-4 的化合物, 其中 X^1 是 O 或 S。
6. 权利要求 1-5 的化合物, 其中 X^2 是 $C(R^{10}R^{11})_n$ 、O 或 S。
7. 权利要求 6 的化合物, 其中 n 是 1。
8. 权利要求 1-7 的化合物, 其中 R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 是 H。
9. 前述任一项权利要求的化合物, 其中 R^8 是任选被独立选自 CH_3 、
10 OCH_3 、 CF_3 或卤素的 1、2、3、4 或 5 个取代基取代的苯基。
10. 权利要求 9 的化合物, 其中苯基是被单取代的。
11. 权利要求 10 的化合物, 其中该化合物在对位位置被单取代。
12. 权利要求 11 的化合物, 其中取代基是 CF_3 。
13. 前述任一项权利要求的化合物, 其中 R^3 是 H、 CH_3 或 CF_3 。
- 15 14. 权利要求 13 的化合物, 其中 R^3 是 CH_3 。
15. 权利要求 14 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 是 H。
16. 前述任一项权利要求的化合物, 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基、 CF_3 、 CH_2D ,
其中 D 选自基团 G、H、I、J 和 K。
17. 权利要求 1 的化合物, 选自:
 - 20 {4-[({3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-
甲基苯氧基} 乙酸
[4-({[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 甲基} 硫代)-2-
甲基苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基)
25 苯氧基] 乙酸
[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲基)
硫代] 苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基)
硫代] 苯氧基} 乙酸
30 {2-乙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基)
硫代] 苯氧基} 乙酸
{2-异丙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲

- 基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
[4-[({2-[(苄硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸
5 [2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-[({3-甲基-4-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
10 [4-({ [5-(4-氯苯基) -2-甲基-3-呋喃基] 甲基} 硫代) -2-甲基苯氧基] 乙酸
[2-甲基-4-[({2-(三氟甲基) -5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 硫代] 苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基) 苯基]-1, 3-噻唑-5-基} 乙基) 苯氧基] 乙酸
15 [2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 乙基) 苯氧基] 乙酸
(4-{2-[5-(4-氯苯基) -2-(三氟甲基) -3-呋喃基] 乙基}-2-甲基苯氧基) 乙酸
20 3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲氧基) 苯基] 丙酸
[2-甲基-4-[({3-(苯氧基甲基) -5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲氧基) 苯基] 丙酸
25 [4-[({2-[(苄硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸
[4-[({2-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸
30 [2-甲基-4-[({2-{[甲基(苯基) 氨基] 甲基}-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 乙基)

苯氧基]乙酸

3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸

[2-甲基-4-(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲氧基)

5 苯氧基]乙酸

4-[(2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

10 [4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸

2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

15 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

20 4-([5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

(4-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)乙酸

25 [2-甲基-4-(2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲氧基)苯氧基]乙酸

2-甲基-4-(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲氧基)苯氧基]乙酸

2-甲基-4-(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基)甲氧基)苯氧基]乙酸

30 3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}苯基)丙酸

(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲

基苯氧基)乙酸

[4-({5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸

5 [4-[({3-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

[4-[({3-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

3-(4-{5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基}甲氧基)-2-甲基苯基)丙酸

10 {2-甲基-4-[({2-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

3-[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯基]丙酸

15 {2-甲基-4-[({3-{[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

[4-[({2-{[(2-呋喃甲基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

{2-甲基-4-[({2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

20 {4-[({2-{[(2,4-二氟苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

[4-[({2-{[(3,5-二甲基苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

25 {4-[({2-{[(4-叔丁基苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[({3-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[({2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

30 {4-[({2-异丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[({2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三

氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

{4-[({2-[(环己基(甲基)氨基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸盐酸盐

5 {2-甲基-4-[({2-[(甲基(2-苯基乙基)氨基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

[2-甲基-4-(1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基]乙酸

[4-({3-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸

10 [2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基]乙酸

[2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙氧基)苯氧基]乙酸

15 [2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

2-甲基-2-[2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸

{2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

20 [4-({5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基}甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸

[4-({5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基}甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸

25 [2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

[4-({5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基}甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸。

18. 权利要求1的化合物,选自:

30 {2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[({3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

- [4-({[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲基}硫代)-2-甲基苯氧基]乙酸
- [2-甲基-4-[(2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]苯氧基}乙酸
- 5 [2-甲基-4-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}乙基)苯氧基]乙酸
- [2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸
- (4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- 10 3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸
- [2-甲基-4-[(3-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基]硫代]苯氧基}乙酸
- 15 3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸
- [4-[(2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- [4-[(2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- 20 [2-甲基-4-[(2-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- [2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯氧基]乙酸
- 25 3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸
- [2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸
- [4-[(2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- 30 [2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲基]硫代]苯氧基}乙酸

[4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸。

19. 权利要求 1 的化合物, 选自:

5 [4-[(3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

[4-([5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸

[2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]苯氧基]乙酸

10 [2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

[2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

15 [2-乙基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

[2-异丙基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸

[2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]苯氧基]乙酸

20 [4-[(2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基]乙酸。

20. 含有权利要求 1-19 中任一项的化合物的药物组合物。

21. 权利要求 3 的药物组合物, 其中还含有可药用的稀释剂或载体。

22. 权利要求 1-21 中任一项的化合物用于治疗。

25 23. 权利要求 1-19 中任一项的化合物在制造用于预防或治疗 hPPAR 介导的疾病或症状的药物方面的应用。

30 24. 权利要求 23 的应用, 其中 hPPAR 介导的疾病或症状是血脂异常、X 综合症、心力衰竭、高胆固醇血、心血管病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、胰岛素抵抗高脂血、肥胖症、厌食贪食症、炎症和神经性厌食症。

25. 一种治疗 hPPAR 介导的疾病或症状的方法, 包括服用治疗有效量的权利要求 1-19 中任一项的化合物。

26. 权利要求 24 的方法，其中 hPPAR 介导的疾病或症状是血脂异常、X 综合症、心力衰竭、高胆固醇血、心血管病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、胰岛素抵抗高脂血、肥胖症、厌食贪食症、炎症和神经性厌食症。

5

激活人的过氧化物酶体增殖物激活受体的
吡喃和噻吩衍生物

5 本发明涉及一些新化合物。具体地说，本发明涉及激活人的过氧化物酶体增殖物激活受体（“hPPAR”）的化合物。本发明还涉及制备该化合物的方法，它们在医学中的应用，含有它们的药物组合物，以及用于预防或治疗 PPAR 介导的疾病或症状的方法。

已经将几类独立的危险因子与心血管病相联系。这包括高血压，血
10 纤蛋白原增高，甘油三酯含量高，高 LDL 胆固醇，高总胆固醇，以及 HDL 胆固醇含量低。HMG CoA 还原酶抑制剂（“他汀类药物”）可用于治疗以高 LDL-c 为特征的病症已经指出，降低 LDL-c 不足以减小某些患者，尤其是 LDL-c 含量正常的患者患心血管病的危险。这一群体是以低 HDL-c 的独立危险因子为标志的。与 HDL-c 含量低相联系的心血管病危
15 险性增高还没有成功的药物治疗来应付（即，目前市场上尚无可用于升高 HDL-c 的药物）。(Bisgaier, c. L.; pape, M. E. Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53-70)。

X 综合症（包括代谢综合症）被松散地定义为包括高胰岛素血，肥胖症，高含量的甘油三酯、尿酸、血纤蛋白原，小而致密的 LDL 颗粒和血纤蛋白溶酶原激活物抑制剂，（PAI-1）以及 HDL-c 含量低在内的一
20 批反常现象。

NIDDM 被称作胰岛素抵抗，它又会引起葡萄糖输出反常和骨骼肌的葡萄糖摄入减少。这些因素最终导致葡萄糖耐量受损（IGT）和高胰岛素血。

过氧化物酶体增强物激活受体（PPAR）是属于配体活化的转录因子的类固醇/类视黄醇受体超家族的孤独受体。例如见 Willson T.M. 和
25 Wahli, W., Curr. Opin. Chem. Biol. (1997) Vol pp 235-241 和 Willson T.M. 等, J. Med. Chem (2000) Vol 43 p 527-549。激动剂配体与受体的结合引起了由 PPAR 靶基因编码的 mRNA 的表达水平的变化。

已分离出三种哺乳动物过氧化物酶体增强物激活受体并称其为
30 PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ （也称作 NUC 1 或 PPAR- β ）。这些 PPAR 通过与 DNA 序列元件（称作 RRAR 效应元件 PPRE）结合，调节靶基因的表达。到目前为止，已在许多调节脂代谢的基因编码蛋白质的增强子中鉴定出

PPRE, 说明 PPAR 在成脂信号级联放大和脂稳态化中起关键作用 (H. Keller 和 W. Wahli, Trends Endocrin. Metab 291-296, 4(1993))。

已经报道噻唑烷二酮是 PPAR- γ 的有效和选择性的激活物并直接与 PPAR- γ 受体键合 (J.M. Lehmann 等, J. Biol. Chem. 12953-12956, 270(1995)), 从而为 PPAR- γ 是噻唑烷二酮的治疗作用的可能靶物提供了证据。

核内受体 PPAR- γ 的激活物, 例如曲格列酮, 已在临床上显示出增强胰岛素作用, 减少血清葡萄糖, 并对患有 II 型糖尿病的患者具有小但是明显的降低血清甘油二酯含量的作用。例如见: D.E. Kelly et al., Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 90-96, 5(2), (1998); M. D. Johnson et al., Ann. Pharmacother., 337-348, 32(3), (1997); 和 M. Leutenegger et al., Curr Ther. Res., 403-416, 58(7), (1997)。

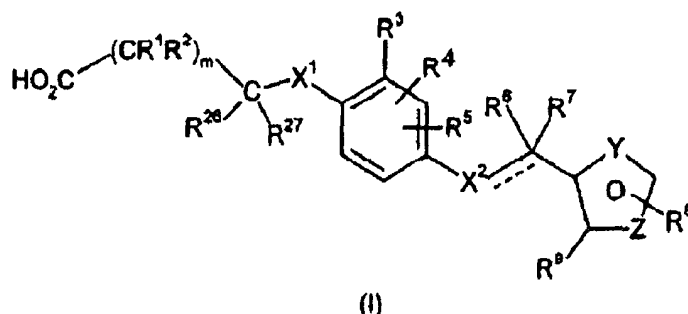
这种降低甘油三酯的作用的机理看来主要是通过引入脂蛋白脂肪酶 (LPL) 基因表达, 提高了对很低密度脂蛋白 (VLDL) 的清除。参见例如 B. Staels 等, Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol., 1756-1764, 17(9), (1997)。

贝特类药物可以降低血清甘油三酯 20-50%, 降低 LDLc 10-15%, 将 LDL 颗粒大小由更易致动脉粥样化的小而致密的粒子移至正常的致密 LDL, 并提高 HDLc 10-15%。实验证据表明, 贝特类药物通过激活 PPAR α 发挥对血清脂质的作用。例如见, B. Staels 等, Curr. Pharm. Des., 1-14, 3(1), (1997)。PPAR α 的激活引起了增加肝中的脂肪酸分解代谢和减少脂肪酸从头合成的酶的转录, 从而减少了甘油三酯的合成和 VLDL 产生/分泌。另外, PPAR α 激活还减少了 apoC-III 的产生。作为 LPL 活性抑制剂的 apoC-III 的减少增加了对 VLDL 的清除。例如见, J. Auwerx 等, Atherosclerosis, (Shannon, Irel.) S 29-S 37, 124(suppl), (1996)。

一些激活一种或多种 PPAR 或与其相互作用的化合物在动物模型中已显示出参与对甘油三脂和胆固醇水平的调节作用。例如见, US 5,847,008 (Doebber 等) 和 5,859,051 (Adams 等), 以及 PCT 出版物 WO 97/28149 (Leibowitz 等) 和 WO 99/04815 (Shimokawa 等)。近来有报道 (Berger 等, J. Biol. Chem. 1999, Vol 274, pp 6718-6725) 提到, PPAR- δ 的激活似乎对葡萄糖或甘油三酯含量无调节作用。

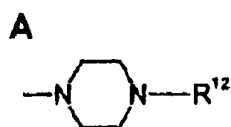
因此, 本发明提供了一种式 (1) 化合物及其可药用的盐, 可水解

的酯和溶剂化物,

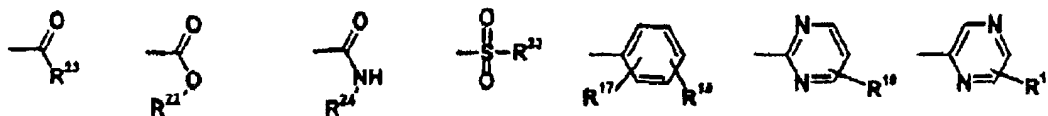


其中

- 5 X^1 是 O, S, NH 或 NCH_3 , C_{1-3} 烷基;
 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-3} 烷基;
 R^3 、 R^4 和 R^5 独立地是 H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 或卤素;
 R^{26} 和 R^{27} 独立地是 H, C_{1-3} 烷基, 或者 R^{26} 和 R^{27} 可以和它们所键合的碳原子一起形成一个 3-5 元环烷基环;
- 10 M 是 0-3;
 X^2 是 $(CR^{10}R^{11})_n$, O, S, OCH_2 ;
 $n=1$ 或 2;
 R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地代表 H、F、 C_{1-6} 烷基、苯基或烯丙基, 或者形成一个如虚线所示的双键;
- 15 Y 和 Z 中之一是 CH, 另一个是 S 或 O, 条件是, Y 不能是被取代的, 而且当 Z 是碳时, Z 只能是被取代的;
 R^8 是苯基或吡啶基 (其中 N 在 2 位或 3 位), 它们均可任选地被一个或多个卤原子、 CF_3 、 OCF_3 、 C_{1-6} 直键或支链烷基取代, 条件是, 当 R^8 是吡啶基时, N 是未被取代的;
- 20 R^9 是 C_{1-6} 烷基、 CF_3 或 $-CH_2D$, 其中 D 选自:



其中 R^{12} 是选自由下述部分构成的基团:



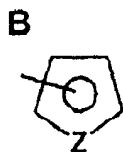
R¹⁷和R¹⁸独立地是氢, C₁₋₆烷基, C₁₋₆全氟烷基, C₁₋₆酰基, -OC₁₋₆烷基, 全氟 OC₁₋₆烷基或 1-羟基 C₁₋₆烷基;

R¹⁹是 C₁₋₆烷基;

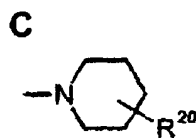
5 R²²是 C₁₋₆烷基, 6 元芳基, 5 元杂芳基, -C₁₋₆亚烷基芳基;

R²³是 C₁₋₆烷基, C₃₋₆环烷基, 6 元芳基或 5 元杂芳基, 它们可任选地被选自全氟 C₁₋₆烷基、全氟-OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基和-SC₁₋₆烷基的一个或两个取代基取代;

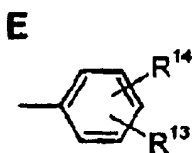
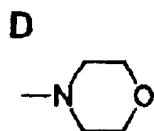
10 R²⁴是 C₁₋₆烷基, -C₁₋₆亚烷基芳基 C₁₋₆烷基芳基, 或是任选被选自全氟 C₁₋₆烷基、全氟 OC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、-OC₁₋₆烷基和-SC₁₋₆烷基的一个或两个取代基取代的 6 元芳基;



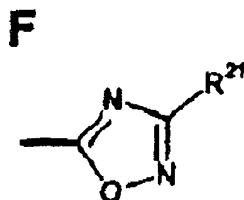
15 其中 Z 是 O、N 或 S (注意, 当 Z 是 N 时, 画出的键可以连接在环中的氮原子上或环中的任何碳原子上);



R²⁰是 C₁₋₆烷基, 6 元芳基, -OC₁₋₆烷基, 羟基或 1-烷氧基 C₁₋₆烷基;



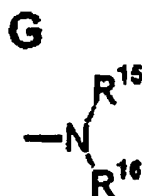
其中 R^{13} 和 R^{14} 独立地是卤素, 6 元芳基或 5 元杂芳基, 该芳基或杂芳基可任选地被选自全氟 C_{1-6} 烷基、全氟 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-SC_{1-6}$ 烷基的一个或两个取代基取代;



5

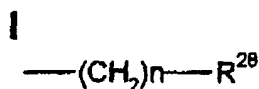
R^{21} 是 C_{1-3} 烷基, $-C_{1-6}$ 亚烷基苯基, 6 元芳基, 它们均可任选地被选自以下基团的一或二个取代基取代: CN, 卤素, 5 或 6 元杂芳基, 双环芳基或双环杂芳基, 全氟 C_{1-6} 烷基, 全氟 OC_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基和 $-SC_{1-6}$ 烷基;

10



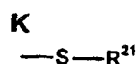
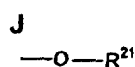
R^{15} 和 R^{16} 独立地是 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 任选被 1 或 2 个 C_{1-3} 烷基或烷氧基取代的 C_{0-6} 亚烷基 6 元芳基, C_{0-6} 亚烷基 5 元杂芳基, 吡啶基, 双环芳基或双环杂芳基, 或如上定义的 R^{12} ;

15



其中 n 是 1-3, R^{28} 是 6 元芳基, 5 或 6 元杂芳基或者双环芳基或双环杂

芳基；



其中 R^{21} 定义如上。

- 5 本文所用的“芳基”或包括芳基的任何短语或名词，例如“ C_{1-6} 亚烷基芳基”，该“芳基”是指苯基或者 5 或 6 元的杂芳基。本文中的“杂芳基”一词是指 5 或 6 元杂芳基。

本发明中使用的任何这类“芳基”或“杂芳基”均可任选地被选自下述基团的一或二个取代基取代：卤素，CN，二甲基氨基，全氟 C_{1-6} 烷基，
10 全氟 OC_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基， $-C_{1-6}$ 亚烷基 OC_{1-6} 烷基和 $-SC_{1-6}$ 烷基。

在另一方面，本发明公开了一种预防与治疗由一种或多种人类 PPAR- α ， $-\gamma$ 或 $-\delta$ (“hPPARs") 介导的疾病或症状的方法，其中包括服用
15 治疗有效量的本发明化合物。hPPAR 介导的疾病或症状包括血脂异常（包括伴随性糖尿病血脂异常和混合型血脂异常），X 综合症（如本申请中定义的，这包括代谢综合症），心力衰竭，高胆固醇血，心血管病（包括动脉粥样硬化，动脉硬化和高甘油三酯血），II 型糖尿病，I 型糖尿病，胰岛素抵抗，高脂血，炎症，上皮增殖过快病（包括湿疹和牛皮癣），以及
20 与肺和肠有关的症状，还有对患有诸如肥胖症、厌食贪食症和神经性厌食症的患者的食欲及进食的调节作用。特别是，本发明化合物可用于治疗和预防糖尿病和心血管病以及包括动脉粥样硬化、动脉硬化、高甘油三酯血和混合型血脂异常等病症。

在另一方面，本发明提供了含有本发明化合物的药物组合物，该化合物优选与另一种可药用的稀释剂或载体组合。

25 在另一方面，本发明提供了一种用于治疗，特别是用于人类医药的化合物。

在另一方面，本发明提供了本发明化合物在制造用于治疗 hPPAR 介导的疾病或症状的药物中的应用。

这里所说的“本发明化合物”是指式(1)化合物或其可药用的可水解酯或溶剂化物。

虽然可水解的酯被包括在本发明的范围之内,但优选的是酸,因为数据表明,虽然酯是可用的化合物,但实际上可能是它们水解成的酸是
5 活性化合物。容易水解的酯可以在试验条件下或在体内产生羧酸。羧酸通常在结合试验和短暂转染试验中都具有活性,而酯常常不能充分结合,但在短暂转染试验中具有活性,这可能是由于水解。优选的可水解的酯是 C_{1-6} 烷基酯,其中烷基可以是直链或支链。甲酯或乙酯更为优选。

优选 R^{26} 和 R^{27} 独立地是 H 或 CH_3 。更优选 R^1 和 R^2 都是 H。

10 优选 m 是 0。

优选 X^1 是 O、S、NH、 NCH_3 。更优选 X^1 是 O 或 S。

优选 X^2 是 $(CR^{10}R^{11})_n$, O 或 S, 其中 n 优选为 1。

R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 优选是 H。

15 优选 R^8 是苯基,它可任选地被 1、2、3、4 或 5 个独立选自 CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 或卤素的取代基取代。

R^8 优选是单取代或双取代的苯基或吡啶基。当被双取代时,优选取代基之一是卤素,更优选一个取代基是卤素,另一个是 CF_3 。

更优选 R^8 是单取代的苯基或吡啶基。当被单取代时,取代基优选在环上的对位且最好是 CF_3 。

20 R^3 优选是 H、 CH_3 或 CF_3 。更优选 R^3 是 CH_3 。

优选 R^4 和 R^5 都是 H。

优选 R^9 是 C_{1-6} 烷基, CF_3 或 CH_2D , 其中 D 是选自基团 G、H、I、J 和 K。

当 D 代表基团 I 时,优选 n 是 1 或 2 以及 R^{28} 是吡啶基或任选取代的苯基。

25 当 D 代表基团 J 或 K 时,优选 R^{21} 是 C_{1-3} 烷基, C_{1-6} 亚烷基苯基,双环杂芳基或者 5 或 6 元杂芳基。

当 D 代表基团 G 时, R^{15} 和 R^{16} 优选独立地代表: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基,苯基, $-C_{1-6}$ 亚烷基苯基(任选被取代), $-C_{1-6}$ 亚烷基吡啶基。

30 上面对各变量已一般地分别列出了各变量的优选基团,本发明的优选化合物包括式(1)中的几个或每个变量是选自各变量的优选、更优选或者最优选的基团的那些化合物。因此,本发明打算包括优选、更优选和最优选的基团的所有组合。

优选的是，式(1)化合物是 hPPAR 激动剂。式(1)的 hPPAR 激动剂可以是仅仅一种类型的激动剂(“选择性激动剂”)，两种 PPAR 亚型的激动剂(“双重激动剂”)，或是所有三种亚型的激动剂(“泛激动剂”)。这里所说的“激动剂”或“激活化合物”或“激活物”等，是指对于相关的 PPAR(例如下述结合试验中的 hPPAR δ)具有至少为 6.0、优选至少为 7.0 的 p_{ki} 的化合物，而且该化合物在下述的转染试验中在 $10^{-5}M$ 或更低的浓度能够使相关的 PPAR 相对于适当指出的阳性对照实现至少 50% 的激活。更优选的是，本发明化合物能在 $10^{-6}M$ 或更低的浓度在相关的转染试验中实现至少一种人 PPAR 的 50% 激活。最好是，本发明化合物能在 $10^{-7}M$ 或更低的浓度在相关的转染试验中实现至少一种人 PPAR 的 50% 激活。

本发明的优选化合物包括：

- {4-[(3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基]硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸
- 15 {4-[(5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基)甲基]硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基]硫代}苯氧基}乙酸
- 20 {2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代}苯氧基}乙酸
- {2-乙基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代}苯氧基}乙酸
- 25 {2-异丙基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代}苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]苯氧基}乙酸
- {4-[(2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸
- 30 {2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基)甲基]硫代}苯氧基}乙酸

- {2-甲基-4-[({3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- [4-({5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基}甲基)硫代)-2-甲基苯氧基]乙酸
- 5 {2-甲基-4-[({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}硫代]苯氧基}乙酸
- [2-甲基-4-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}乙基)苯氧基]乙酸
- [2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸
- 10 (4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸
- 3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸
- 15 {2-甲基-4-[({3-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- 3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸
- {4-[({2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- 20 {4-[({2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[({2-[[甲基(苯基)氨基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- 25 [2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯氧基]乙酸
- 3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸
- [2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸
- 30 {4-[({2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

- {2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-3-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
- [4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代]-2-(三氟甲基) 苯氧基] 乙酸
- 5 {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
- {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
- {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-3-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
- 10 {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
- [4- ({ [5-(4-氯苯基) -2-(三氟甲基) -3-呋喃基] 甲基} 硫代) -2-甲基苯氧基] 乙酸
- 15 (4- { [5-(4-氯苯基) -2-甲基-3-呋喃基] 甲氧基} -2-甲基苯氧基) 乙酸
- [2-甲基-4- ({2-(三氟甲基) -5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4- ({2-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
- 20 [2-甲基-4- ({3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
- 3- (4- { [5-(4-氯苯基) -2-(三氟甲基) -3-呋喃基] 甲氧基} 苯基) 丙酸
- 25 (4- { [5-(4-氯苯基) -2-(三氟甲基) -3-呋喃基] 甲氧基} -2-甲基苯氧基) 乙酸
- [4- ({ [5-(4-氯苯基) -2-甲基-3-呋喃基] 甲基} 硫代) -2-(三氟甲基) 苯氧基] 乙酸
- [4-[({3-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸
- 30 [4-[({3-[(苄硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸

- 3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯基)丙酸
- {2-甲基-4-[(2-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- 5 3-[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯基]丙酸
- {2-甲基-4-[(3-{[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- {4-[(2-{[(2-呋喃甲基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- 10 {2-甲基-4-[(2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- {4-[(2-{[(2,4-二氟苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- {4-[(2-{[(3,5-二甲基苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- 15 {4-[(2-{[(4-叔丁基苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[(3-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸
- 20 {2-甲基-4-[(2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐
- {4-[(2-异丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
- {2-甲基-4-[(2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐
- 25 {4-[(2-{[环己基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸盐酸盐
- {2-甲基-4-[(2-{[甲基(2-苯基乙基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐
- 30 {2-甲基-4-(1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基}乙酸

- [4-({3-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 乙氧基) 苯氧基] 乙酸
- 5 [2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-3-基} 乙氧基) 苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-(苯基 {5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-3-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
- 2-甲基-2-[2-甲基-4-(苯基 {5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-3-基} 甲氧基) 苯氧基] 丙酸
- 10 [2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基] 乙酸
- [4-({5-[2, 5-二氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸
- 15 [4-({5-[2, 3-二氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(1, 1, 2, 2-四氟乙氧基) 苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸
- [4-({5-[2-氟-4-(三氟甲基) 苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸。
- 20 更优选的是:
- [2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-[({3-甲基-4-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基] 乙酸
- 25 [4-({[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基] 甲基} 硫代)-2-甲基苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-[({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基] 乙酸
- 30 [2-甲基-4-(2-{4-甲基-2-[4-(三氟甲基) 苯基]-1, 3-噻唑-5-基} 乙基) 苯氧基] 乙酸
- [2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 乙基)

苯氧基]乙酸

(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸

3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]
5 丙酸

{2-甲基-4-[(3-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸

10 {4-[(2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

{4-[(2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[(2-[[甲基(苯基)氨基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸
15

[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯氧基]乙酸

3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸

20 [2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

{4-[(2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

{2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲基]硫代]苯氧基}乙酸
25

{4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基}乙酸。

特别优选的是:

{4-[(3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基]硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸
30

{4-([5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

{2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

- 5 {2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

{2-乙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

- 10 {2-异丙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

{4-[({2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸。

- 15 本领域技术人员还应理解，本发明化合物也可以以其可药用的盐或溶剂化物的形式使用。式(1)化合物的生理上可接受的盐包括由可药用的无机或有机酸或碱形成的常规盐以及季铵酸加成盐。合适的酸式盐的更具体的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、富马酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、羟基乙酸盐、甲酸盐、
20 乳酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、棕榈酸盐、丙二酸盐、羧基马来酸盐、苯乙酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、富马酸盐、甲
苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘-2-磺酸盐、苯磺酸盐、羧基萘甲酸盐、氢碘酸盐、苹果酸盐、Steroic、鞣酸盐等。其它的酸例如草酸，虽然本身不是可药用的，但是可以用来制备能在本发明化合物及其可药用盐的制
25 备中作为中间体使用的盐。合适的碱式盐的更具体的实例包括钠、锂、钾、镁、铝、钙、锌、N,N'-二苄基乙二胺、氨普鲁卡因、胆碱、二乙醇铵、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺及普鲁卡因盐。有机化学专业人员会理解，很多有机化合物可以与它们在其中反应的溶剂或从中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物被称为“溶剂化物”。例如，与水的复合物称作“水合物”。式(1)化合物的溶剂化物是在本发明的范围之内。此后提到的本发明化合物包括式(1)化合物及其可药用的盐和溶剂化物。
30

本发明化合物及其可药用的衍生物可方便地以药物组合物形式给药。这些组合物可以方便地以与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂的混合物的常规形式存在备用。

本发明化合物可以以未加工的化学物质形式治疗性给药，但最好是该活性组分以药物制剂的形式存在。载体必须是“可接受的”，即，与制剂的其它组分相容，并且对服用者无害。

因此，本发明还提供了一种药物制剂，其中含有一种式(1)化合物或其可药用盐或溶剂化物，以及一种或多种可药用的载体，并任选地含有其它的治疗和/或预防性组分。

10 制剂包括适合经口、非肠道（包括皮下，例如注射或贮库存片剂，皮内，鞘内，肌肉例如用贮库存制剂方式，以及静脉内）、直肠和局部（包括经皮、经颊和舌下）给药，但最合适的途径取决于例如服用者的状况和病症。这些制剂可以方便地是单位剂型，并可用药领域众所周知的任何方法制备。所有的方法都包括将化合物（“活性组分”）与
15 构成一种或多种辅助组分的载体相结合的步骤。一般在制备制剂时是将活性组分与液态载体或细分的固态载体或二者一起均匀和充分混合，然后如果需要，将产物制成所要制剂的形状。

适合口服的制剂可以是各含预定数量活性组分的分离单元的形式，例如胶囊、糯米纸包剂或片剂（例如可咀嚼的片剂，特别是用于儿科给药）；粉剂或粒剂；在水基液体或非水液体中的溶液或悬浮液；或是油/水液体乳剂或水/油液体乳剂。活性成分也可以是大丸剂、药糖剂或糊剂的形式。

片剂可以通过压制或模制得到，可任选地加有一种或多种辅助成分。压制片剂可以通过在合适的机械中压制自由流动形式（例如粉末或
25 颗粒）的活性组分制得，活性组分可任选地与其它常用赋形剂混合，例如粘合剂（如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨醇、黄蓍胶、淀粉胶浆或聚乙烯吡咯烷酮）；填料（如乳糖、糖、微晶纤维素、玉米淀粉、磷酸钙或山梨醇）、润滑剂（如，硬脂肪镁、硬脂酸、滑石、聚乙二醇或二氧化硅）、崩解剂（如，土豆淀粉或羟基乙酸淀粉钠）或润湿剂（如十二
30 烷基硫酸钠）。模制片剂可以通过在合适的机械内将用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物的混合物模塑制得。片剂可任选地包衣或刻痕，并可配制成提供其中的活性组分缓慢或受控释放。片剂可以按照本领域熟知

的方法包衣。

或者是，本发明化合物可以掺加到口服液体制剂中，例如水基或油基悬浮剂、溶液、乳剂、浆剂或酏剂中。另外，含这些化合物的制剂可以是用在在使用前用水或其它合适载液重新构成的干产物形式。这些液体制剂可以含有常规的添加剂，例如悬浮剂，如山梨醇浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪，乳化剂，如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶；非水载液（可以包括食用油），如杏仁油、分级的椰子油、油性酯、丙二醇或乙醇；以及防腐剂，如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸。这些制剂也可以配制成栓剂，例如，含有常规栓剂基料如可可脂或其它甘油脂的栓剂。

用于非肠道给药的制剂包括水基和非水无菌注射液，其中可含有抗氧化剂、缓冲剂、杀菌剂和使制剂与预定服用者的血液等渗透压的溶质；以及水基和非水无菌悬浮液，其中可包含悬浮剂和增稠剂。

制剂可以是单剂量形式或是多剂量容器，例如密封的安瓿剂和小瓶，并可在冷冻干燥条件下贮存，只需在使用前的即刻加入无菌的液体载体，例如注射用水。即席配制的注射液和悬浮液可以由先前所述各类无菌的粉剂、粒剂和片剂制备。

用于直肠给药的制剂可以是含有常用载体，例如可可脂、硬脂肪或聚乙二醇的栓剂形式。

用于在口内局部给药，例如经颊或舌下给药的制剂，包括在风味基料（例如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶）中含有活性组分的锭剂，以及在例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶等基料中含有活性组分的软锭剂。

本发明化合物也可以配制成贮库制剂。这种长效制剂可以以植入（例如皮下或肌肉植入）或肌肉注射方式给药。例如，化合物可以用合适的聚合材料或疏水材料（例如在可接受的油中的乳状液）或离子交换树脂配制，或采取几乎不溶解的衍生物的形式，例如难溶的盐。

除了上面特别提到的组分以外，制剂中还可以包括本领域中在所考虑的那类制剂方面常用的其它试剂，例如适合口服的制剂可以包括风味剂。

本领域技术人员将会理解，这里提到的治疗扩展到既定疾病或症状的预防及治疗。另外，应该理解，治疗所需的本发明化合物的数量将随

所治疗的病症和患者的年龄和状况而变，这最终将由负责医生或兽医决定。然而一般来说，用于成年人治疗的剂量通常是每天 0.02-5000 mg，优选为每天 1-1500 mg。所需的剂量可以方便地是单剂量形式或是每天以适当的间隔分剂量给药，例如每天给药 2、3、4 或更多次。本发明的
5 制剂可以含 0.1-99%的活性组分，对于片剂和胶囊剂宜为 30-95%，对于液体制剂宜为 3-50%。

用于本发明的式(1)化合物可以与其它的治疗药物组合使用，例如他汀类药物和/或其它降脂药物，例如 MTP 抑制剂和 LDLR 增量调节物。本发明化合物也可以与抗糖尿病药物一起使用，例如，二甲双胍、磺
10 酰脲和/或 PPAR γ 、RRAR α 或 RRAR α/γ 激动剂（例如噻唑烷二酮，如吡格列酮和罗格列酮）。本发明化合物也可以与抗高血压药，例如与血管紧张肽拮抗剂（如替米沙坦）、钙通道拮抗剂（如拉西地平）和 ACE 抑制剂（如依那普利）组合使用。因此本发明的另一方面提供了含有式(1)化合物与其它治疗药物的组合物在治疗 hPPAR 介导的疾病中的应用。

15 当式(1)化合物与其它治疗药物组合使用时，这些化合物可以按照任何方便的途径依次给药或顺序给药。

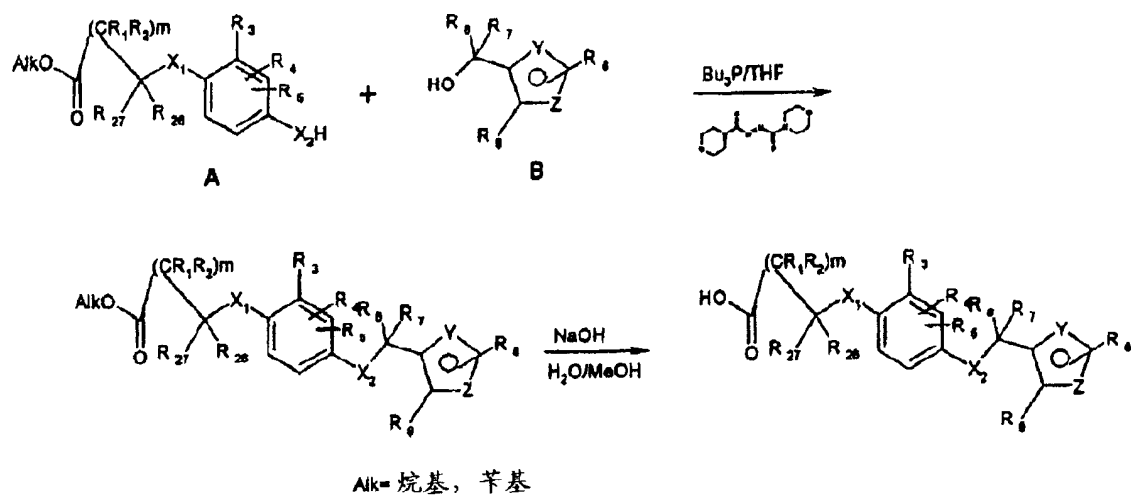
以上提到的组合可以方便地采用药用制剂的形式，于是，含有以上定义的组合并任选地还含有一种可药用的载体或赋形剂的药物制剂构成了本发明的另一方面。这些组合中的各个组分可以在分离的或组合的
20 药物制剂中顺序或同时地给药。

当组合在同一制剂中时，应该理解该两种化合物必须是稳定的而且彼此相容，并和制剂中的其它组分相容，可以配制以便服用。当分别配制时，它们可以是以本领域对于这些化合物已知的方式提供在任何合适的制剂中。

25 当式(1)化合物与防治同一种 hPPAR 介导的疾病的第二种治疗药物组合使用时，各化合物的剂量可以与该化合物单独使用时不同。合适的剂量容易由本领域技术人员估计。

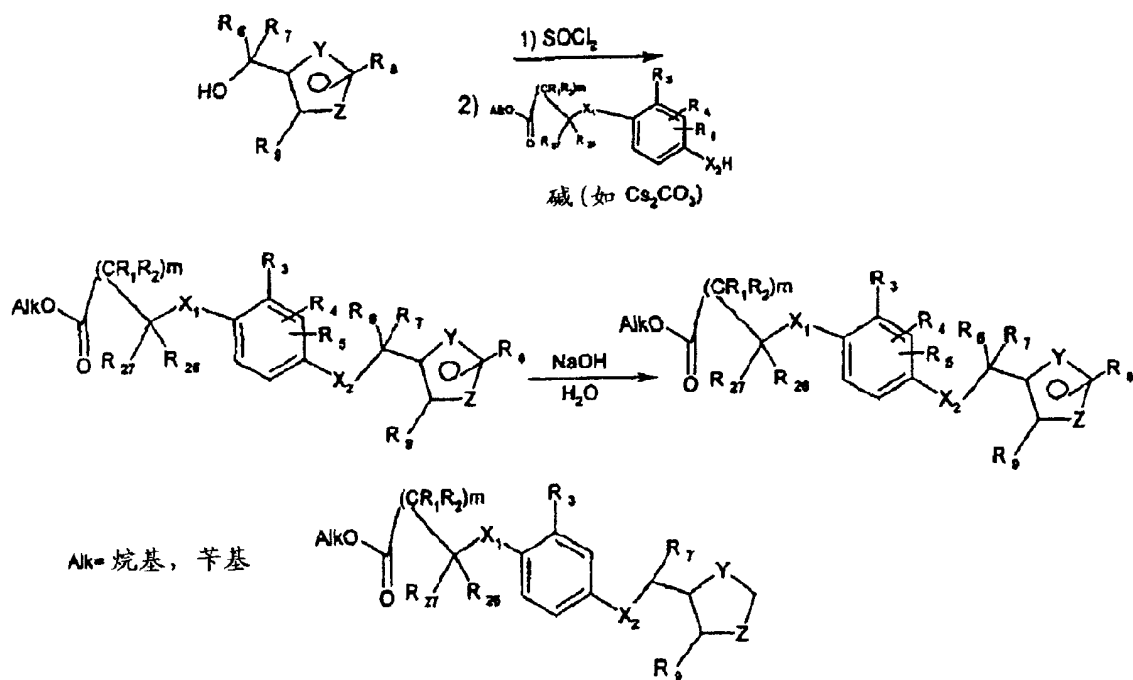
本发明化合物可以用以下一种途径制备：

30 (a) 硫酚或酚(A)与杂环甲醇(B)通过 Mitsunobu 反应(O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1) 偶合或通过硫酚或酚(A)与由该甲醇(B)制备的杂环甲基卤化物（例如氯化物）反应进行偶合，随后将酯 R₁₀ 水解



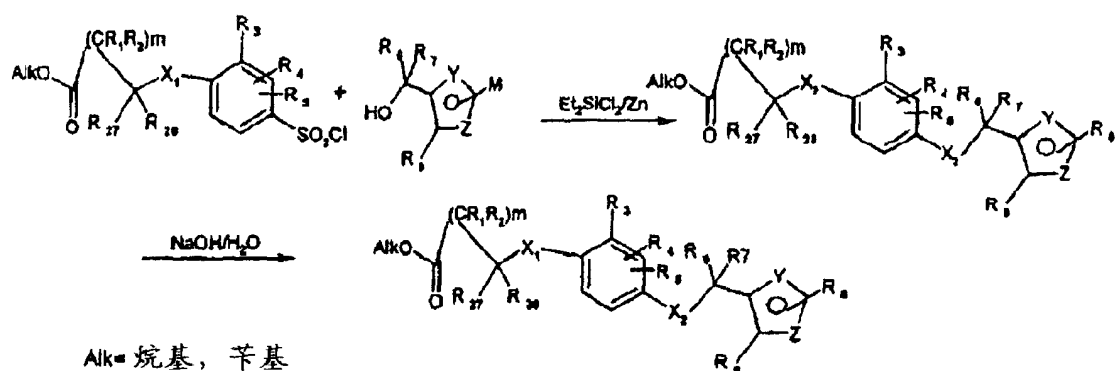
或

5

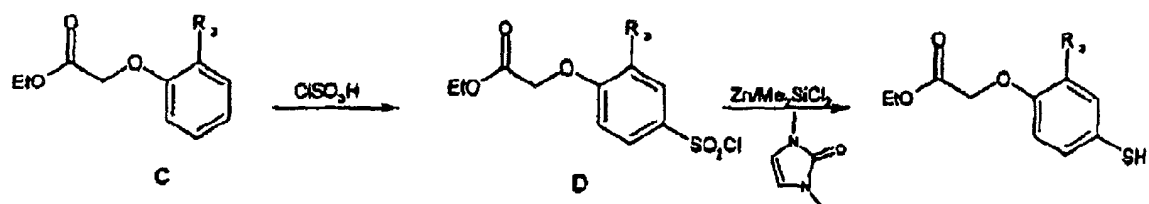


或者另一种变型是使用磺酰氯, 它被还原并与一种杂环甲醇原位偶合。

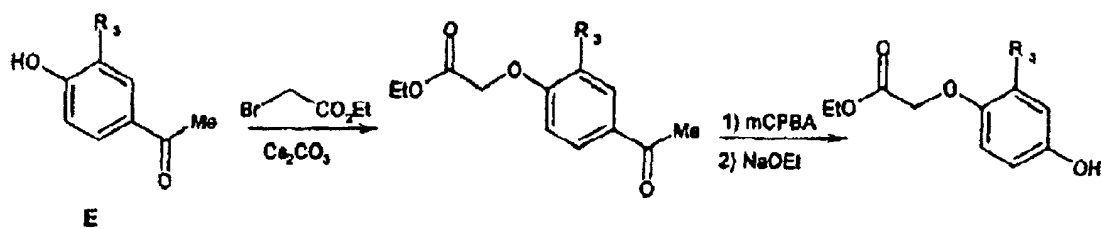
10



中间体 A 可以制备如下: 当 $X_2 = \text{SO}_2\text{Cl}$ 时, 通过芳族前体例如市售的酯 C 直接磺化制备 (A. Badawi 等, *Pharmazie*, 1983, 38 (12), 838-41)。酯 C 也可以由市售的苯酚用溴乙酸乙酯烷基化来制备。当 $X_2 = \text{SH}$ 时, 这些化合物
5 可以通过磺酰氯化物还原来制备 (H. Uchiro 等, *Tetrahedron Lett.* (1999), 40 (16), 3179-3182)。

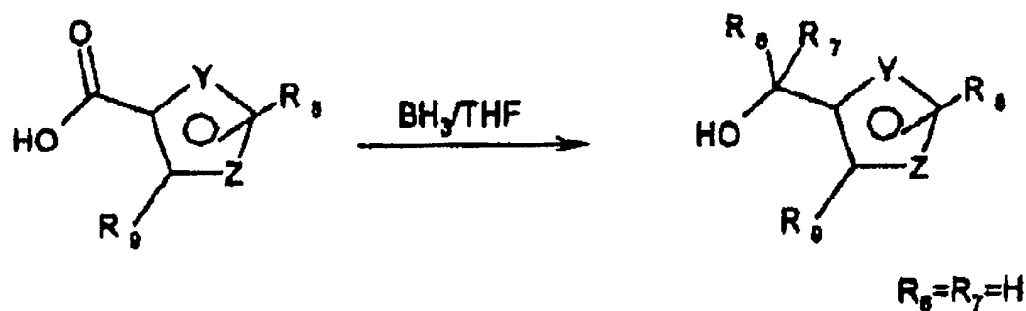


在 $X_2 = \text{OH}$ 的情形, 将一种市售的酚 (例如 E) 烷基化, 然后与过酸
10 例如间氯过苯甲酸 (mCPBA) 反应, 得到乙酰基酯, 最后将其水解得到产物。

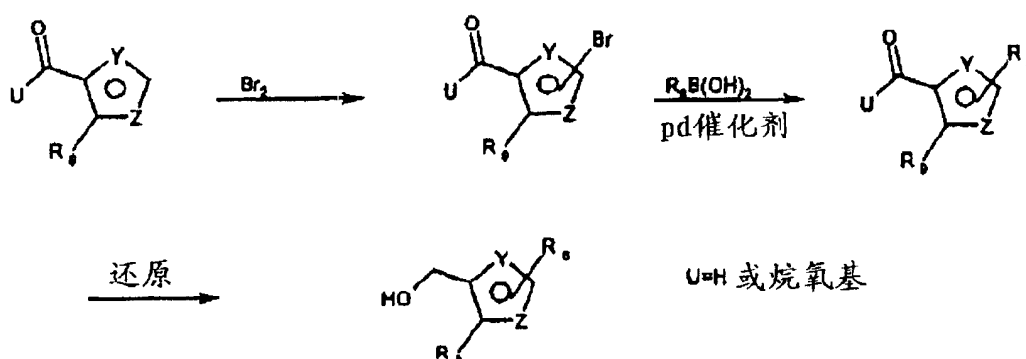


中间体醇 B 可以利用以下通用途径之一制备:

15 1) 将一种市售的酸用还原剂 (例如硼烷) 还原:

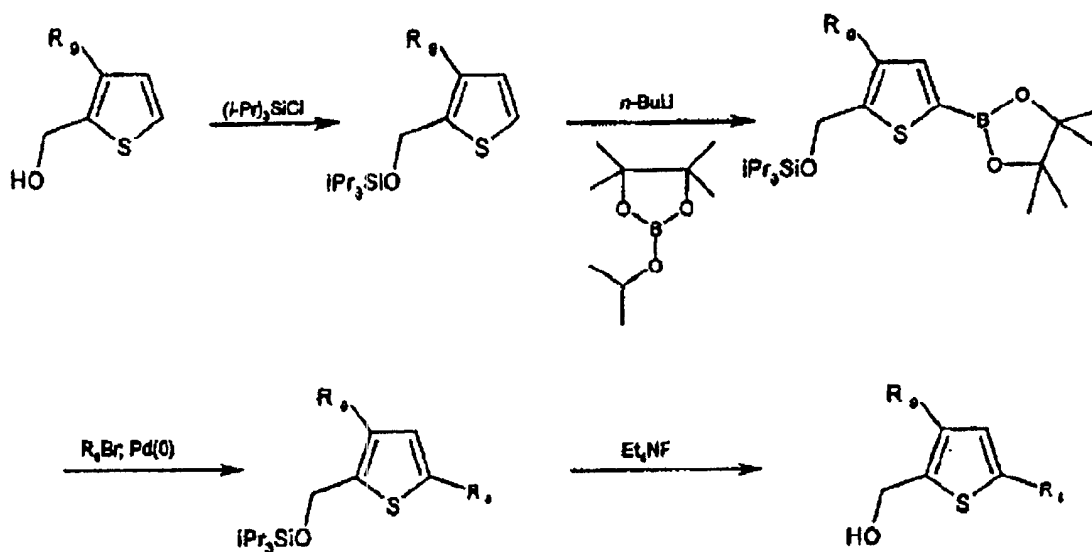


2) 将已知/市售的杂环酯或醛溴化, 随后将形成的溴化物与烷基硼酸进行 Suzuki 偶合, 然后还原:



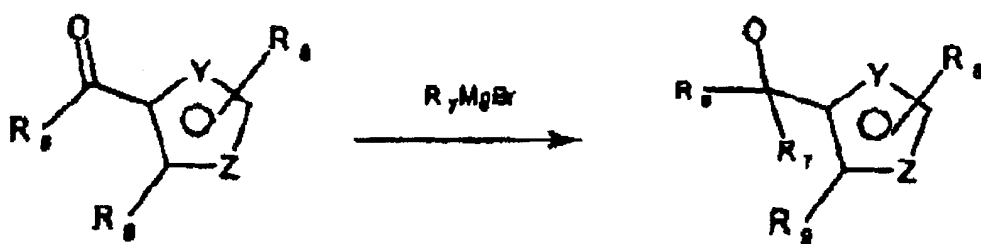
5

3) 用强碱 (例如丁基锂) 将一杂环化合物邻位金属化随后用烷氧基硼烷使反应骤停, 制得被保护的杂环硼酸酯, 将其用市售的芳基溴进行 Suzuki 偶合, 随后除去保护基团, 例如甲硅烷基醚。

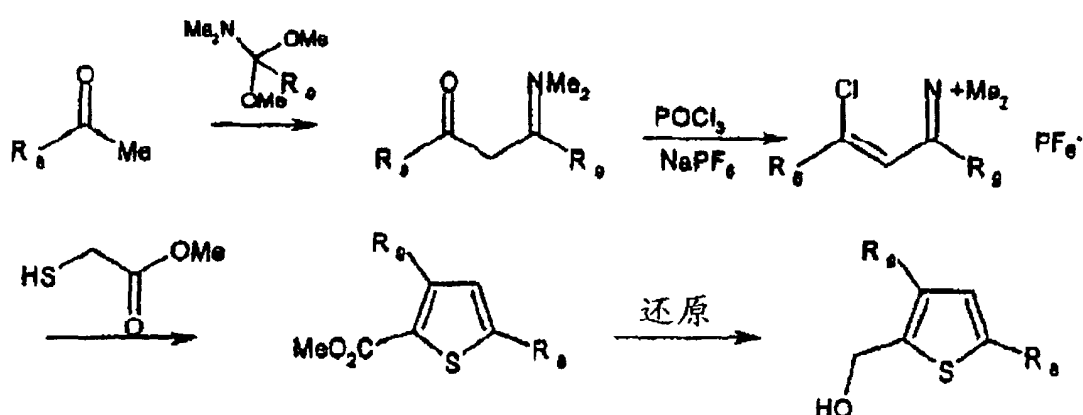


10

4) 用有机金属试剂将杂环醛或酮烷基化, 其一般制备方法另外说明



5) 该杂环可通过以下步骤构成

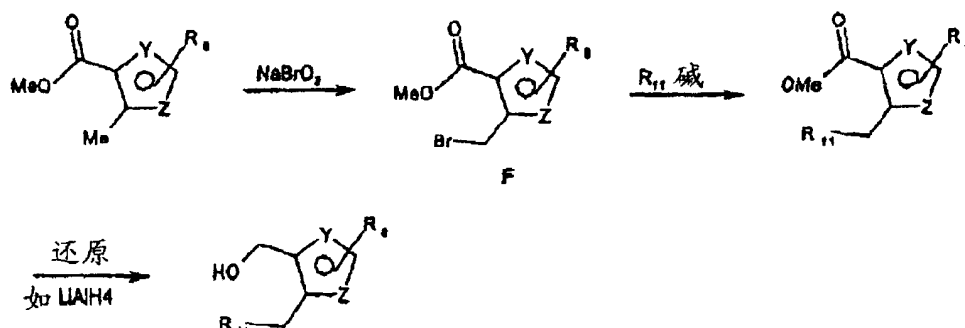


5

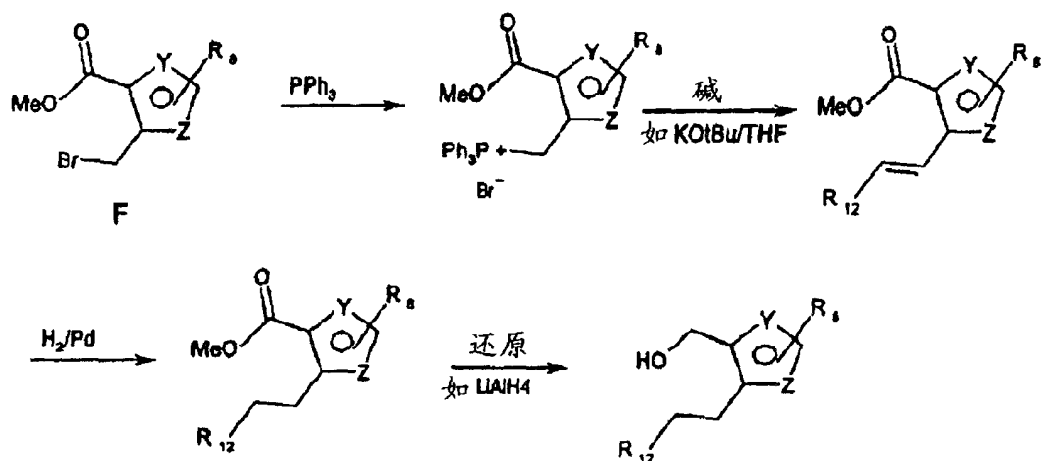
6) 在 R_9 是更复杂的取代基 (不是甲基) 的情形, 可以这样引入该基团: 使其中 R_9 是甲基的化合物与溴化剂反应得到 F, F 可以用以下两种方法之一转化成所要的甲醇:

与亲核基团 R_{11} (R_{11} 可以是硫醇、胺、醇或有机金属试剂如有机铜酸盐) 反应, 然后将该酯还原, 得到所要的甲醇。

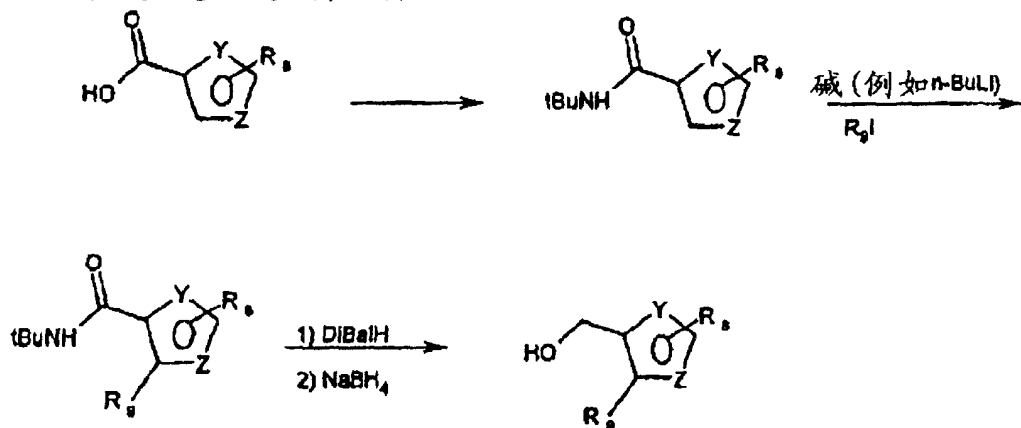
(a)



通过溴甲基的反应生成磷试剂 (例如磷盐), 该试剂与酮或醛反应, 氢化后将酯还原, 得到所要的甲醇。

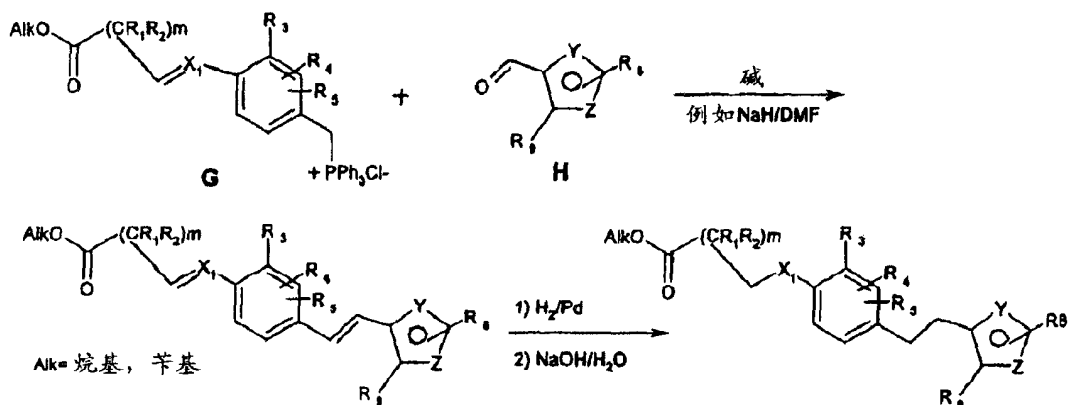


(i) 通过直接金属化引入 R₉:

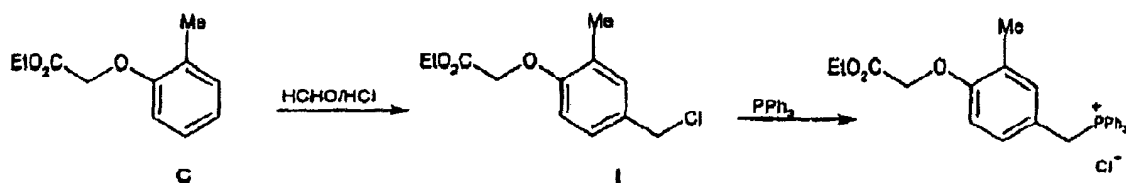


(b) Wittig 反应 (或相关的磷试剂化学反应)

5

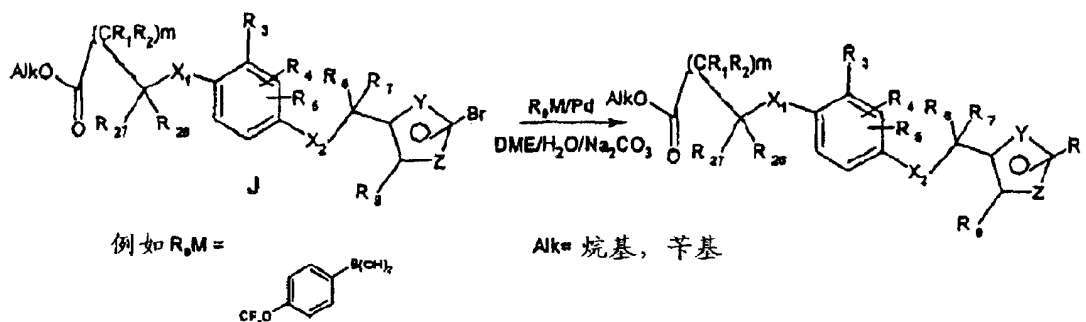


当 X₁=C 时, X₁和相邻的碳之间的键可以是单键或双键, 在是双键的情形于氢化步骤中除掉。中间体 H 通过上述的甲醇的氧化制备。中间体 G 可以通过例如市售的酯 C 用甲醛和盐酸处理来制备 (Org. React, 1942, 1, 303), 得到氯化物 I, 随后与三苯膦反应。



(c) 溴化物 J 与有机金属试剂例如烷基硼酸反应。在反应期间发生碱不稳定性酯的水解

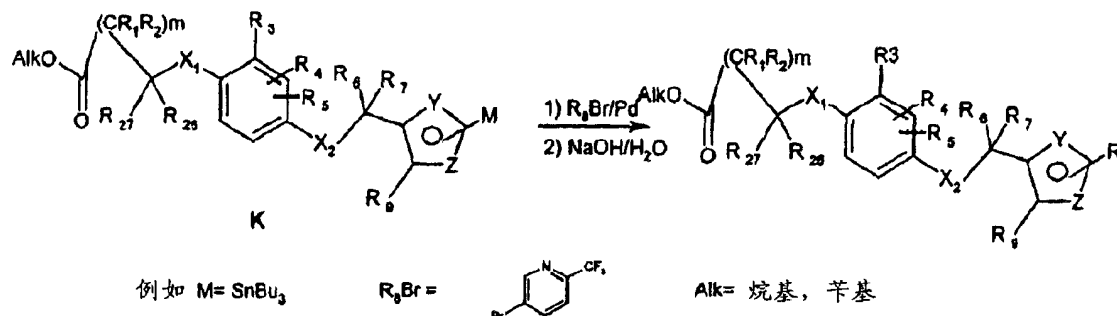
5



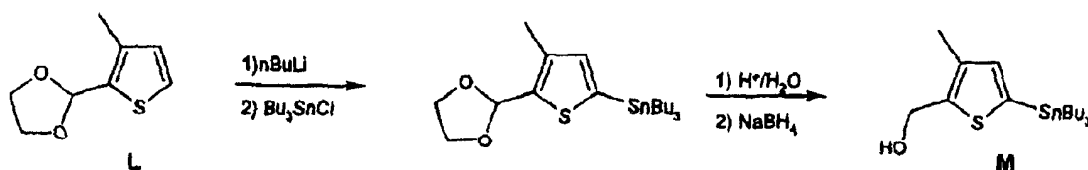
溴化物 J 是利用 (a) 中所述的 Mitsunobu 反应由中间体 A 和 B 制备的, 其中 B 是由市售的起始物用标准的化学方法合成的一种醇。

(d) 有机金属化合物 (K) 与芳基溴化物反应

10



中间体 K 是按 (a) 中所述制备, 中间体 B 按照与下述类似的途径制备:

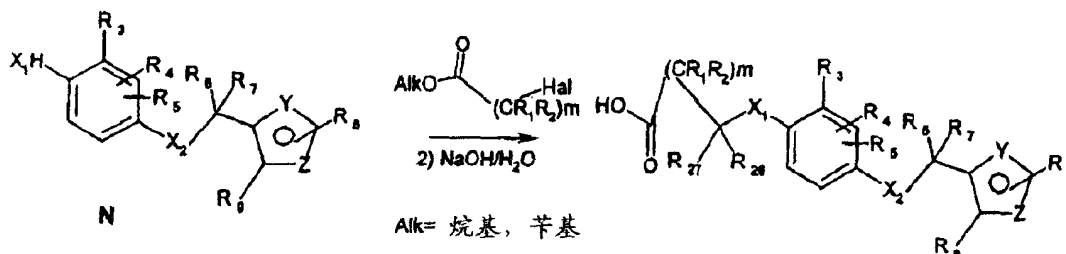


15

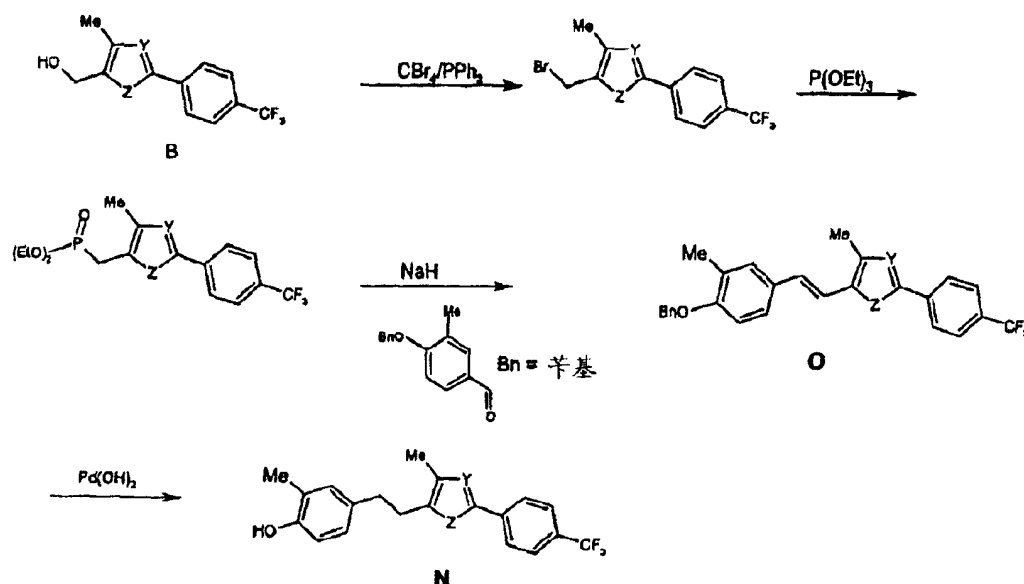
被保护的醛如 L 与强碱例如正丁基锂反应, 随后与三丁基氯化锡反

应。水解后还原，得到所要的醇

(f) 中间体 N 烷基化，随后水解

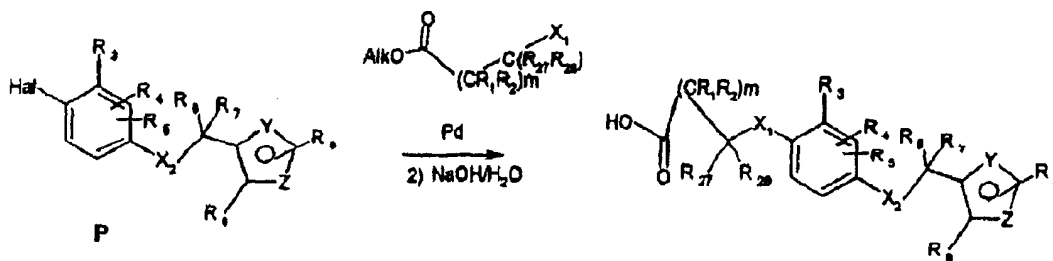


5 N 的制备，例如 $X_1=O$; $X_2=CH_2$

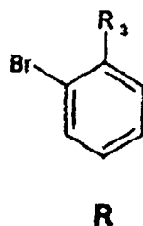


由已知的酯 (见前) 制备的醇 B 被转化成溴化物，然后成磷酸酯 (Org. React. 1951, 6, 273)，它与已知的苯甲醛在碱存在下反应，得到烯烃 O，用氢气在钯催化剂上还原得到 N。

(g) 用亲核试剂 (例如氨基酯) 在钯催化剂存在下与卤化物 P 反应，其中 $X_1=NHR$

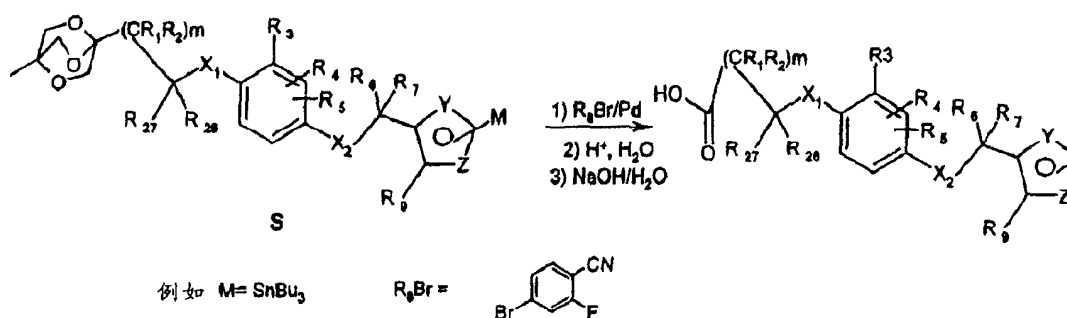


中间体 P 可以如 (a) 中所述由卤化物如 R 出发制备

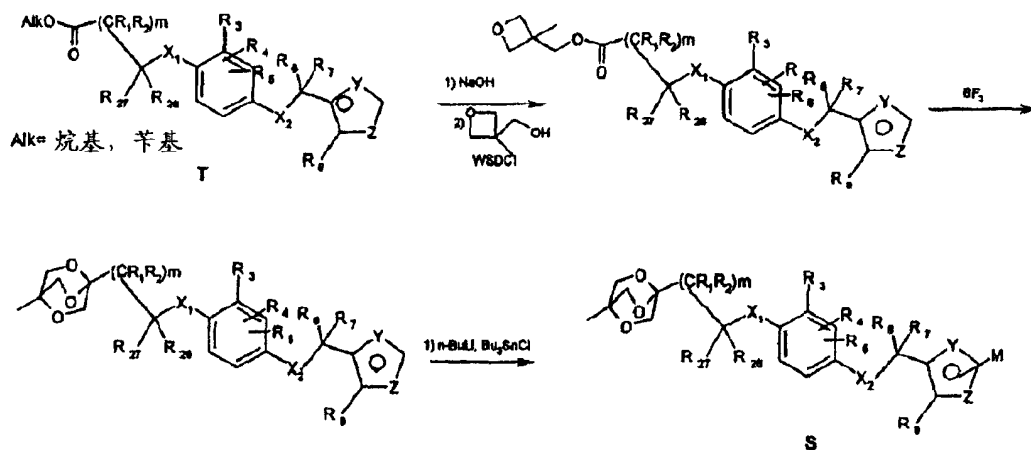


(b) 有机金属化合物 (S) 与芳基溴化物反应。

5

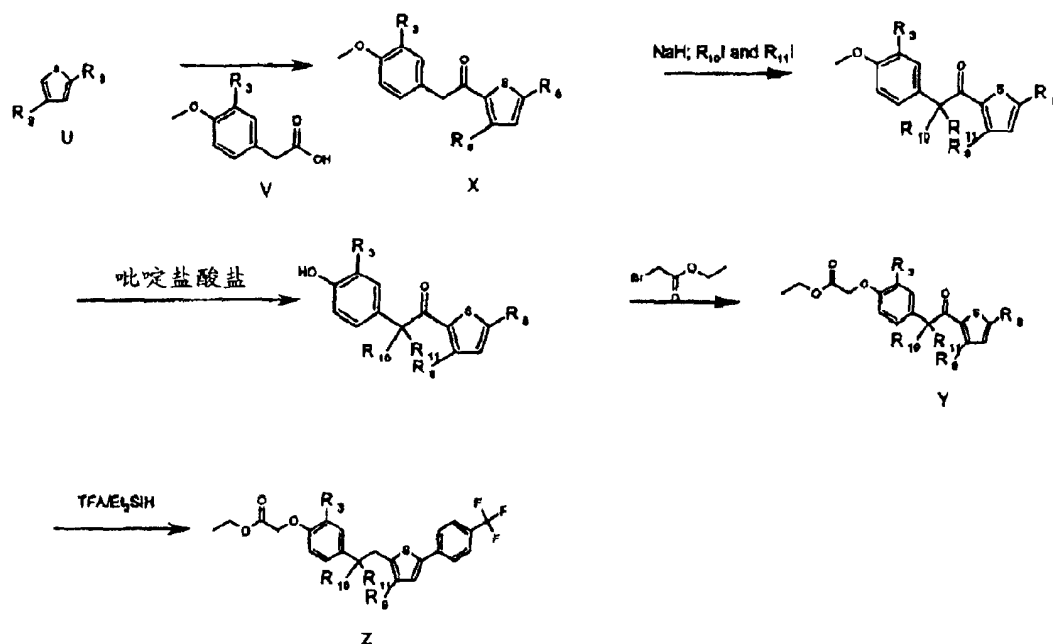


中间体 S 可以如以下示意图所示制备



10 T 可以如以上示意图中所述通过 Wittig 反应或相关的磷化学反应制备。

中间体 Y 也可以通过以下步骤引入烷基基团 (R_{10} ; $R_{11} = \text{Me}$)；酮 X 是通过噻吩 U 用酸进行 Friedel-Crafts 酰化来制备。X 可以用强的非亲核性碱 (例如氢氧化钠) 处理后用烷基碘化物猝灭烯醇化物进行二烷基化。
15 去除甲基醚后用溴乙酸乙酯烷基化, 得到酮 Y, 它可以用三乙基硅烷和三氟乙酸还原成酯 Z。



现在用以下实施例进一步说明本发明，它们不应被看作是对本发明的限制。

一般的纯化和分析方法

- 5 分析型 HPLC 是在一只 Supelcosil LCABZ+PLUS 柱 (3.3 cm×4.6 mm 内径) 上进行，用含 0.1% 乙酸和 0.01M 乙酸铵的水 (溶剂 A) 和含 0.05% 乙酸+5% 水的乙腈 (溶剂 B) 洗脱，采用以下的洗脱梯度: 0-0.7 分 0% B, 0.7-4.2 分 100% B, 4.2-5.3 分 0% B, 5.3-5.5 分 0% B, 流速为 3 ml/分。质谱 (MS) 用 Fisons VG Platform 光谱仪记录，采用电喷雾正 [(ES+ve
- 10 以给出 MH⁺和 M(NH₄)⁺分子离子] 或电喷雾负 [(ES-ve 以给出 (M-H)⁻分子离子] 模式。

¹H 核磁共振谱用 Bruker DPX 400 MHz 谱仪记录，采用四甲基硅烷作为外标。

- 15 Biotage 色谱法是指利用 Dyax Corporation 销售的设备 (Flash 40i 或 Flash 150i) 和预装了 kpsil 的柱子进行的纯化。

- 质谱导引的自动制备是指用高效液相色谱法纯化物质，该方法在 HPLCABZ+5 μm 柱 (5 cm×10 cm 内径) 上进行，使用含 0.1% 乙酸的水和 95% MeCN+5% 水 (0.5% 乙酸)，在 8ml/分的流速下采用梯度洗脱。用一台检测感兴趣的物质的 VG Platform 质谱仪触发 Gilson 202 一级分收
- 20 集器。

疏水烧结玻璃是指 Whatman 销售的过滤管。

SPE (固相萃取) 是指使用 International Sorbent Technology Ltd 销售的柱体。

TLC (薄层色谱法) 使用 Merck 销售的涂覆了硅胶 60 F₂₅₄ 的 TLC 板。

中间体的制备

5 中间体 1:

[2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸乙酯

将 2-三氟甲基苯酚 (1.62g) 在无水乙腈中的混合物用碳酸铯 (3.25g) 和溴乙酸乙酯 (1.75g) 处理, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用水和乙酸乙酯稀释, 有机层用水洗, 用盐水和硫酸钠脱水。蒸除乙酸乙酯得到无色油状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.26 (q, 2H), 1.29 (t, 3H)。

中间体 2:

[4-(氯磺酰)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

15 向在 0℃ 下冷却的氯磺酸 (2ml) 中加入 (2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 (0.5g)。将混合物在冰冷却下搅拌 30 分钟, 然后温热至室温并搅拌 3 小时。将反应混合物小心地倒在冰上, 令混合物放置过夜。过滤后分离出白色固体的标题化合物。

m/z (MH⁺) = 278

20 中间体 3:

[4-(氯磺酰)-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸乙酯

按照与中间体 2 相似的方式由中间体 1 制备。

¹H NMR (CDCl₃) 8.29 (s, 1H), 8.17 (dd, 2H), 7.04 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.30 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)

25 中间体 4:

(4-巯基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

30 将 [4-(氯磺酰)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯 (中间体 2, 18.4g) 的氯仿溶液用疏水性烧结玻璃干燥并将该溶液蒸发。残余物溶于氯仿 (125 ml) 中, 将该溶液加到锌粉 (14.4g) 和二甲基二氯硅烷 (26.6 ml) 在氯仿 (125 ml) 中的混合物里。将混合物冷却至 0℃, 小心地加入 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (20.6 ml)。将该反应混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 然后回流搅拌 18 小时。将反应混合物蒸发, 残余的油状物过滤

后分配在乙醚和 2M 盐酸之中，有机相用盐水和硫酸镁干燥。蒸除溶剂后分离出的产物用急骤柱层析法纯化，使用纯氯仿作为洗脱剂，得到无色油状的标题化合物，它在放置时固化。

HPLC R_t =3.5 分

5 中间体 5:

(4-乙酰基-2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯

 将 1-(4-羟基-3-甲基苯基) 乙酮 (90g) 和碳酸铯 (216g) 在乙腈 (900 ml) 中于室温和氮气下搅拌 10 分钟。加入溴乙酸乙酯 (73 ml)，将混合物在 40℃ 加热 3 小时。再加入溴乙酸乙酯 (2.5 ml) 和碳酸铯 10 (1g)，继续加热一小时。将冷却的反应混合物过滤，滤液浓缩后得到黄色油状标题化合物。

$M/z (MH^+) = 237$ 。

中间体 6:

[4-(乙酰氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸乙酯

15 将 (4-乙酰基-2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 5, 141g) 在含有 4-甲苯磺酸 (13.7g) 的二氯甲烷 (3000 ml) 中的溶液于 39℃ 和氮气下加热，在 40 分钟内向此混合物中加入间氯过苯甲酸 (312g)。将混合物再搅拌 7 小时，然后在搅拌下冷却过夜。加入二氯甲烷 (1000 ml) 并将混合物过滤。将滤液慢慢加到碘化钾 (750g) 的水 (5000 ml) 溶 20 液中，搅拌混合物 10 分钟。分离出有机层，再加入到碘化钾 (750g) 的水 (5000 ml) 溶液中。搅拌 10 分钟后，再次分离出有机层，然后用 10% 亚硫酸钠水溶液洗，接着用水和盐水洗，然后用硫酸镁干燥，过滤，滤液浓缩后得到橙色油状的标题化合物。

$m/z (MH^+) = 253$

25 中间体 7:

(4-羟基-2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯

 将 [4-(乙酰氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸乙酯 (中间体 6, 148g) 在乙醇 (1300 ml) 中的溶液用乙醇钠 (41.3g) 处理，并将该混合物在 45℃ 加热 2.5 小时。将混合物冷却至 22℃，加入浓盐酸以得到中性 (pH 7) 30 溶液。将形成的混合物浓缩，残余物溶在叔丁基甲基醚、水和盐水的混合物中。分离出有机层，用盐水洗，用硫酸钠干燥后过滤。将滤液浓缩得到棕色固体，向其在二氯甲烷 (100 ml) 中的溶液加入环己烷 (710ml)，

通过沉淀进一步纯化，得到棕色固体标题化合物。

$$M/z (MH^+) = 211$$

中间体 8:

2-(4-乙酰基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

- 5 向碳酸铯 (86.6g) 在乙腈 (400 ml) 中的悬浮液中加入 1-(4-羟基-3-甲基苯基) 乙酮 (20.1g) 在乙腈 (200 ml) 中的悬浮液，将混合物在室温和氮气下搅拌 2 分钟。加入 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (33g)，搅拌该混合物 25 小时，再加入 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (33g)，再搅拌混合物 16 小时。将混合物过滤，将滤液浓缩形成橙色油，将该油溶在乙
- 10 酸乙酯中，溶液用 1M 氢氧化钠和盐水洗三次。分离出有机层，用硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩；形成的油状物用 Biotage® 色谱法纯化，用环己烷: 乙酸乙酯 (9:1) 洗脱，得到透明油状的标题化合物。

$$m/z (MH^+) = 265$$

中间体 9:

- 15 2-[4-(乙酰氧基)-2-甲基苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯

- 将 2-(4-乙酰基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯 (中间体 8, 37.33g) 的二氯甲烷 (650 ml) 溶液依次用甲苯磺酸 (2.75g) 和间氯过苯甲酸 (60.5g) 处理，并将混合物温热至 40℃，在氮气下搅拌 19 小时。冷却过的混合物用二氯甲烷 (350 ml) 处理，得到的混合物加到碘
- 20 化钾水溶液 (1000 ml, 10% 溶液) 中。收集有机层，用水和盐水洗两次，用硫酸钠干燥，过滤后将滤液浓缩，得到橙色油状标题化合物。

$$m/z (MH^+) = 281$$

中间体 10:

2-(4-羟基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

- 25 将 2-[4-(乙酰氧基)-2-甲基苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯 (中间体 9, 40.8g) 在乙醇 (280 ml) 中的溶液在室温和氮气下用乙醇钠 (12.9g) 处理。形成的溶液在 50℃ 加热 1 小时。向冷却的反应混合物中加入 2M 盐酸 (95 ml)，将溶液浓缩。残余物溶在叔丁基甲基醚中，形成的溶液依次用水和盐水洗，然后用硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩，得到棕
- 30 色油状物。进一步用 Biotage® 色谱法纯化，最初用环己烷、然后用环己烷: 乙酸乙酯 (5:1) 洗脱，得到橙色油状标题化合物。

$$m/z (MH^+) = 239$$

中间体 11:3-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯

将酞酰乙酸三乙酯 (0.88 ml) 在无水四氢呋喃 (20 ml) 中的溶液冷却至 0℃, 分小份用氢氧化钠 (0.194g) 的 60% 油分散体处理。一旦放
 5 气完全, 则逐滴加入 2-甲基-4-苄氧基苯甲醛 (1.0g) 在无水四氢呋喃 (20 ml) 中的溶液。将形成的溶液于 0℃ 下搅拌 1.5 小时, 然后撤除冷却浴, 反应混合物在 2.5 小时内温热至 21℃。随后将其倒入乙酸乙酯/水中, 分离出水相, 再用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水和盐水洗, 用硫酸钠干燥, 减压蒸发。该产物进一步用急骤柱层析法纯化, 用环己
 10 烷: 乙酸乙酯 (19:1) 作为洗脱剂, 得到白色固体标题化合物。

HPLC Rt=4.1 分

中间体 12:3-(4-羟基-2-甲基苯基)丙酸乙酯

将 3-[4-(苄氧基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯 (中间体
 15 11, 1.054g) 的乙醇 (50 ml) 溶液在氮气下加到氢氧化钡/碳 (0.15g) 在乙醇 (5 ml) 中的悬浮液里。然后在氢气氛下将形成的悬浮液搅拌 3 小时。将混合物经 Harborlite 过滤器过滤, 滤饼用更多的乙醇洗。合并的滤液在减压下蒸发, 得到透明油状的标题化合物。

HPLC Rt=3.1 分

中间体 13:[4-(羟甲基)-2,6-二甲基苯氧基]乙酸乙酯

将 4-(羟甲基)-2,6-二甲基苯酚 (P. Claus 等, Monatsh. Chem. 1972, 103 (4), 1178-1193) (1.9g) 在乙腈 (50 ml) 中的溶液用溴乙酸乙酯 (2.17g) 和碳酸铯 (4.24g) 处理, 将该混合物在室
 25 温下搅拌过夜。将溶液浓缩, 残余物分配在乙酸乙酯和水之中。收集有机层, 用硫酸镁干燥并过滤。将滤液浓缩, 得到黄色油状标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.0 (s, 2H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 4.3 (q, 2H), 2.3 (s, 6H), 1.35 (t, 3H)

中间体 14:

30 [4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3,5-(二甲基苄基)(三苯基)溴化磷

将 [4-(羟甲基)-2,6-二甲基苯氧基] 乙酸乙酯 (3.0g) 在乙腈 (100

ml) 中的溶液用氢溴酸三苯基磷 (4.32g) 处理, 将混合物加热回流 6 小时。冷却的溶液浓缩, 残余物用乙醚 (100 ml) 研制以沉淀出标题化合物, 用过滤法将其分离。

HPLC R_t =2.7 分

5 中间体 15:

[3-叔丁基-4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-5-甲基苄基] (三苯基) 溴化磷

按照与制备中间体 14 相似的方法, 由 2-叔丁基-4-(羟甲基)-6-甲基苯酚 (P.G. McCracken 等, J. Org. Chem. (1997), 62 (6), 1820-1825) 出发制备标题化合物。

HPLC R_t =3.1 分

中间体 16:

[4-(氯甲基)-2-甲基苯氧基] 乙酸乙酯

将 (2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 (10.0g) 在石油醚 (40-60) (24 ml) 和浓盐酸 (60 ml) 中的混合物用 37% 甲醛水溶液 (4.2 ml) 处理, 将该两相混合物快速搅拌 18 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 分离出水层, 有机层用水洗, 然后用盐水脱水并用硫酸钠干燥。蒸发溶剂后分离出产物, 进一步用急骤柱层析法纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯 (14:1) 作为洗脱剂, 得到白色固体标题化合物。

20 $m/z (M-C1)^+ = 207$

中间体 17:

[4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3-甲基苄基] (三苯基) 氯化磷

将 [4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3-甲基苄基] (三苯基) 氯化磷 (中间体 16, 2.5g) 和三苯磷 (2.73g) 在甲苯 (25 ml) 中的混合物回流搅拌 68 小时。将反应混合物冷却, 过滤分离出白色固体标题化合物。

$m/z (M-C1)^+ = 465$

中间体 18:

(4-溴-3-甲基苯基) 甲醇

将 4-溴-3-甲基苯甲酸甲酯 (4.31g) 在无水四氢呋喃 (20 ml) 中的溶液在氮气和搅拌下冷却到 0℃。慢慢加入 1.5M 的二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (44 ml), 将反应混合物搅拌 2.5 小时, 用甲醇骤停反应, 温热至 21℃。加入硅胶, 将反应混合物减压浓缩, 用 SPE (Si 柱) 纯化,

用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂,得到棕色油状标题化合物。

HPLC Rt=3.1 分

中间体 19:

(2E)-3-[4-(羟甲基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯

- 5 将(4-溴-3-甲基苯基)甲醇(中间体 18, 1.319g)在无水二甲基甲酰胺(15 ml)和三乙胺(7 ml)中的溶液在 21℃和氮气下搅拌并用丙烯酸乙酯(0.7 ml)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)(0.6g)和三(邻甲苯基)膦(2.0g)处理。形成的棕色溶液在 80℃加热和搅拌 2 小时。将反应混合物冷却并倒入 2M 碳酸钠水溶液/乙酸乙酯中。分离出有机相,再用碳酸钠水溶液洗。合并的水相再用乙酸乙酯萃取。合并的有机溶液用盐水洗,用硫酸钠干燥,减压蒸发。分离出的产物进一步用急骤柱层析法纯化,用环己烷:乙酸乙酯(3:1)作为洗脱剂,得到黄色油状标题化合物。

HPLC Rt=3.1 分

- 15 中间体 20:

(2E)-3-[4-(溴甲基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯

- 20 将(2E)-3-[4-(羟甲基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯(中间体 19, 1.389g)在无水二氯甲烷(40 ml)中的溶液冷却到 0℃并用四溴化碳(2.3g)处理,随后分小份用三苯膦(1.82g)处理。将形成的溶液搅拌过夜,然后倒入二氯甲烷/水中,分离出有机相,再用水洗,盐水洗,用硫酸钠干燥,然后减压蒸发。分离出的产物进一步用急骤柱层析法纯化,用环己烷:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂,得到白色固体标题化合物。

HPLC Rt=3.8 分

- 25 中间体 21:

{4-[(1E)-3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯基]-3-甲基苄基}(三苯基)

溴化磷

- 30 将(2E)-3-[4-(溴甲基)-2-甲基苯基]丙-2-烯酸乙酯(中间体 20, 1.494g)的甲苯(30 ml)溶液搅拌并用三苯膦(1.52g)处理,随后回流加热 2 小时,再在 21℃下过夜。再加三苯膦(0.5g),将反应混合物再加热回流 5 小时。然后将反应混合物冷却,过滤,得到白色固体标题化合物。

HPLC R_t =3.0 分

中间体 22:

5-溴-2-甲基糠酸甲酯

在 0℃和搅拌下,向 2-甲基-3-呋喃甲酸甲酯 (5.0g) 在 1,4-二噁烷 (35 ml) 中的混合物逐滴加入溴 (2.0 ml)。在 0℃继续搅拌 2 小时,然后在环境温度下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入饱和的硫代硫酸钠水溶液,然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水脱水并在硫酸镁上干燥。蒸发溶剂后分离出产物,用急骤层析法进一步纯化,用环己烷:乙酸乙酯 (19:1) 作为洗脱剂,得到黄色油状标题化合物。

10 HPLC R_t =3 分。

中间体 23:

2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯

向 5-溴-2-甲基-3-糠酸甲酯 (中间体 22, 0.7g) 和 4-三氟甲基苯基硼酸 (0.64g) 在乙二醇二甲醚 (15 ml) 中的溶液加入碳酸钠 (0.84g)、四 (三苯膦) 合钯 (0) (0.130g) 和水 (7.5 ml)。将混合物在氮气下加热回流。3 小时后将反应混合物冷却后浓缩。残余物分配在水和乙酸乙酯中;取出有机相,用盐水脱水并在 $MgSO_4$ 上干燥,浓缩。蒸发溶剂后分离出产物,用急骤柱层析法将其进一步纯化,用环己烷:乙酸乙酯 (14:1) 作为洗脱剂,得到白色固体标题化合物。

20 HPLC R_t =4.0 分

中间体 24:

{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

在 0℃和搅拌下将 2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯 (中间体 23, 0.27g) 在四氢呋喃 (10 ml) 中的溶液于氮气下用 1M 的氢化锂铝乙醚溶液 (1.0 ml) 处理。将反应混合物在此温度下搅拌 4 小时,然后加水 (2 ml) 和 2M 的氢氧化钠水溶液 (2 ml)。反应混合物进一步用水稀释,用乙酸乙酯萃取,有机相用水萃取,用盐水脱水并用硫酸钠干燥,浓缩。蒸发溶剂后分离出的产物用 Biotage 色谱法进一步纯化,使用石油醚:乙酸乙酯 (1:1) 作为洗脱剂,得到白色固体标题化合物。

30 HPLC R_t =3.6 分

中间体 25-29

以下中间体按照与制备中间体 24 所述的类似方法制备。

中间体 25:{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲醇

由 5-溴-2-甲基-3-糠酸甲酯 (D. W. Knight 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1981, (3) 679-683) 制备。

5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 6.6 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 2.1 (s, 3H)

中间体 26:{5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲醇

由市售的 5-溴-2-糠酸甲酯制备。

10 HPLC R_t =3.3 分

中间体 27:{5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由 5-溴-3-呋喃甲酸甲酯 (G. Johansson 等, J. Med. Chem. 1997, 40 (23), 3804-3819) 制备。

15 HPLC R_t =3.4 分

中间体 28:{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由市售的 5-溴-2-噻吩甲醛制备。

HPLC R_t =3.6 分

20 中间体 29:

{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基} 甲醇

由市售的 5-溴-3-噻吩甲醛 (通过中间体 37) 制备。

HPLC R_t =3.6 分

中间体 30:

25 5-(4-氯苯基)-3-羟甲基-2-三氟甲基呋喃

在氮气氛下将 5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-甲酸 (0.30g) 在四氢呋喃 (10 ml) 中的溶液于 0°C 和搅拌下用 1M 的硼烷/四氢呋喃溶液 (10.33 ml) 处理, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后冷却至 0°C, 加 4 ml 甲醇, 15 分钟后将反应混合物蒸发。残余物用 SPE (Si 柱体) 纯化, 依次用二氯甲烷、氯仿和氯仿: 乙醚 (9:1) 作为洗脱剂, 得到白色固体标题化合物。

30

HPLC R_t =3.8 分

采用与制备中间体 30 相似的方法制备中间体 31 和 32。

中间体 31:

{2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

5 由市售的 5-(4-三氟甲基苯基)-2-(三氟甲基)呋喃-3-甲酸制备
HPLC R_t =3.8 分

中间体 32:

{2-甲基-5-[4-氯苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由市售的 5-(4-氯苯基)-2-甲基呋喃-3-甲酸制备。

HPLC R_t =3.5 分

10 中间体 33:

3-(二甲基氨基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯-1-酮

15 将 4'-(三氟甲基)苯乙酮 (9.8g) 和 N-(1,1-二甲氧基乙基)-N,N-二甲基胺 (8.2g) 的混合物在 112℃ 于氮气下加热过夜。将反应混合物冷却并浓缩, 得到橙色固体。用乙醚研制, 得到标题化合物, 为黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.9 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 5.6 (s, 1H), 3.1 (s, 6H), 2.7 (s, 3H)

中间体 34:

20 六氟磷酸 N-{3-氯-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯亚基}-N-甲基甲铵盐

3-(二甲基氨基)-1-[4-(三氟甲基)苯基]丁-2-烯-1-酮 (中间体 33, 2.6g) 的二氯甲烷 (25 ml) 溶液在环境温度下用磷酰氯 (1.5g) 处理, 将混合物搅拌 30 分。减压去除溶剂, 残余物用六氟磷酸钠 (3.4g) 的甲醇 (40 ml) 溶液处理。过滤分离标题化合物, 环境温度下真空干燥。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ 8.1 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.6 (s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.6 (s, 3H), 2.7 (s, 3H)

中间体 35:

3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯

30 向无水乙醇 (20 ml) 中加入氢化钠 (60% 的矿物油分散体, 0.528g), 再依次加入六氟磷酸 N-{3-氯-1-甲基-3-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯亚基}-N-甲基甲铵盐 (中间体 34, 2.8g) 和硫基乙醇酸乙酯 (0.79g),

将混合物在 110℃ 于氮气下加热 2 小时。冷却的混合物减压浓缩，残余物分配在水和乙醚中。收集有机层，用硫酸镁干燥，浓缩，得到棕色固体标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.3 (q, 2H), 2.6 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)

中间体 36:

3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲醇

将 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯 (中间体 35, 1.24g) 在四氢呋喃 (10 ml) 中的混合物于氮气和搅拌下用 1M 的氢化锂铝/乙醚溶液 (4.5 ml) 处理，将反应混合物在环境温度下搅拌 18 小时。向反应混合物中加水 (2 ml) 和 2M 氢氧化钠水溶液 (2 ml)，用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取 2 次。这些溶液随后用水洗，用盐水脱水，合并后用硫酸钠干燥。蒸除溶剂后分离出的产物用 Biotage® 色谱法进一步纯化，使用石油醚: 乙酸乙酯 (5:1 和 4:1) 的混合物作为洗脱剂，得到白色固体标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 2.5 (s, 3H), 1.8 (t, 1H)

中间体 37:

4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛

向 3-溴噻吩-2-甲醛 (2.0g) 和 3-三氟甲基苯基硼酸 (2.19g) 在乙二醇二甲醚 (100 ml) 中的溶液加入碳酸钠 (2.9g)、四(三苯膦)合钨 (0) (0.12g) 和水 (500 ml)。将该混合物在氮气下加热至 90℃。18 小时后将反应混合物冷却并浓缩。残余物分配在水和乙酸乙酯之中。取出有机相，用盐水洗，用 MgSO₄ 干燥并浓缩。粗产物用 SPE (Si) 纯化，用纯氯仿洗脱出产物，得到黄色固体标题化合物。

¹H NMR (CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (bs, 4H)

中间体 38:

4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸

将 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛 (中间体 37, 1.23g)、叔丁醇 (20 ml) 和 2-甲基-2-丁烯 (10 ml) 的溶液冷却至 0℃，向此溶液中逐滴加入氯化钠 (3.8g) 和磷酸二氢钠 (4.03g) 的水 (15 ml)

溶液。加完后将混合物温热至室温并搅拌 4 小时，然后将溶液浓缩，分配在水和乙酸乙酯之中。水层用第二份乙酸乙酯洗，将有机液体合并，用盐水洗，然后干燥 (MgSO_4)。将该溶液吸收在硅胶上，装在 SPE (Si) 柱上。用纯乙酸乙酯洗脱产物，得到白色固体标题产物。

5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H)

中间体 39:

N-(叔丁基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲酰胺

10 将 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸 (中间体 38, 0.50g) 在亚硫酸二氯 (4 ml) 中的溶液回流 3 小时。然后减压除掉多余的亚硫酸二氯，粗制的酰基氯溶于二氯甲烷 (20 ml) 中，冷却到 0°C，慢慢加入叔丁胺 (2.0 ml)，将溶液温热至室温并搅拌过夜。然后将该混合物倒入 1M 碳酸钾水溶液中，流过疏水性烧结玻璃。将浓缩过的产物用 SPE (Si) 纯化，用 3:1 的环己烷:乙酸乙酯洗脱出标题化合物。

15 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 1H), 7.6 (s, 4H), 7.6 (d, 1H), 5.8 (bs, 1H), 1.5 (s, 9H)

中间体 40:

N-(叔丁基)-N,3-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲酰胺

20 将 N-(叔丁基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲酰胺 (中间体 39, 0.20g) 在四氢呋喃 (50 ml) 中的溶液于氮气下冷却到 -78°C。逐滴加入正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 840 μl)，将混合物搅拌 30 分钟。然后慢慢加入甲基碘 (380 μl) 的四氢呋喃 (10 ml) 溶液，将混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。此后将反应混合物温热至室温，搅拌 24 小时。然后
25 用含水四氢呋喃使反应骤停，随后加入水和 2M 氢氧化钠水溶液。减压除去四氢呋喃，将该水基混合物加到乙酸乙酯中。取出有机溶液，用水、盐水洗，然后干燥 (硫酸镁) 并浓缩。这样得到标题化合物，为灰白色晶状固体。

30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.5 (s, 9H)

中间体 41:

{3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲醇

在 0℃和氮气下向 1M 的二异丁基氢化铝/环己烷 (1.77 ml) 和四氢呋喃的混合物中逐滴加入正丁基锂 (1.6M 己烷溶液, 1.1 ml)。将此混合物搅拌 30 分, 然后在氮气下加到冷却到 0℃的 N-(叔丁基)-N, 3-二甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲酰胺 (中间体 40, 0.210g) 在四氢呋喃 (2.5 ml) 中的溶液。1.5 小时后加入硼氢化钠 (0.68g) 在乙醇 (5 ml) 中的溶液, 将反应混合物温热至室温。2 小时后, 用含水的四氢呋喃使反应骤停, 然后加入 2M 盐酸水溶液, 将混合物搅拌 15 分钟。加入乙醚, 除去水层。该水层另用 2 份乙醚萃取, 然后用盐水洗合并的有机溶液, 用 MgSO_4 干燥后浓缩。将该粗产物用 SPE 纯化 (硅胶柱), 用环己烷: 乙酸乙酯 (3:1) 作为洗脱剂, 得到无色油状的标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.2 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 2.2 (s, 3H)

中间体 42:

2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基]甲醇

此化合物按照与制备中间体 41 (中间体 37-41) 相似的步骤由 5-溴噻吩-3-甲醛制备。

HPLC R_t =3.7 分

中间体 43:

3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯

3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯 (中间体 35, 0.100g) 和溴酸钠 (0.144g) 悬浮在环己烷和水 (1:1, v/v, 4 ml) 的混合物中。向其中加入亚硫酸氢钠 (0.99g) 的水 (1 ml) 溶液。搅拌该混合物 2 小时, 用 1M 硫代硫酸钠溶液使反应骤停, 然后用乙酸乙酯萃取。取出有机层, 用水、硫代硫酸钠洗, 用盐水脱水, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩后得到白色晶状固体标题化合物。

HPLC R_t =4.3 分

中间体 44:

2-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯

将溴酸钾 (8.14g) 在水 (27 ml) 中的溶液用 2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯 (中间体 23, 5.12g) 在环己烷 (36 ml) 中的悬浮液处理。将该体系在冰/水浴中冷却到 10℃以下, 在 30 分钟内滴加亚硫酸氢钠 (9.4g) 的水 (54 ml) 溶液, 然后温热至 10℃保持 2 小时,

倒入乙醚(400ml)中,用新鲜的水洗。有机层用10%硫代硫酸钠洗,用硫酸镁干燥。蒸发分离出粗产物,将其预吸附在硅胶上,用急骤柱层析法纯化,用39:1的环己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂,得到白色粉状标题化合物。

5 HPLC Rt=4.1 分

中间体 45:

3-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯

10 将 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯(中间体 43, 0.100g)和苄基硫醇(0.30g)在乙腈(10 ml)中的溶液用碳酸钾处理,将该混合物在环境温度下搅拌过夜。将反应混合物分配在乙酸乙酯和水中,收集有机层,用硫酸镁干燥和浓缩。残余物用 SPE 纯化(Si 柱),开始用环己烷:氯仿(3:1)、然后用环己烷:氯仿(1:3)洗脱,得到无色油状标题化合物。

HPLC Rt=4.5 分

15 中间体 46:

{3-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

20 将 3-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯(中间体 45, 0.87g)在无水四氢呋喃(5 ml)中的溶液冷却到 0℃,加入 1M 的氯化锂铝乙醚溶液(0.299 ml)。将该混合物在冷却下搅拌 3 小时。逐滴加入 0.5 ml 水,随后加入 2M 盐酸(0.5 ml)和更多的水(50 ml)。形成的混合物用乙酸乙酯萃取 2 次,将萃取液合并,用硫酸镁干燥并浓缩。残余物用 SPE (Si 柱)纯化,开始时用环己烷:氯仿(1:1),随后用氯仿作洗脱剂,得到白色固体标题化合物。

HPLC Rt=4.0 分

25 中间体 47-53 是按照与上述制备中间体 46 相似的方法由中间体 43 制备的。

中间体 47:

{3-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和苯酚制备。

30 HPLC Rt=3.9 分

中间体 48:

{3-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和异丙基硫醇制备。

HPLC Rt=4.0 分

中间体 49:

- 5 {3-[(4'-甲基-1,1'-联苯-4-基)氧]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和 4-羟基-4'-甲基-1,1'-联苯制备

HPLC Rt=4.3 分

中间体 50:

- 10 {3-[[甲基(苯基)氨基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和 N-甲基苯胺制备。

HPLC Rt=3.4 分

中间体 51:

- 15 {3-[[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和 4-(三氟甲基)苯酚制备。

HPLC Rt=4.0 分

中间体 52:

- 20 {3-[[4-(2-苯基乙基)苯氧基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和 4-[2-(苯乙基)]苯酚制备

HPLC Rt=4.3 分

中间体 53:

- 25 {3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

由中间体 43 和甲基溴化镁制备

HPLC Rt=3.2 分

中间体 54-62 是按照与上述制备中间体 46 相似的方法由中间体 44 制备的。

中间体 54:

- 30 {2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由中间体 44 和苄基硫醇制备。

HPLC Rt=4.0 分

中间体 55:

{2-(苯氧甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由中间体 44 和苯酚制备。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.79 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.35 (t, 2H),
5 7.0 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.65 (d, 2H)

中间体 56:

{2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由中间体 44 和异丙基硫醇制备。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.75 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.8 (s, 1H),
10 7.58 (d, 2H), 7.87 (s, 2H), 2.95 (m, 1H), 1.90 (t, 1H), 1.31 (d, 6H)

中间体 57:

{2-[(甲基(苯基)氨基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由中间体 44 和 N-甲基苯胺制备。

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 6.34 (m, 3H),
15 6.0 (d, 2H), 5.9 (t, 1H), 5.8 (s, 1H)

中间体 58:

{2-[(2-呋喃甲基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

20 由中间体 44 和呋喃-2-甲硫醇制备。

TLC: 环己烷: 乙酸乙酯 (1:1), R_f=0.42

中间体 59:

{2-[(3,5-二甲基苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

25 由中间体 44 和 3,5-二甲基苯硫酚制备

TLC: 环己烷: 乙酸乙酯 (1:1), R_f=0.52

中间体 60:

{2-[(2,4-二氟苯基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

30 由中间体 44 和 2,4-二氟苯硫酚制备。

TLC: 环己烷: 乙酸乙酯 (1:1), R_f=0.49

中间体 61:

{2-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

由中间体 44 和苯并咪唑-2-甲硫醇制备

TLC: 二氯甲烷: 甲醇: “880” 氨水 (196: 3: 1) $R_f=0.14$

5 中间体 62:

({3-(甲氧羰基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲基) (三苯基) 溴化磷

10 将 2-溴甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯 (中间体 44, 0.20g) 溶于甲苯 (3 ml) 中用三苯磷 (0.159g) 处理并加热回流 1 小时。将反应混合物冷却, 过滤收集白色的沉淀, 用新鲜的甲苯洗, 得到白色粉状标题化合物。

HPLC $R_t=4.0$ 分

中间体 63:

15 2-[(E)-2-吡啶-4-基乙烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯盐酸盐

20 将 ({3-(甲氧羰基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲基) (三苯基) 溴化磷 (中间体 62, 0.200g) 悬浮于无水四氢呋喃 (4 ml) 中。加入叔丁醇钾 (0.40g), 将此明亮的橙色反应混合物在环境温度下搅拌 25 分钟。加入 4-吡啶甲醛 (0.034 ml), 将反应混合物搅拌 4.5 小时。蒸除溶剂, 残余物分配在氯仿和水之中。有机层用疏水性烧结玻璃干燥, 重新减压浓缩至小体积, 装在 SPE (Si 柱) 上, 用从 25:1 至 4:1 的环己烷: 乙酸乙酯梯度洗脱。得到的物质用 2M 盐酸酸化, 减压浓缩, 然后用乙醚研制, 得到黄色粉末标题化合物。

25 $^1\text{H NMR}$ (MeOD) δ 8.81 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.0 (s, 3H)

中间体 64:

2-(2-吡啶-4-基乙烯基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯盐酸盐

30 将 2-[(E)-2-吡啶-4-基乙烯基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯盐酸盐 (中间体 62, 0.88g) 溶于乙醇 (5 ml) 并加到碳载钯 (wet Degussa 型 E 101 NE/W) 上。将反应混合物在氢气氛下于环境温度下搅拌 4 小时。经 Harbolite J2 过滤除去催化剂, 将滤液浓缩, 得到标题

化合物，为浅黄色粘性固性。

^1H NMR (MeOD) δ 8.63 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.5 (t, 2H), 3.35 (t, 2H)

中间体 65:

5 {2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

将 2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯盐
酸盐 (中间体 64, 0.69g) 悬浮于无水四氢呋喃 (4 ml) 中，在冰中冷
却并用 1M 的氢化锂铝/乙醚溶液 (0.334 ml) 处理。将该反应混合物温
10 热至室温并搅拌 3 小时。加入 1M 氢氧化钠溶液 (2 ml)，将反应混合
物再搅拌 30 分。将反应混合物浓缩，残余物分配在氯仿和氢氧化钠水
溶液中。有机层经疏水性烧结玻璃过滤，最后减压浓缩，得到无色胶状
标题化合物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.61 (d, 2H),
15 7.15 (d, 2H), 6.71 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.06 (s, 4H)

中间体 65-67 是按照与上述制备中间体 64 相似的方法制备的。

中间体 66:

{2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}
甲醇

20 由中间体 62 和 4-甲基苯甲醛制备。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.1 (d, 2H),
7.0 (d, 2H), 6.7 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)

中间体 67:

{2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

25 由中间体 62 和 2-甲基丙醛制备

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.71 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.78 (s, 1H),
4.55 (s, 2H), 2.70 (t, 2H), 1.58 (m, 3H), 0.96 (d, 6H)

中间体 68:

{2-异丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

30 由中间体 62 和丙酮制备

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 6.80 (s, 1H),
4.50 (s, 2H), 2.60 (d, 2H), 2.04 (sept, 1H), 0.98 (d, 6H)

中间体 69:[2-甲基-4-(2-噻吩-2-基乙氧基)苯氧基]乙酸乙酯

将(4-羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体 7, 1.05g)和 2-(2-噻吩基)乙醇(0.64g)在无水四氢呋喃中的溶液用三正丁基膦(1.2g)和偶氮二碳酸二吗啉(1.53g)处理, 在环境温度下搅拌该混合物 3 天。将反应混合物浓缩, 残余物分配在乙酸乙酯和水中。收集有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 残余物用 SPE(Si 柱)纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯(20:1)洗脱, 得到无色油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.15 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.25 (q, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.3 (t, 3H)

中间体 70:{4-[2-(5-溴噻吩-2-基)乙氧基]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

将[2-甲基-4-(2-噻吩-2-基乙氧基)苯氧基]乙酸乙酯(中间体 69, 0.306g)在乙酸(5 ml)中的溶液于环境温度下用溴(0.180g)处理, 将混合物搅拌 15 分, 然后倒入水中, 形成的悬浮液用乙醚萃取。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到无色油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6.9 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.65 (d, 3H), 4.55 (s, 3H), 4.25 (q, 2H), 4.1 (t, 2H), 3.2 (t, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (t, 3H)

中间体 71:5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃甲醛

将 5-(4-氯苯基)-3-羟甲基-2-甲基呋喃(中间体 32, 0.70g)在氯仿(50 ml)中的溶液用二氧化锰(5.60g)处理, 将反应混合物搅拌 120 小时, 然后经硅藻土(Celite)过滤, 将滤液蒸发, 得到无色固体标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 6.9 (s, 1H), 2.7 (s, 3H)

中间体 72-74 按照上述制备中间体 71 的类似方法制备。

中间体 72:5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-呋喃甲醛

由中间体 24 制备。

^1H NMR (CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.0 (s, 1H), 2.7 (s, 3H)

中间体 73:

5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃甲醛

5 由中间体 30 制备。

HPLC R_t =4.4 分

中间体 74:

3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛

由中间体 36 制备。

10 HPLC R_t =2.7 分

中间体 75:

2-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3-二氧杂环戊烷

将 3-甲基噻吩甲醛 (6.8g)、乙二醇 (10 ml) 和对甲苯磺酸 (0.30g) 在甲苯 (125 ml) 中的混合物加热回流 18 小时。将反应混合物冷却，
15 用 2M 碳酸钠水溶液萃取，然后用盐水并在硫酸镁上脱水。粗产物的分析表明，反应不完全，因此将该粗产物重新进行上述的酮缩醇反应。反应后分离出粗产物，减压 (1mm Hg) 蒸馏，得到黄色油状标题化合物。

HPLC R_t =2.8 分

中间体 76:

20 三丁基[5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-基]锡烷

在氮气氛围和搅拌下，向 -60°C 的 2-(3-甲基噻吩-2-基)-1,3-二氧杂环戊烷 (中间体 75, 1.5g) 与四氢呋喃 (50 ml) 的混合物中逐滴加入 1.6M 的正丁基锂/己烷溶液 (6.1 ml)，将反应混合物在 -60°C 搅拌 1 小时，加入三丁基氯化锡 (2.6 ml)，继续在 -60°C 搅拌 1 小时，然后将反
25 应混合物温热至环境温度。18 小时后，用乙醚稀释反应混合物，用水萃取，乙醚层用盐水和硫酸镁脱水。蒸除溶剂后分离出产物，用急骤柱层析法进一步纯化，使用环己烷: 乙酸乙酯 (50:1) 作为洗脱剂，得到黄色油状标题化合物。

HPLC R_t =4.9 分

30 中间体 77:

3-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻吩-2-甲醛

将三丁基[5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)-4-甲基噻吩-2-基]锡烷

(中间体 76, 2.92g)、1M 盐酸水溶液 (3 ml) 和四氢呋喃 (10 ml) 的混合物在搅拌下回流 30 分。将反应混合物冷却, 用乙醚萃取 3 次。将有机溶液合并, 用饱和碳酸氢钠溶液萃取, 用盐水和硫酸镁脱水。蒸除溶剂后分离出产物, 用急骤柱层析法进一步纯化, 使用环己烷: 乙酸乙酯 (50:1) 作为洗脱剂, 得到黄色油状标题化合物。

HPLC Rt=4.8 分

中间体 78:

3-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]噻吩-2-甲醛

将 2-溴-4-三氟甲基吡啶 (0.073g)、四(三苯膦)合钨(0) (0.019g) 和氧化银 (0.074g) 在 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物于 100℃ 加热 5 分钟。加入 3-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻吩-2-甲醛 (中间体 77, 0.095g) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 ml) 中的溶液, 将反应混合物在 100℃ 搅拌 5 分钟, 然后冷却, 除去 N,N-二甲基甲酰胺, 残余物溶在二氯甲烷中, 经 Celite® 545 过滤。蒸除溶剂, 残余物用急骤柱层析法进一步纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯 (50:1) 作为洗脱剂, 得到黄色油状标题化合物。

HPLC Rt=3.6 分

中间体 79:

{3-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]噻吩-2-基} 甲醇

将 3-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]噻吩-2-甲醛 (中间体 78, 0.144g) 在四氢呋喃 (10 ml) 和水 (15 ml) 中的混合物用硼氢化钠 (0.03g) 处理。在室温下搅拌反应混合物 30 分, 用乙酸乙酯萃取, 有机层用水洗, 用盐水和硫酸镁脱水。去掉干燥剂和蒸发溶剂后分离出标题化合物。

HPLC Rt=3.4 分

25 中间体 80:

[3-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻吩-2-基] 甲醇

使用与制备中间体 79 类似方法由中间体 77 制备。

HPLC Rt=4.8 分

中间体 81:

30 (2-甲基-4-[[3-甲基-5-(三丁基甲锡烷基)噻吩-2-基]甲氧基]苯氧基) 乙酸乙酯

标题化合物由中间体 7 和 80 使用与制备中间体 69 相似的方法制

备。

HPLC R_t =5.1 分

中间体 82:

5-溴-3-甲基噻吩-2-甲醛

- 5 将 3-甲基噻吩-2-甲醛 (12.0g) 在氯仿 (50 ml) 中的溶液于 30 分钟内逐滴加到溴 (5.1 ml) 在氯仿中的溶液里, 然后在 100℃加热 140 分钟。将反应混合物用氯仿稀释, 用 10%硫代硫酸内水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗。有机溶液用硫酸镁干燥后浓缩。在蒸除溶剂后分离出产物, 用真空蒸馏法 (122℃, 4 毫巴) 进一步纯化, 得到绿色油状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.9 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)

中间体 83:

(5-溴-3-甲基噻吩-2-基) 甲醇

- 15 1-(5-溴-3-甲基噻吩-2-基) 乙酮 (中间体 82, 5.13g) 在乙醇 (50 ml) 中的混合物用硼氢化钠 (0.947g) 处理。将反应混合物在 0℃搅拌 60 分钟, 温热至室温 30 分钟。加入 2M 盐酸水溶液, 反应混合物用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机溶液合并, 用盐水和硫酸镁脱水。去除干燥剂并蒸发溶剂后, 分离出标题化合物。

HPLC R_t =3.0 分

- 20 中间体 84:

{4-[(5-溴-3-甲基噻吩-2-基) 甲氧基]-2-甲基苯氧基} 乙酸乙酯

标题化合物由中间体 7 和 83 按照与制备中间体 69 使用的相似方法制备。

HPLC R_t =4.1 分

- 25 中间体 85:

[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 乙腈

- 30 在-78℃和氮气下, 向 1M 的叔丁醇钾/四氢呋喃溶液 (5.9 ml) 与无水乙二醇二甲醚 (80 ml) 的混合物中依次加入 TOSMIC (0.61g) 在乙二醇二甲醚 (10 ml) 中的溶液和 5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃甲醛 (中间体 73, 0.770g) 在无水乙二醇二甲醚 (20 ml) 中的溶液。将此亮红色溶液在-70℃至-50℃下搅拌 1.5 小时, 然后加入无水甲醇 (20 ml), 将溶液温热至室温。1 小时后将该混合物加热回流 30 分钟, 然后

冷却至室温。将溶液浓缩后分配在二氯甲烷和含几滴乙酸的水中。取出水相部分，用二氯甲烷洗第二次。合并的有机相用 1M 碳酸钾水溶液洗，然后干燥 (MgSO_4)，浓缩。该粗物质用 SPE (Si) 纯化，产物用环己烷: 氯仿 (1:1) 洗脱并浓缩形成黄色晶体。

5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.58 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.69 (s, 2H)

中间体 86:

[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙酸甲酯

将 [5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 乙腈 (中间体 85, 0.171g) 在甲醇 (20 ml) 中的溶液于氮气下冷却至 -40°C 以下。鼓入氯化氢气约 10 分钟，直至温度停止上升。将混合物在 -20°C 贮存过夜。然后将溶液浓缩，加水 (20 ml)。将该混合物加热回流 20 分钟，然后冷却至室温。加入乙酸乙酯，分离出有机层，用水和盐水洗，然后干燥 (MgSO_4)，浓缩。粗产物流过 SPE (Si)，用环己烷: 氯仿 (1:1) 洗脱产
10 物，浓缩形成黄色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.56 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 2H)

中间体 87:

2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙醇

20 在 0°C 和氮气下向 [5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 乙酸甲酯 (中间体 86, 0.10g) 在四氢呋喃 (5 ml) 中的溶液加入 1.5M 二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (1.8 ml)。将溶液搅拌 2.5 小时，然后用甲醇骤停反应，温热至室温。加入硅胶，减压除去溶剂。粗产物用 SPE (硅胶柱) 纯化: 产物用环己烷: 乙酸乙酯 (5:1) 洗脱，浓缩后形成无色油状物。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.62 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.66 (s, 1H), 3.88 (q, 2H), 2.86 (t, 2H)

中间体 88:

[2-[[异丙基(甲基)氨基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基] 甲醇
30

使用中间体 44 和 N-甲基异丙胺制备。此化合物不经收集分析数据直接用于实施例 75 的制备。

中间体 89:

2-{[甲基(2-苄乙基)氨基]甲基}-5-[4-{三氟甲基}苯基]-3-呋喃基} 甲醇

使用中间体 44 和 N-甲基苄乙胺制备。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.85 (d, t, 2H), 2.75 (d, t, 2H), 2.40 (s, 3H)

中间体 90:

10 2-{[环己基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

使用中间体 44 和 N-甲基环己胺制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.7 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.64 (d, 1H), 1.2 (m, 4H), 1.1 (m, 2H)

15 中间体 91:

2-{[(3,5-二甲氧基苄基)(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

用中间体 44 和 N-甲基(3,5-二甲氧基)苄胺制备。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.40 (t, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H)

中间体 92:

2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

- 25 用中间体 44 和 N-甲基(3-吡啶基)甲胺制备。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.31 (d, d, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)

中间体 93:

- 30 (4-甲酰-2-甲基苯氧基) 乙酸苄酯

使用溴乙酸苄酯和 3-甲基-4-羟基苯甲醛, 按照与制备中间体 1 相似的方法制备。

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.98 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (1H, d), 7.40–7.30 (bs, 5H), 6.75 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.34 (3H, s)

中间体 94:

5 (3-甲基噻吩-2-基) 甲醇

由市售的 3-甲基-1-噻吩甲醛制备。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.17 (1H, d), 6.83 (d, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.25 (3H, s)

中间体 95:

10 [(3-甲基噻吩-2-基) 甲基] (三苯基) 溴化磷

用中间体 94 按照与制备中间体 14 相似的方法制备。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80–7.64 (15H, m), 7.40 (1H, m), 6.83 (d, 1H), 5.29 (2H, d), 1.52 (3H, bs)

中间体 96:

15 E/Z {2-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基) 乙烯基] 苯氧基} 乙酸苄酯

向无水 N,N-二甲基甲酰胺 (5 ml) 中加入氢化钠 (0.204g, 60%矿物油分散体), 10 分钟后加入 [(3-甲基噻吩-2-基) 甲基] (三苯基) 溴化磷 (中间体 95, 0.267g)。再过 10 分钟后, 加入 [4-甲酰-2-甲基苯氧基] 乙酸苄酯 (中间体 94, 1.42g), 将反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时。然后用水处理, 用乙酸乙酯萃取。该乙酸乙酯溶液用水、1M 盐酸水溶液、水萃取, 最后用盐水和硫酸钠脱水。这样处理后留下的粗产物用 Biotage[®] 色谱法纯化, 使用石油醚: 乙酸乙酯 (4:1) 混合物作为洗脱剂, 得到的标题化合物是异构体的混合物。

HPLC Rt=4.2 和 4.3 分

25 中间体 97:

{2-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基) 乙基] 苯氧基} 乙酸

由中间体 96 使用与制备实施例 117 和 118 相似的方法制备。

HPLC Rt=3.81 分

中间体 98:

30 (3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基 {2-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基) 乙基] 苯氧基} 乙酸酯

{2-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基) 乙基] 苯氧基} 乙酸 (中间体

97, 0.615g) 在二氯甲烷 (10 ml) 中的混合物用 WSDCI (0.608g)、DMAP (0.010g) 和 3-甲基氧杂环丁烷-3-甲醇 (0.433g)。将反应混合物搅拌 16 小时, 用水萃取, 然后用疏水性烧结玻璃干燥。减压除去溶剂, 残余物用 Biotage® 色谱法纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (5:1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物。

HPLC Rt=3.8 分

中间体 99:

4-甲基-1-((2-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基)乙基]苯氧基)甲基)-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛烷

(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基 {3-甲基-4-[2-(3-甲基噻吩-2-基)乙基]苯氧基} 乙酸酯 (中间体 98, 0.673g) 在二氯甲烷中的混合物在氮气下于冰水浴中搅拌, 向其中加入三氟化硼醚合物 (0.171 ml)。将反应混合物在该温度下搅拌 4 小时, 然后加入三乙胺 (0.25 ml)。除去溶剂, 残余物用 Biotage® 色谱法纯化, 使用石油醚: 乙酸乙酯 (5:1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物。

HPLC Rt=3.9 分

中间体 100:

三丁基 [4-甲基-5-(2-{3-甲基-4-[(4-甲基-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛-1-基)甲氧基]苯基}乙基)噻吩-2-基]锡烷

由中间体 99 用与制备中间体 76 相似的方法制备。

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.95-6.92 (2H, m), 6.85-6.81 (2H, m), 3.99 (8H, s), 3.00-2.95 (2H, m), 2.84-2.79 (2H, m) 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.60-1.51 (6H, m), 1.39-1.29 (6H, m), 1.09-1.04 (6H, m), 0.90 (2H, t)

中间体 101:

2-氟-4-[4-甲基-5-(2-{3-甲基-4-[(4-甲基-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛-1-基)甲氧基]苯基}乙基)噻吩-2-基]苄腈

将三丁基 [4-甲基-5-(2-{3-甲基-4-[(4-甲基-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛-1-基)甲氧基]苯基}乙基)噻吩-2-基]锡烷 (中间体 100, 0.037g) 和 2-氟-4-溴苄腈 (0.011g) 在四氢呋喃 (2 ml) 中的混合物用二(二亚苄基丙酮)合钯 (0.0035g) 和三呋喃基膦 (0.0013g) 处理, 形成的混合物在回流下搅拌 3 小时。除去溶剂, 残余物用 Biotage®

色谱法纯化，使用石油醚:乙酸乙酯混合物(4:1)作为洗脱剂得到标题化合物。

HPLC Rt=4.2 分

中间体 102:

5 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩

在-78℃和 N₂ 气下向 3-甲基噻吩(2.31 ml) 在无水 THF (75 ml) 的溶液中滴加正丁基锂(1.6M 己烷溶液, 15 ml)。加完后 30 分钟, 将反应混合物升温至 0℃, 再搅拌 30 分。滴加氯化锌(0.5M 的 THF 溶液, 48 ml), 再过 15 分钟后, 加入四(三苯膦)合钯(0)(100mg) 和 4-
10 溴三氟甲苯(3.36 ml), 使反应混合物升至室温。将反应混合物温热至 40℃, 在该温度下搅拌 3 小时, 然后冷却至室温, 减压除去溶剂。将残余物分配在乙醚和水中, 含水萃取液再用乙醚洗。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 得到棕色油状物。用 Biotage® 色谱法纯化, 用环己烷洗脱, 得到白色固体标题化合物。

15 HPLC Rt=4.2 分

中间体 103:

2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙酮

在 N₂ 下向烧瓶中的甲磺酸(8 ml) 加入 P₂O₅ (0.56g), 将形成的悬浮液加热至 60℃ 直至形成透明的溶液。将该混合物冷却至室温, 然后加入 4-甲氧基-3-甲基苯乙酸(0.354g) 和 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩(中间体 102, 0.4g)。然后将混合物在 60℃ 加热 90 分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后倒入冰水中。小心地加入 NaHCO₃ 使悬浮液呈碱性, 将产物萃取到乙酸乙酯中。合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥,
20 过滤并蒸发, 得到棕色油状物。用急骤柱层析法纯化, 以 5% EtOAc/环己烷洗脱, 得到棕色胶状标题化合物。

HPLC Rt=4.5 分

中间体 104:

30 2-(4-甲氧基-3-甲基苯基)-2-甲基-1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}丙-1-酮

在氮气下向氢化钠(60%矿物油分散体, 0.105g) 在无水的 1,2-二甲氧基乙烷(1 ml) 中的悬浮液加入甲基碘(0.164 ml), 然后逐滴加入

2- (4-甲氧基-3-甲基苯基) -1- {3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 乙酮 (中间体 103, 0.425g) 在无水 1,2-二甲氧基乙烷 (2 ml) 中的溶液。加完后将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 80℃ 加热 18 小时。冷却至室温后, 加水, 将产物萃取到乙醚中。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 过滤后蒸发, 得到黄色油状标题化合物。

HPLC R_t =4.5 分

中间体 105:

2- (4-羟基-3-甲基苯基) -2-甲基-1- {3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 丙-1-酮

10 向压力釜中的 2- (4-甲氧基-3-甲基苯基) -2-甲基-1- {3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 丙-1-酮 (中间体 104, 0.35g) 加入吡啶盐酸盐 (10g), 将该容器封闭并在 150℃ 加热 72 小时。然后将反应器冷却至室温, 固体残余物分配在水和 CH_2Cl_2 中, 水萃取液再用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤和蒸发, 得到棕色油状物。

15 将其用急骤柱层析法纯化, 用 1% EtOAc/环己烷洗脱, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物。

HPLC R_t =4.3 分

中间体 106:

[4- (1,1-二甲基-2- {3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} -2-氧代乙基) -2-甲基苯氧基] 乙酸乙酯

20 向 2- (4-羟基-3-甲基苯基) -2-甲基-1- {3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 丙-1-酮 (中间体 105, 62.0 mg) 在无水乙腈 (2 ml) 中的溶液加入碳酸铯 (106 mg) 和溴乙酸乙酯 (18 μl), 将反应混合物在室温和氮气下搅拌 20 小时。滤除固体残留物, 将滤液减压浓缩,

25 残余物用急骤柱色谱法纯化, 用 1% EtOAc/环己烷洗脱, 得到白色固体标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.57 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.58 (s, 6H), 1.26 (t, 3H)

30 中间体 107:

(2-乙基苯氧基) 乙酸乙酯

2-乙基苯酚 (244 mg) 在乙腈 (20 ml) 中的混合物用碳酸铯 (650

mg) 和溴乙酸乙酯 (0.221 ml) 处理, 将混合物在 60℃ 搅拌 6 小时, 然后在环境温度下搅拌 17 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 悬浮液过滤, 滤液减压蒸发后分离出标题化合物, 为无色油状物。

¹H NMR (CDCl₃) 7.18–7.11 (m, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.71 (d, 1H),
5 4.63 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.29 (t, 3H), 1.23 (t, 3H)

中间体 108:

(2-异丙基苯氧基) 乙酸乙酯

使用与制备 (2-乙基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 107) 相似的方法制备。

10 ¹H NMR (CDCl₃) 7.24–7.23 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 6.96
(t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 3.46–3.39 (m, 1H),
1.25 (t, 3H), 1.23 (d, 6H)

中间体 109:

(2-氯苯氧基) 乙酸乙酯

15 使用与制备 (2-乙基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 107) 相似的方法制备。

¹H NMR (CDCl₃) 7.39 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (t, 1H),
6.85 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.29 (t, 3H)

中间体 110:

(2-溴苯氧基) 乙酸乙酯

20 使用与制备 (2-乙基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 107) 相似的方法制备。

¹H NMR (CDCl₃) 7.56 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.88 (t, 1H),
6.82 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 1.29 (t, 3H)

中间体 111:

[4-(氯磺酰)-2-乙基苯氧基] 乙酸乙酯

25 粗制的 (2-乙基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 107) 在氯仿 (6 ml)
中的溶液在环境温度下用氯磺酸 (1.33 ml) 处理 4 小时。加入冰使反
应骤停, 使用疏水烧结玻璃分离出有机混合物。将滤液蒸发, 得到标题
化合物。

¹H NMR (CDCl₃) 7.87–7.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 4.76 (s, 2H),
30 4.29 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.31 (t, 3H), 1.28 (t, 3H)

中间体 112–114 按照与制备 [4-(氯磺酰)-2-乙基苯氧基] 乙酸乙
酯 (中间体 111) 相似的方法制备。

中间体 112:[4-(氯磺酰)-2-异丙基苯氧基]乙酸乙酯

用中间体 108 制备。

¹H NMR (CDCl₃) 7.88-7.84 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.77 (s, 2H),
5 4.29 (q, 2H), 3.47-3.40 (m, 1H), 1.31 (t, 3H), 1.29 (d, 6H)

中间体 113:[4-(氯磺酰)-2-氯苯氧基]乙酸乙酯

用中间体 109 制备。

¹H NMR (CDCl₃) 8.09 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H),
10 4.84 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)

中间体 114:[4-(氯磺酰)-2-溴苯氧基]乙酸乙酯

用中间体 110 制备。

¹H NMR (CDCl₃) 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H),
15 4.83 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 1.32 (t, 3H)

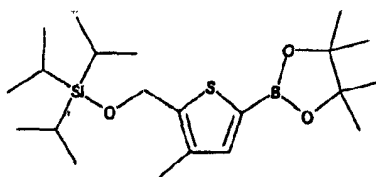
中间体 115:三异丙基[(3-甲基噻吩-2-基)甲氧基]硅烷

向氢化钠 (60%矿物油分散体, 1.05g) 在四氢呋喃 (40 ml) 中的
混合物加入 (3-甲基噻吩-2-基) 甲醇 (3.02g) 在四氢呋喃 (10 ml)
20 中的溶液。在氢气停止放出后加入三异丙基氯硅烷 (5.2 ml)。将反应
混合物搅拌 2 小时后用乙酸乙酯稀释。该混合物用水、2M 氢氧化钠水溶
液和水萃取, 用盐水和硫酸钠脱水。粗产物用 Biotage[®] 色谱法纯化, 用
100:1 的石油醚: 乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到无色油状标题化合物。

HPLC Rt=4.5 分

25 中间体 116:

三异丙基{[3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷
-2-基)噻吩-2-基]甲氧基}硅烷



将在-78℃和氮气下搅拌的三异丙基[(3-甲基噻吩-2-基)甲氧基]硅烷(中间体 115, 1.42g)在四氢呋喃(20 ml)的混合物用 1.6M 的丁基锂己烷溶液(3.9 ml)处理。反应温度在 2 小时内缓慢升至 0℃, 然后重新冷至-78℃。加入 2-异丙氧基-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷(1.28 ml), 在此温度下搅拌 4 小时, 然后温热至 0℃。将反应混合物加到饱和氯化铵与冰的混合物中。用乙醚萃取此含水混合物, 有机溶液用盐水和硫酸钠脱水。蒸发溶剂, 得到白色固体标题化合物。

HPLC Rt=4.7 分

中间体 117:

10 三异丙基[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]硅烷
三异丙基[(3-甲基-5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-基)甲氧基]硅烷(中间体 116, 0.40g)在 1, 2-二甲氧基乙烷(12 ml)和水(6 ml)中的混合物用 4-溴三氟甲氧基苯(0.26g)、碳酸钠(0.26g)和四(三苯膦)合钯(0)(0.120g)处理。将反应混合物搅拌下回流 2 小时, 然后分配在水和乙酸乙酯中。分离出水层, 再用乙酸乙酯萃取, 然后将有机溶液合并, 用硫酸镁干燥。粗产物用 Si SPE 纯化, 用二氯甲烷作为洗脱剂, 得到黄色胶状标题化合物。

HPLC Rt=5.0 分

中间体 118:

20 {3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基}甲醇
三异丙基[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]硅烷(中间体 117, 0.97g)在四氢呋喃(30 ml)中的混合物用氟化四乙铵(0.392g)处理, 将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时。蒸发溶剂, 残余物用急骤柱层析法纯化, 使用环己烷: 乙酸乙酯(2:1)作出洗脱剂, 得到标题化合物。

HPLC Rt=3.7 分

中间体 119:

30 {5-[2, 5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基}甲氧基(三异丙基)硅烷
标题化合物按照与制备三异丙基[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲氧基]硅烷(中间体 117)相似的方法, 用 2, 5-二氟-4-(三氟甲基溴)苯制备。

HPLC Rt=5.0 分

中间体 120:

{5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲醇

- 5 此标题化合物按照与制备 {3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇 (中间体 118) 相似的方法, 用 ({5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基) (三异丙基) 硅烷 (中间体 119) 制备。

HPLC Rt=3.7 分

中间体 121:

{5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)

- 10 (三异丙基) 硅烷

此标题化合物按照与制备三异丙基 ({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 硅烷 (中间体 117) 相似的方法, 用 2,3-二氟-4-(三氟甲基溴) 苯制备。

HPLC Rt=5.0 分

- 15 中间体 122:

{5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲醇

此标题化合物按照与制备 {3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇 (中间体 118) 类似的方法, 用 ({5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基) (三异丙基) 硅烷 (中间体 121) 制备。

- 20 HPLC Rt=3.7 分

中间体 123:

{5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基) (三

异丙基) 硅烷

- 25 此标题化合物按照与制备三异丙基 ({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 硅烷 (中间体 117) 的相似方法, 用 3-氟-4-(三氟甲基溴) 苯制备。

HPLC Rt=5.0 分

中间体 124:

{5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲醇

- 30 此标题化合物按照与制备 {3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇 (中间体 118) 相似的方法, 用 ({5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基) (三异丙基) 硅烷 (中间体 123) 制备。

HPLC Rt=3.7 分

中间体 125:

4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-甲醛

- 5 此标题化合物按照与制备 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛相似的方法, 使用 2-溴噻吩-4-甲醛 (Fournari, p 等, Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 4115-4120) 和 4-三氟甲基苯基硼酸制备。

HPLC Rt=4.1 分

中间体 126:

1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙醇

- 10 在 0°C 下将用 THF (30 ml) 稀释的甲基溴化镁 (13.9 ml, 1.4 M THF/甲苯溶液) 用 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-甲醛 (中间体 125, 1.0g) 在 THF (30 ml) 中的溶液处理。将反应混合物升温至环境温度, 搅拌 3 小时, 加氯化铵水溶液。将反应混合物分配在水和乙酸乙酯中, 分离出有机层, 水层再用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用水萃取, 用盐水和
15 硫酸钠脱水。粗产物用 SPE (Si 柱) 纯化, 使用环己烷: 乙酸乙酯混合物作洗脱剂, 得到奶油状固体标体化合物。

HPLC Rt=3.5 分

中间体 127:

苯基 {5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基} 甲醇

- 20 此标题化合物按照与制备 1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙醇 (中间体 126) 的类似方法, 使用 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-甲醛 (中间体 125) 和苯基溴化镁制备。

HPLC Rt=3.8 分

中间体 128:

- 25 5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛

此标题化合物按照与制备 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛 (中间体 37) 相似的方法, 使用 2-溴噻吩-5-甲醛和 4-三氟甲基苯基硼酸制备。

HPLC Rt=3.6 分

中间体 129:

- 30 1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙醇

此标题化合物按照与制备 1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙醇 (中间体 126) 相似的方法, 用 5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-

甲醛（中间体 128）和甲基溴化镁制备。

HPLC Rt=3.6 分

中间体 130:

1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙醇

- 5 此标题化合物按照与制备 1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙醇（中间体 126）相似的方法，用 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛（中间体 74）和甲基溴化镁制备。

HPLC Rt=3.8 分

中间体 130:

- 10 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸

此标题化合物按照与制备 4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸（中间体 38）相似的方法，用 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-甲醛（中间体 74）制备。

HPLC Rt=4.0 分

- 15 中间体 131:

3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯

- 20 将 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸（中间体 130, 8.1g）在甲醇（300 ml）中的混合物于 30℃加热并鼓入氯化氢气。然后将反应混合物在搅拌下回流 21 小时。冷却后再用氯化氢气处理。将反应混合物再搅拌回流 6 小时，冷却后浓缩。形成的沉淀过滤，用环己烷洗，得到标题化合物固体。

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) 7.85 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.41 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

中间体 132:

- 25 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯

标题化合物按照与制备 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸乙酯（中间体 43）相似的方法，用 3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯（中间体 131）制备。

- 30 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 7.73 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)

中间体 133-138 按照与上述制备中间体 46 相似的方法用中间体 133 制备。

中间体 133:

{5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[(异丙硫基)甲基]噻吩-2-基} 甲醇

标题化合物用 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯(中间体 132)和异丙基硫醇制备。

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) 7.66 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.92 (m, 1H), 1.30 (d, 6H)

中间体 134:

{5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[(2,3,6-三甲基苯氧基)甲基]噻吩-2-基} 甲醇

- 10 标题化合物用 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯(中间体 132)和 2,5,6-三甲基苯酚制备。

^1H NMR (CDCl_3) 7.70 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

- 15 中间体 135:

{3-[(2-异丙基-6-甲基嘧啶-4-基)氧]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲醇

标题化合物用 3-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-羧酸甲酯(中间体 132)和 2-异丙基-6-甲基-4-嘧啶醇制备。

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) 7.66 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (d, 6H)

中间体 136:

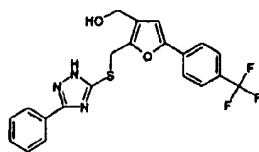
- 25 {2-[(喹啉-2-基硫代)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

标题化合物用 2-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯(中间体 44)和 2-喹啉硫醇制备。

HPLC R_t =4.0 分

中间体 137:

- 30 {2-[(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)硫代]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇



标题化合物用 2-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯 (中间体 44) 和 3-苯基-1,2,4-三唑-5-硫醇制备。

HPLC R_t =3.6 分

5 中间体 138:

{2-[[4-(4-甲氧基苯基)呋喃-1-基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇

标题化合物用 2-(溴甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-糠酸甲酯 (中间体 44) 和 1-(4-甲氧基苯基)呋喃制备。

10 HPLC R_t =3.1 分

实施例

实施例 1:

{2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代} 苯氧基} 乙酸乙酯

15 在 0℃ 和搅拌下, 将 {5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇 (0.15g) 在四氢呋喃 (15 ml) 中的溶液依次用三丁基膦 (0.2 ml)、(4-巯基-2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 (0.150g) 的四氢呋喃 (2 ml) 溶液及偶氮二碳酸二吗啉 (0.204g) 处理。将反应混合物温热至环境温度并搅拌 18 小时。蒸除溶剂, 残余物用乙酸乙酯和水进行后处理。将有机相用硫酸镁干燥。蒸发溶剂后分离出的产物进一步用急骤柱层析法纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯 (5:1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物。

实施例 2:

2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代} 苯氧基} 乙酸

25 将 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代} 苯氧基} 乙酸乙酯 (实施例 1, 0.050g) 在四氢呋喃 (4 ml) 和 2M 氢氧化钠水溶液 (4 ml) 中的混合物于 60℃ 搅拌 2 小时。蒸发溶剂, 残余物分配在乙醚和水中, 水层用 10% w/v 的柠檬酸水溶液酸化, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的乙酸乙酯溶液用硫酸镁干燥, 蒸发, 得到标题化

合物。

$m/z (M-H)^- = 420$

HPLC $R_t = 4.6$ 分

以下化合物按照对制备实施例 1 和 2 所述的类似方法制备。

5 实施例 3:

{2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 24 制备。

实施例 4:

10 {2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

通过实施例 3 水解制备

$m/z (M-H)^- = 434$

HPLC $R_t = 5.1$ 分

15 实施例 5:

{2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 25 制备。

实施例 6:

20 {2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4- (三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

由实施例 5 水解制备。

$m/z (M-H)^- = 436$

HPLC $R_t = 4.8$ 分

25 实施例 7:

{2-甲基-4-[({5-[4- (三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 26 制备。

实施例 8:

30 {2-甲基-4-[({5-[4- (三氟甲基) 苯基]-2-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

实施例 9:

{2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 29 制备。

实施例 10:

5 2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-噻吩基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 9 水解制备

HPLC R_t =4.3 分

m/z (M-H)⁻=448

10 实施例 11:

{2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 28 制备

实施例 12:

15 2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-噻吩基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 11 水解制备

HPLC R_t =5.2 分

m/z (M-H)⁻=437

20 实施例 13:

{2-甲基-4-[({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

中间体 4 和 24 制备

实施例 14:

25 {2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 13 水解制备

HPLC R_t =5.1 分

m/z (M-H)⁻=435

30 实施例 15:

{2-甲基-4-[({3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 36 制备

实施例 16:

{2-甲基-4-[(3-甲基-4-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基]

硫代]苯氧基}乙酸

5 由实施例 15 水解制备

HPLC $R_t=4.0$ 分

$m/z (M-H)^-=451$

实施例 17:

[4-([5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-3-呋喃基)甲基]硫代)-2-

10 甲基苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 4 和 42 制备

实施例 18:

{2-甲基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基)甲基]

硫代]苯氧基}乙酸

15 由实施例 17 水解制备

HPLC $R_t=4.6$ 分

$m/z (M-H)^-=451$

实施例 19:

[4-([5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基)甲基]硫代)

20 -2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 4 和 30 制备

实施例 20:

[4-([5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基)甲基]硫代)

-2-甲基苯氧基]乙酸

25 由实施例 19 水解制备

$m/e (M-H)^-=455/457$

HPLC $R_t=4.5$ 分

实施例 21:

{2-甲基-4-[(2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃

30 基)甲基]硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 31 制备

实施例 22:

- 2-甲基-4-[(2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸
- 由实施例 21 水解制备
- $m/z (M-H)^- = 489$
- 5 HPLC $R_t = 4.9$ 分
- 实施例 23:
- 2-甲基-4-[(2-甲基)-5-[4-氯苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸乙酯
- 由中间体 4 和 32 制备
- 10 实施例 24:
- 4-([5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲基)硫代)-2-甲基苯氧基]乙酸
- 由实施例 23 水解制备
- $m/z (M-H)^- = 402$
- 15 HPLC $R_t = 5.2$ 分
- 实施例 25:
- 2-甲基-4-([3-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]噻吩-2-基]甲氧基)苯氧基]乙酸乙酯
- 由中间体 7 和 79 制备
- 20 实施例 26:
- 2-甲基-4-([3-甲基-5-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]噻吩-2-基]甲氧基)苯氧基]乙酸
- 由实施例 25 水解制备
- $m/z (M-H)^- = 436$
- 25 HPLC $R_t = 4.2$ 分
- 实施例 27:
- (4-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲氧基)-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯
- 由中间体 7 和 32 制备
- 30 实施例 28:
- (4-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲氧基)-2-甲基苯氧基)乙酸

由实施例 27 水解制备

$m/z (M-H)^- = 385$

HPLC $R_t = 4.5$ 分

实施例 29:

- 5 [2-甲基-4-({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

由中间体 7 和 31 制备

实施例 30:

- 10 [2-甲基-4-({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸

由实施例 29 水解制备

$m/z (M-H)^- = 473$

HPLC $R_t = 4.0$ 分

实施例 31:

- 15 [2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

由中间体 7 和 24 制备

实施例 32:

- 20 [2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸

由实施例 31 水解制备

$m/z (M-H)^- = 419$

HPLC $R_t = 4.0$ 分

实施例 33:

- 25 [2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

由中间体 7 和 36 制备

实施例 34:

- 30 [2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸

由实施例 33 水解制备

$m/z (M-H)^- = 435$

HPLC Rt=4.2 分

实施例 35:

[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

5 由中间体 7 和 25 制备

实施例 36:

[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-2-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸

由实施例 35 水解制备

10 m/z (M-H)⁻=419

HPLC Rt=3.9 分

实施例 37:

3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 甲氧基} 苯基)

丙酸乙酯

15 由中间体 7 和 30 制备

实施例 38:

(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基] 甲氧基}-2-甲

基苯氧基) 乙酸

由实施例 37 水解制备

20 m/z (MH)⁻=439

HPLC Rt=4.4 分

实施例 39:

[2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基] 噻吩-3-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

25 由中间体 7 和 42 制备

实施例 40:

{2-甲基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基] 噻吩-3-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸

由实施例 39 水解制备

30 m/z (M-H)⁻=436

HPLC Rt=4.3 分

实施例 41:

2-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

由中间体 10 和 32 制备

实施例 42:

5 2-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸

由实施例 41 水解制备

$m/z (M-H)^- = 413$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

10 实施例 43:

2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基]丙酸乙酯

由中间体 10 和 24 制备

实施例 44:

15 2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基]丙酸

由实施例 43 制备

$m/z (M-H)^- = 447$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

20 实施例 45:

2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基]丙酸乙酯

由中间体 10 和 31 制备

实施例 46:

25 2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-(三氟甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲氧基) 苯氧基]丙酸

由实施例 45 水解制备

$m/z (M-H)^- = 501$

HPLC $R_t = 4.4$ 分

30 实施例 47:

2-甲基-2-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基]丙酸乙酯

由中间体 10 和 36 制备

实施例 48:

2-甲基-2-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯氧基]丙酸

5 由实施例 47 水解制备

$m/z (M-H)^- = 463$

HPLC $R_t = 4.4$ 分

实施例 49:

10 2-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯

由中间体 10 和 30 制备

实施例 50:

2-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸

15 由实施例 49 水解制备

$m/z (M-H)^- = 467$

HPLC $R_t = 4.4$ 分

实施例 51:

20 2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸乙酯

由中间体 10 和 42 制备

实施例 52:

2-甲基-2-[2-甲基-4-({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸

25 由实施例 51 水解制备

$m/z (M-H)^+ = 463$

HPLC $R_t = 4.4$ 分

实施例 53:

30 3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)苯基]丙酸乙酯

由市售的 3-(4-羟苯基)丙酸乙酯和中间体 36 制备。

实施例 54:

3-[4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯基]丙酸

由实施例 53 水解制备

$m/z (M-H)^- = 419$

5 HPLC $R_t = 4.1$ 分

实施例 55:

3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}苯基)

丙酸乙酯

由市售的 3-(4-羟苯基)丙酸乙酯和中间体 30 制备

10 实施例 56:

3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}苯基)

丙酸

由实施例 55 水解制备

$m/z (M-H)^- = 423$

15 HPLC $R_t = 4.2$ 分

实施例 57:

3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-

甲基苯基)丙酸乙酯

由中间体 12 和 30 制备

20 实施例 58:

3-(4-{[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]甲氧基}-2-

甲基苯基)丙酸

由实施例 57 水解制备

$m/z (M-H)^- = 437$

25 HPLC $R_t = 4.3$ 分

实施例 59:

3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯基]丙酸乙酯

由中间体 12 和 36 制备

30 实施例 60:

3-[2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基} 甲氧基) 苯基]丙酸

由实施例 59 水解制备

$m/z (M-H)^- = 433$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

实施例 61:

- 5 (4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙氧基}-2-甲基丙氧基)乙酸乙酯

由中间体 7 和 87 制备

实施例 62:

- 10 (4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙氧基}-2-甲基丙氧基)乙酸

由实施例 61 水解制备

$m/z (M-H)^- = 453$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

实施例 63:

- 15 {2-甲基-4-[(2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

- 20 将 {2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇 (中间体 65, 0.59g) 溶于在冰/水浴中冷却的无水二氯甲烷 (4 ml) 中, 用亚硫酸二氯 (0.124 ml) 处理。将反应混合物温热至室温, 搅拌 2 小时, 然后减压浓缩。残余物溶在乙腈 (4 ml) 中, 随后依次加入碳酸钾 (0.40g) 和 (4-巯基-2-甲基苯氧基) 乙酸乙酯 (中间体 4, 0.46g), 在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干, 分配在氯仿/水中。有机层经疏水性烧结玻璃脱水, 减压浓缩, 用 SPE (Si 柱) 纯化, 以二氯甲烷: 甲醇: “880” 氨 (196: 3: 1) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为浅棕色胶状物。

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.50 (d, 2H), 7.62 (2xd, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)

- 30 实施例 64:

{2-甲基-4-[(2-(2-吡啶-4-基乙基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

由实施例 63 水解制备

$m/z (M-H)^- = 525$

HPLC $R_t = 3.8$ 分

以下化合物按照与为制备实施例 61 所述的相似方法制备。

5 实施例 65:

{4-[(2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 56 制备

实施例 66:

10 {4-[(2-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 65 水解制备

$m/z (M-H)^- = 509$

HPLC $R_t = 4.5$ 分

15 实施例 67:

{4-[(2-[(1H-苯并咪唑-2-基硫代)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 61 制备

实施例 68:

20 {4-[(2-[(1H-苯并咪唑-2-基硫代)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 67 水解制备

$m/z (M-H)^- = 597$

HPLC $R_t = 3.9$ 分

25 实施例 69:

{4-[(2-[(3,5-二甲基苯基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 59 制备

实施例 70:

30 {4-[(2-[(3,5-二甲基苯基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 69 水解制备

$m/z (M-H)^- = 571$

HPLC $R_t = 4.8$ 分

实施例 71:

5 {4-[(2-[(2,4-二氟苯基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 60 制备

实施例 72:

10 {4-[(2-[(2,4-二氟苯基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸
由实施例 71 水解制备

$m/z (M-H)^- = 579$

HPLC $R_t = 4.6$ 分

实施例 73:

15 {4-[(2-[(2-呋喃甲基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 58 制备

实施例 74:

20 {4-[(2-[(2-呋喃甲基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 73 水解制备

$m/z (M-H)^- = 547$

HPLC $R_t = 4.5$ 分

实施例 75:

25 {4-[(2-[(苄硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 54 制备

实施例 76:

30 {4-[(3-(苄硫基)甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基]甲基)硫代}-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 75 水解制备

$m/z (M-H)^- = 557$

HPLC $R_t = 4.6$ 分

实施例 77:

{4-[(2-{[异丙基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-
呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和中间体 88 制备

5 实施例 78:

{4-[(2-{[异丙基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-
呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 77 水解制备

$m/z (M-H)^- = 506$

10 HPLC $R_t = 3.2$ 分

实施例 79:

{2-甲基-4-[(2-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋
喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 55 制备

15 实施例 80:

{2-甲基-4-[(2-(苯氧基甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋
喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 79 水解制备

$m/z (M-H)^- = 527$

20 HPLC $R_t = 4.5$ 分

实施例 81:

{2-甲基-4-[(2-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)
苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 57 制备

25 实施例 82:

{2-甲基-4-[(2-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)
苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 81 水解制备

$m/z (M-H)^- = 540$

30 HPLC $R_t = 4.7$ 分

实施例 83:

{4-[(2-异丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)硫代]-2-甲基

苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 68 制备

实施例 84:

{4-[({2-异丁基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)硫代]-2-甲基

5 苯氧基}乙酸

由实施例 83 水解制备

$m/z (M-H)^- = 477$

HPLC $R_t = 4.7$ 分

实施例 85:

10 {2-甲基-4-[({2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 66 制备

实施例 86:

{2-甲基-4-[({2-[2-(4-甲基苯基)乙基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

15 基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 85 水解制备

$m/z (M-H)^- = 539$

HPLC $R_t = 4.8$ 分

实施例 87:

20 {4-[({2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 67 制备

实施例 88:

{4-[({2-异戊基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

25 代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 87 水解制备

$m/z (M-H)^- = 491$

HPLC $R_t = 4.8$ 分

实施例 89:

30 {2-甲基-4-[({2-[[甲基(2-苯乙基)氨基]甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 89 制备

实施例 90:

{2-甲基-4-[(2-{[甲基(2-苯乙基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

由实施例 89 水解制备

5 $m/z (M-H)^- = 568$

HPLC $R_t = 3.5$ 分

实施例 91:

{2-甲基-4-[(2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

10 由中间体 4 和 92 制备

实施例 92:

{2-甲基-4-[(2-{[甲基(吡啶-3-基甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸盐酸盐

由实施例 91 水解制备

15 $m/z (M-H)^- = 555$

HPLC $R_t = 3.3$ 分

实施例 93:

{4-[(2-{[(3,5-二甲氧基苄基)(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

20 由中间体 4 和 91 制备

实施例 94:

{4-[(2-{[(3,5-二甲氧基苄基)(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 93 水解制备

25 $m/z (M-H)^- = 614$

HPLC $R_t = 3.5$ 分

实施例 95:

{4-[(2-{[环己基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

30 由中间体 4 和 90 制备

实施例 96:

{4-[(2-{[环己基(甲基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-

呋喃基}甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸盐酸盐

由实施例 95 水解制备

$m/z (M-H)^- = 46$

HPLC $R_t = 3.4$ 分

5 实施例 97:{4-[({3-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 48 制备

实施例 98:10 {4-[({3-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸

由实施例 97 水解制备

$m/z (M-H)^- = 525$

HPLC $R_t = 4.7$ 分

15 实施例 99:{2-甲基-4-[({3-(苯氧基甲基) -5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 47 制备

实施例 100:20 {2-甲基-4-[({3-(苯氧基甲基) -5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

由实施例 99 水解制备

$m/z (M-H)^- = 543$

HPLC $R_t = 4.6$ 分

25 实施例 101:{4-[({3-[(苄硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸乙酯

由中间体 4 和 46 制备

实施例 102:30 {4-[({3-[(苄硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸

由实施例 101 水解制备

$m/z (M-H)^- = 573$

HPLC $R_t = 4.7$ 分

实施例 103:

5 {2-甲基-4-[(3-{[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 51 制备

实施例 104:

{2-甲基-4-[(3-{[4-(三氟甲基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

10 由实施例 103 水解制备

$m/z (M-H)^- = 611$

HPLC $R_t = 4.5$ 分

实施例 105:

15 {2-甲基-4-[(3-{[4-(2-苯乙基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 52 制备

实施例 106:

{2-甲基-4-[(3-{[4-(2-苯乙基)苯氧基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

20 由实施例 105 水解制备

$m/z (M-H)^- = 648$

HPLC $R_t = 4.80$ 分

实施例 107:

25 {2-甲基-4-[(3-{[(4'-甲基-1,1'-联苯-4-基)氧]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 49 制备

实施例 108:

{2-甲基-4-[(3-{[(4'-甲基-1,1'-联苯-4-基)氧]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

30 由实施例 107 水解制备

$m/z (M-H)^- = 633$

HPLC $R_t = 4.8$ 分

实施例 109:

{2-甲基-4-[(3-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 50 制备

5 实施例 110:

{2-甲基-4-[(3-{[甲基(苯基)氨基]甲基}-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲基)硫代]苯氧基}乙酸

由实施例 109 水解制备

$m/z (M-H)^- = 556$

10 HPLC $R_t = 4.6$ 分

实施例 111:

{4-[(3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

由中间体 4 和 53 制备

15 实施例 112:

{4-[(3-乙基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

由实施例 111 水解制备

$m/z (M-H)^- = 465$

20 HPLC $R_t = 4.4$ 分

实施例 113:

{4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基}乙酸乙酯

25 在 60°C 和搅拌下, 向锌粉 (0.357g) 在乙酸乙酯中的混合物分批加入 [4-(氯磺酰)-2-(三氟甲基)苯氧基] 乙酸乙酯 (中间体 3, 0.541g)。将反应混合物加热直至磺酰氯被消耗, 然后逐滴加入二氯二甲基硅烷 (0.378 ml)。将反应混合物回流搅拌 1 小时, 然后加入 {2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲醇 (中间体 24, 0.40g) 在乙酸乙酯 (2 ml) 中的溶液, 继续加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 分配在
30 盐水和新鲜的乙酸乙酯中, 用硫酸镁干燥, 减压浓缩。残余物用 SPE (Si 柱) 纯化, 用环己烷: 乙酸乙酯 (40:1) 作为洗脱剂, 得到浅棕色胶状标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.25 (t, 3H)

实施例 114:

- 5 [4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸

由实施例 113 水解制备

m/z (M-H) $^-$ =489

HPLC R_t =4.4 分

- 10 以下实施例按照与制备实施例 113 和 114 相似的方法制备。

实施例 115:

- [4-[(5-[4-氯苯基]-2-甲基-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 3 和 22 制备

- 15 实施例 116:

- [4-[(5-[4-氯苯基]-2-甲基-3-呋喃基)甲基]硫代]-2-(三氟甲基)苯氧基]乙酸

由实施例 115 水解制备

m/z (M-H) $^-$ =456

- 20 HPLC R_t =4.4 分

实施例 117:

- (4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]乙烯基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

- 25 向无水乙醇 (5 ml) 中加氢化钠 (0.015g, 60%矿物油分散体), 10 分钟后加入 [4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)-3-甲基苄基] (三苯基) 氯化磷 (中间体 17, 0.17g)。再过 10 分钟后, 加入 5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃甲醛 (中间体 71, 0.082g), 将反应混合物在环境温度下搅拌 20 小时。将反应混合物用水处理, 然后用氯仿萃取。用疏水烧结玻璃分离出氯仿溶液, 多余的醛用 3-[4-(肼基磺酰基)苯基]丙酰 AM
- 30 树脂除去。经此处理后留下的粗产物用 Biotage[®] 色谱法纯化, 用石油醚: 乙酸乙酯 (9:1) 作为洗脱剂以得到标题化合物。

实施例 118:

(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

将(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]乙烯基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体 117, 0.070g)和 10%钯/碳(0.070g)在乙酸乙酯(10 ml)中的混合物于氢气氛下搅拌 2 小时。将反应混合物经过 Celite™ 过滤, 将滤液蒸发。残余物用 SPE (Si 柱) 纯化, 依次用石油醚、石油醚: 乙酸乙酯(50:1)、石油醚、乙酸乙酯(25:1)、石油醚: 乙酸乙酯(9:1)和石油醚: 乙酸乙酯(4:1)作为洗脱剂, 以得到标题化合物。

10 实施例 119:

(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸钠

由实施例 118 水解制备:

将(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-甲基-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(0.030g)在 1,4-二噁烷(1.5 ml)中的混合物用 0.5M 氢氧化钠水溶液(0.145 ml)处理, 反应混合物回流下搅拌 5 小时。除去溶剂得到浅黄色固体, 将其用乙酸乙酯研制。

$$m/z (M-H)^- = 383$$

$$HPLC R_t = 4.70 \text{ 分}$$

20 以下实施例利用为制备实施例 119 (即实施例 117-119)所述的类似途径制备, 其中在分离出钠盐的情形采用以上步骤, 在分离出游离酸的情形采用与实施例 2 相同的水解步骤。

实施例 120:

25 [2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 17 和 74 制备

实施例 121:

[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸

30 由实施例 120 水解制备

$$m/z (M-H)^- = 433$$

$$HPLC R_t = 4.6 \text{ 分}$$

实施例 122:

[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 17 和 72 制备

5 实施例 123:

[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯氧基]乙酸

由实施例 122 水解制备

$m/z (M-H)^- = 417$

10 HPLC $R_t = 4.4$ 分

实施例 124:

(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

由中间体 17 和 73 制备

15 实施例 125:

(4-{2-[5-(4-氯苯基)-2-(三氟甲基)-3-呋喃基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸钠

由实施例 124 水解制备

$m/z (M-H)^- = 437$

20 HPLC $R_t = 4.6$ 分

实施例 126:

3-[4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸甲酯

25 由中间体 74 [4-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苄基] (三苯基) 溴化磷 (C. G. Morgan 等, Biochim. Biophys. Acta 1982, 692 (2), 196-201) 制备。

实施例 127:

3-[4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸

30 由实施例 126 水解制备

$m/z (M-H)^- = 418$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

实施例 128:

[2-叔丁基-6-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 74 和 15 制备

5 实施例 129:

[2-叔丁基-6-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸

由实施例 128 水解制备

$m/z (M-H)^- = 490$

10 HPLC $R_t = 4.7$ 分

实施例 130:

[2,6-二甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸乙酯

由中间体 74 和 14 制备

15 实施例 131:

[2,6-二甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯氧基]乙酸

由实施例 130 水解制备

$m/z (M-H)^- = 448$

20 HPLC $R_t = 4.7$ 分

实施例 132:

3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸乙酯

由中间体 21 和 74 制备

25 实施例 133:

3-[2-甲基-4-(2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)苯基]丙酸

由实施例 132 水解制备

$m/z (M-H)^- = 431$

30 HPLC $R_t = 4.6$ 分

实施例 134:

3-[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}乙基)苯基]丙酸乙酯

基) 苯基] 丙酸乙酯

由中间体 21 和 72 制备

实施例 135:

3-[2-甲基-4-(2-{2-甲基-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-呋喃基} 乙

5 基) 苯基] 丙酸

由实施例 135 水解制备

$m/z (M-H)^- = 433$

HPLC $R_t = 4.3$ 分

实施例 136:

10 [2-甲基-4-({3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸

将 {4-[(5-溴-3-甲基噻吩-2-基) 甲氧基]-2-甲基苯氧基} 乙酸乙酯 (中间体 84, 0.20g)、4-(三氟甲氧基) 苯基硼酸 (0.11g)、四(三苯膦) 合钯 (0) (0.04g) 和碳酸钠 (0.138g) 在乙二醇二甲醚 (10 ml) 和水 (10 ml) 中的混合物加热回流 2 小时。将反应混合物浓缩, 残余物分配在 2M 盐酸和乙酸乙酯中, 用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机溶液合并, 用盐水和硫酸镁脱水。蒸发溶剂分离出产物, 用 SPE (氨基丙基) 进一步纯化, 使用乙酸乙酯、甲醇、10% 乙酸/甲醇作为洗脱剂, 得到标题化合物。最后需要进行质谱导引的自动制备色谱分离以得到白色固体

20 纯标题化合物。

$m/z (M-H)^- = 451$

HPLC $R_t = 4.7$ 分

以下实施例用对于实施例 134 所述的类似方法制备。

实施例 137:

25 [2-甲基-4-(2-{5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 乙氧基) 苯氧基] 乙酸

由中间体 70 和 4-三氟甲基苯基硼酸制备

$m/z (M-H)^- = 436$

HPLC $R_t = 4.1$ 分

30 实施例 138:

[2-甲基-4-({3-甲基-5-[6-(三氟甲基) 吡啶-3-基] 噻吩-2-基} 甲氧基) 苯氧基] 乙酸乙酯

由中间体 81 和 5-溴-2-三氟甲基吡啶用与制备中间体 78 相似的方法制备

HPLC R_t =4.2 分

实施例 139:

5 [2-甲基-4-({3-甲基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]噻吩-2-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

由实施例 138 水解制备

m/z MH^+ =466

HPLC R_t =4.1 分

10 实施例 140:

(4-{[5-(5-氯吡啶-2-基)-3-甲基噻吩-2-基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯

由中间体 81 和 2-溴-5-氯吡啶用与制备中间体 78 相似的方法制备。

15 实施例 141:

(4-{[5-(5-氯吡啶-2-基)-3-甲基噻吩-2-基]甲氧基}-2-甲基苯氧基)乙酸

由实施例 140 水解制备

m/z MH^+ =402

20 HPLC R_t =4.1 分

实施例 142:

(4-{2-[5-(4-氟基-3-氟苯基)-3-甲基噻吩-2-基]乙基}-2-甲基苯氧基)乙酸

25 将 2-氟-4-[4-甲基-5-(2-{3-甲基-4-[(4-甲基-2,6,7-三氧杂双环[2,2,2]辛-1-基)甲氧基]苯基}乙基)噻吩-2-基]苄腈(中间体 101, 0.016g) 在 2-丙醇(2 ml)中的混合物用 2M 盐酸(1 ml)处理,将混合物搅拌回流 2 小时。除去溶剂,残余物溶在 1,4-二噁烷(2 ml)和水(1 ml)中。将此混合物用 2M 氢氧化钠水溶液(0.5 ml)处理,搅拌 16 小时。除去溶剂,残余物用 SPE(氨基基)纯化。用 Dowex H^+ 处理此
30 产物的溶液,回收得到游离酸形式的标题化合物。

m/z $(M-H)^-$ =408

HPLC R_t =4.3 分

实施例 143:

[4-(1,1-二甲基-2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

向装有[4-(1,1-二甲基-2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}-2-氧乙基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(中间体 106, 36 mg)的小反应瓶中加入三氟乙酸(0.22 ml)和三乙基硅烷(0.11 ml)。将小瓶密封,在50℃加热18小时。然后将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用急骤柱层析法纯化,用环己烷-1% EtOAc/环己烷洗脱,得到无色油状标题化合物。

10 HPLC R_t =4.5 分
 m/z (MNH_4^+) 508

实施例 144:

[4-(1,1-二甲基-2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)-2-甲基苯氧基]乙酸

15 向[4-(1,1-二甲基-2-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(实施例 143, 0.03g)在甲醇(1 ml)和四氢呋喃(1 ml)中的溶液加入2M NaOH(0.5 ml)。室温下搅拌30分后,减压除去溶剂。残余物用2M HCl酸化,产物用二氯甲烷萃取,有机萃取液用疏水烧结玻璃分离,减压除去溶剂,得到无色胶状标题化合物。

20 LCMS R_t =4.5 分
 m/z ($M-H$)⁻=461

实施例 145:

[2-乙基-4-[(2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基]硫代]苯氧基]乙酸

25 在60℃和搅拌下向锌(407 mg)在乙酸乙酯(10 ml)的混合物中加入乙酸(0.203 ml),随后加入[4-(氯磺酰)-2-乙基苯氧基]乙酸乙酯(中间体 111, 546 mg)在乙酸乙酯中的溶液。将反应混合物在60℃搅拌2小时,然后逐滴加入二氯二甲基硅烷(0.431 ml)。再过90分钟,加入{2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基}甲醇(472 mg),将反应混合物搅拌下回流17小时。用乙酸乙酯稀释,用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水萃取,并用盐水和硫酸钠脱水。尝试用 Biotage[®]

色谱法纯化粗产物，以 3:2 的石油醚:乙酸乙酯作为洗脱剂。将部分纯化的物质 (223 mg) 在 1,4-二噁烷 (0.6 ml) 中用 0.5M 氢氧化钠水溶液 (1.86 ml) 水解 16 小时。该反应混合物用 50W×2-200 Dowex 中和，蒸发后的残余物用质谱导引的自动制备型 HPLC 纯化，得到标题化合物

5 固体。

LCMS R_t =4.3 分

m/z (M-H)⁻=449

实施例 146:

{2-异丙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

10

标题化合物按照用于制备 {2-乙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸 (实施例 145) 的相似方法，用 [4-(氯磺酰)-2-异丙基苯氧基] 乙酸乙酯 (中间体 112) 制备。

LCMS R_t =4.30 分

15 m/z (M-H)⁻=463

实施例 146:

{2-氯-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

标题化合物按照与制备 {2-乙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸 (实施例 145) 相似的方法，由 [4-(氯磺酰)-2-氯苯氧基] 乙酸乙酯 (中间体 113) 制备。

20

LCMS R_t =4.30 分

m/z (M-H)⁻=454

实施例 147:

{2-溴-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸

25

标题化合物按照与制备 {2-乙基-4-[({2-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸 (实施例 145) 相似的方法，由 [4-(溴磺酰)-2-氯苯氧基] 乙酸乙酯 (中间体 114) 制备。

30 LCMS R_t =4.20 分

m/z (M-H)⁻=502

实施例 148:

{2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例1)相似的方法,用(4-巯基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体4)和{3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基}甲醇(中间体118)制备。

LCMS $R_t=4.4$ 分

$m/z (MH)^+=497$

实施例 149:

10 {2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸

标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸(实施例2)相似的方法,用{2-甲基-4-[(3-甲基-5-[4-(三氟甲氧基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例148)制备。

LCMS $R_t=4.4$ 分

$m/z (M-H)^-=467$

实施例 150:

20 [4-(5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例1)相似的方法,用(4-羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体7)和{5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基}甲醇(中间体120)制备。

25 LCMS $R_t=4.3$ 分

$m/z (MH)^+=518$

实施例 151:

[4-(5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸

30 标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸(实施例2)相似的方法,用[4-(5-[2,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-2-

甲基苯氧基]乙酸乙酯(实施例150)制备。

LCMS Rt=4.6分

$m/z (M-H)^- = 471$

实施例152:

- 5 [4-({5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯(实施例1)相似的方法, 用(4-羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体7)和 {5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲醇(中间体122)制备。

LCMS Rt=4.3分

$m/z (MH)^+ = 501$

实施例153:

- 15 [4-({5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸

标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸(实施例2)相似的方法, 用 [4-({5-[2,3-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯(实施例152)制备。

20 LCMS Rt=4.6分

$m/z (M-H)^- = 471$

实施例154:

- [4-({5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

25 标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯(实施例1)相似的方法, 用(4-羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体7)和 {5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲醇(中间体124)制备

LCMS Rt=4.3分

30 $m/z (MNH)^+ = 500$

实施例155:

[4-({5-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基} 甲氧基)

-2-甲基苯氧基]乙酸

- 标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-
 5 呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸(实施例 2)相似的方法,用[4-(5-[2-
 氟-4-(三氟甲基)苯基]-3-甲基噻吩-2-基)甲氧基)-2-甲基苯氧基]
 乙酸乙酯(实施例 154)制备。

LCMS Rt=4.3 分

m/z (M-H)⁻=453

实施例 156:

- 10 [2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙氧基)苯
 氧基]乙酸乙酯

标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-
 3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例 1)相似的方法,用(4-
 羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体 7)和 1-{5-[4-(三氟甲基)苯
 基]噻吩-3-基}乙醇(实施例 126)制备。

- 15 LCMS Rt=4.2 分

m/z (MNH₄)⁺=482

实施例 157:

- [2-甲基-4-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙氧基)苯
 氧基]乙酸

- 20 标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-
 呋喃基)甲基)硫代]苯氧基]乙酸(实施例 2)相似的方法,用[2-甲基-
 4-(1-{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}乙氧基)苯氧基]乙酸乙
 酯(实施例 156)制备。

LCMS Rt=4.1 分

- 25 m/z (M-H)⁻=435

实施例 158:

- [2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)
 苯氧基]乙酸乙酯

- 30 标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-
 3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例 1)相似的方法,用(4-
 羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体 7)和苯基{5-[4-(三氟甲基)
 苯基]噻吩-3-基}甲醇(中间体 127)制备。

LCMS $R_t=4.3$ 分

m/z $(MNH_4)^+=544$

实施例 159:

5 [2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸

标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸(实施例 2)相似的方法,用[2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]乙酸乙酯(实施例 158)制备。

10 LCMS $R_t=4.3$ 分

m/z $(M-H)^-=497$

实施例 160:

2-甲基-2-[2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸乙酯

15 标题化合物按照与制备 {2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例 1)相似的方法,用 2-(4-羟基-2-甲基苯氧基)-2-甲基丙酸乙酯(中间体 10)和苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲醇(中间体 127)制备

LCMS $R_t=4.5$ 分

20 m/z $(MNH_4)^+=572$

实施例 161:

2-甲基-2-[2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸

25 标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸(实施例 2)相似的方法,用 2-甲基-2-[2-甲基-4-(苯基{5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-3-基}甲氧基)苯氧基]丙酸乙酯(实施例 160)制备。

LCMS $R_t=4.3$ 分

m/z $(M-H)^-=525$

30 实施例 162:

[2-甲基-4-(1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基]乙酸乙酯

标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯(实施例 1)相似的方法,用(4-羟基-2-甲基苯氧基)乙酸乙酯(中间体 7)和 1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙醇(中间体 130)制备

5 LCMS Rt=4.4 分

实施例 163:

[2-甲基-4-(1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基]乙酸

10 标题化合物按照与制备 2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸(实施例 2)相似的方法,用[2-甲基-4-(1-{3-甲基-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}乙氧基)苯氧基]乙酸乙酯(实施例 162)制备。

LCMS Rt=4.0 分

m/z (M-H)⁻=449

15 实施例 163-168 是按照与上述制备实施例 63 相似的方法,用中间体 133-138 分别制备的。

实施例 163:

[4-({3-[(异丙硫基)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基}甲氧基)-2-甲基苯氧基]乙酸乙酯

20 Rt=0.33 (氯仿)

实施例 164:

[2-甲基-4-[(5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-[(2,3,6-三甲基苯氧基)甲基]噻吩-2-基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

Rt=0.56 (氯仿)

25 实施例 165:

[4-[(3-[(2-异丙基-6-甲基嘧啶-4-基)氧]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-基)甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸乙酯

HPLC Rt=4.5 分

m/z MH⁺=631

30 实施例 166:

[2-甲基-4-[(2-[(喹啉-2-基硫代)甲基]-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基)甲基)硫代]苯氧基}乙酸乙酯

HPLC R_t =4.7 分

实施例 167:

{2-甲基-4-[({2-[((3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 硫代] 甲基)-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-咪唑基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸乙酯

5 HPLC R_t =4.4 分

实施例 168:

{4-[({2-[(4-(4-甲氧基苯基) 哌嗪-1-基] 甲基)-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-咪唑基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸乙酯

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.73 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.24 (d, 1H),
10 7.16 (dd, 1H), 6.85 (m, 4H), 6.69 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.61 (s, 2H),
4.25 (bs, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.28 (t, 3H)

实施例 169-174 是利用实施例 163-168 的乙酯水解制备

实施例 169:

{4-[({3-[(异丙硫基) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲氧基)-2-甲基苯氧基] 乙酸
15

HPLC R_t =4.4 分

m/z (M-H) $^-$ =509

实施例 170:

{2-甲基-4-[({5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-[(2,3,6-三甲基苯氧基) 甲基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
20

HPLC R_t =4.7 分

m/z (M-H) $^-$ =585

实施例 171:

{4-[({3-[((2-异丙基-6-甲基嘧啶-4-基) 氧] 甲基)-5-[4-(三氟甲基) 苯基] 噻吩-2-基} 甲基) 硫代]-2-甲基苯氧基} 乙酸
25

HPLC R_t =4.6 分

m/z (M-H) $^-$ =601

实施例 172:

{2-甲基-4-[({2-[(喹啉-2-基硫代) 甲基]-5-[4-(三氟甲基) 苯基]-3-咪唑基} 甲基) 硫代] 苯氧基} 乙酸
30

HPLC R_t =4.7 分

m/z (M-H) $^-$ =594

实施例 173:

{2-甲基-4-[(2-[(3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)硫代]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]苯氧基}乙酸

HPLC $R_t=4.3$ 分

5 $m/z (M-H)^-=610$

实施例 174:

{4-[(2-[(4-(4-甲氧基苯基)呋喃-1-基]甲基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]-3-呋喃基]甲基)硫代]-2-甲基苯氧基}乙酸

HPLC $R_t=3.6$ 分

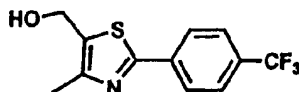
10 $m/z (MH)^+=625$

以下中间体和配体是为下述的结合与转染试验制备的:

(i) 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基]甲基)硫烷基]苯氧基}乙酸

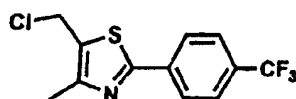
此化合物在下列的转染试验中用作 PPAR δ 参照物, 按以下方法制备:

15 中间体 1



在充分搅拌下向 $LiAlH_4$ (1.52g, 40 mmol) 在无水 THF (50 ml) 中的 0℃ 溶液慢慢加入 4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]噻唑-5-羧酸乙酯 (12.6g, 40 mmol) 在无水 THF (50 ml) 中的溶液。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 在 0℃ 下缓慢加水 (2 ml)、5N NaCl (2 ml) 和水 (6 ml) 使反应骤停。滤出沉淀, 用 EtOAc、MeOH、 CH_2Cl_2 和 THF 洗。蒸发后得到黄色固体, 将其自 MeOH-水中重结晶, 得到上述的中间体 1 (9.90g, 36 mmol, 90%), 为黄色固体, mp 120-122℃。

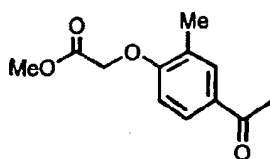
25 中间体 2



在搅拌和冷却 (0℃) 下, 将中间体 1 (8.2g, 30 mmol) 和三乙胺

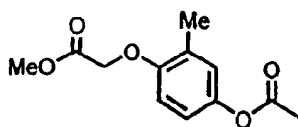
(6.07g, 8.36 ml, 60 mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (120 ml) 中的溶液慢慢加到 MeSO_2Cl (5.49g, 3.71 ml, 48 mmol) 中。2 小时后在 0°C 下加入更多的三乙胺 (6 mmol) 和 MeSO_2Cl (4.8 mmol)。又过 2 小时后, TLC (己烷: EtOAc , 1:1) 显示反应完全。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (120 ml) 稀释, 用 NaHCO_3 (饱和) (2×240 ml) 和水 (2×240 ml) 洗, 干燥, 过滤并蒸发, 得到中间体 2 (8.0g, 27 mmol, 90%), 为黄色固体。

中间体 3



将溴乙酸甲酯 (3.80g, 2.35 mL, 25.0 mmol)、4-羟基-3-甲基苯乙酮 (4.13g, 27.5 mmol) 和 Cs_2CO_3 (17.9g, 55 mmol) 在无水乙腈 (12.5 mL) 中的混合物于室温下搅拌过夜。将混合物过滤, 用乙腈洗, 蒸发溶剂。残留的浆状物重新溶于 EtOAc (400 mL) 中, 用 1N NaOH (3×400 mL) 和水 (2×400 mL) 洗, 干燥, 过滤, 蒸发, 得到纯的标题化合物 (5.50g, 24.7 mmol, 99%), 为白色固体。

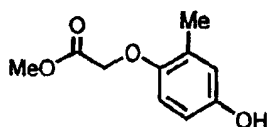
中间体 4



将中间体 3 (5.33g, 24 mmol)、 $m\text{CPBA}$ (7.25g, 42 mmol) 和 $p\text{-TsOH}$ (480 mg) 在无水二氯甲烷 (120 mL) 中的溶液回流 48 小时。反应混合物用二氯甲烷 (120 mL) 稀释, 依次用 KI 水溶液 (2×200 ml) 和 NaHSO_3 (2×200 ml) 洗, 干燥, 过滤和蒸发, 得到标题化合物 (5.0g, 21 mmol, 87%), 为浆状物。

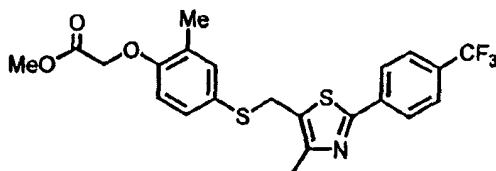
中间体 5

25



将中间体 4 (4.76g, 20 mmol) 在无水甲醇 (180 mL) 中的溶液用 0.5 N 的 NaOCH₃/MeOH 溶液 (40 mL, 20 mmol) 处理。室温下 1 小时后, 将该溶液用 1N HCl (20 mL) 中和。蒸除溶剂, 残余物分配在二氯甲烷 (300 mL) 和水 (300 mL) 中。分离有机溶液, 用水 (300 mL) 洗, 干燥, 过滤并蒸发, 得到标题化合物 (3.3g, 16.8 mmol, 84%), 为棕色固体。

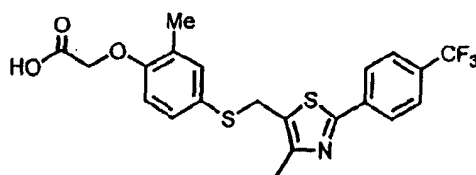
中间体 6



10

将中间体 2 和中间体 5 在无水乙腈 (5.0 mL) 中于室温下搅拌过夜进行偶合。反应混合物用 CH₂Cl₂ (50 mL) 和水 (50 mL) 稀释。分离有机相, 再用 1N NaOH (2×50 mL) 和水 (3×50 mL) 洗, 干燥, 过滤和蒸发, 得到最终产物 (87%), 为棕色固体。

15



2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基)甲基]硫烷基}苯氧基}乙酸

将中间体 6 按下述水解。取对应的酯 (1 mmol) 在 THF (10 mL) 中的溶液 (在某些情形加几滴 MeOH 以帮助溶解) 用 1N 的 LiOH 水溶液 (2 mL, 2 mmol) 处理并在室温下搅拌 16 小时 (若反应慢, 可升温至 50℃)。将溶液用 1N 盐酸 (2 mL, 2 mmol) 中和, 蒸发有机溶剂, 得到含不溶性产物的水溶液。如果不溶物是固体, 将其过滤并干燥, 得到最终产物。

如果不溶物是油, 将其用 EtOAc (30 ml) 萃取。分离出有机溶液, 用水 (2×30 ml) 洗, 干燥, 过滤并蒸发, 得到最终产物。

粗物质自 MeOH: 水中结晶, 得到标题化合物 (60%), 为黄色固体: mp 139-141°C。

- 5 $C_{12}H_{18}NO_3F_3S_2$ 的分析计算值: C, 55.62; H, 4.00; N, 3.09; S, 14.14。实验值: C, 55.52; H, 4.11; N, 3.13; S, 14.29。

(ii) 2-甲基-2-[4-[[[4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]噻唑-5-基羰基]氨基]甲基]苯氧基]丙酸

- 10 此化合物在下述的转染试验中用作 PPAR α 参照物, 按照以下方法制备。

中间体 A:

- 采用与 Stout, D.M., J. Med. Chem. 1983, 26 (6), 808-13 相同的步骤。向 4-甲氧基苄胺 (25g, 0.18 mmol, Aldrich) 加入 46% 的溴化氢水溶液 (106 ml, 0.9 mol, Aldrich)。将反应物回流过夜, 然后冷却至 0
15 °C, 用 KOH (固体) 慢慢中和至 pH 7。将反应混合物搅拌约 30 分, 然后滤出固体并干燥。将该固体重新溶于热甲醇中, 过滤, 将溶液冷却, 得到 19g (85%) 中间体 A。

1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.0 (bs, 1H), 7.2 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.50 (bs, 2H)

- 20 中间体 2:

- 将 2-氯乙酰乙酸乙酯 (35.3g, 29.7 mL, 0.21 mol) 和 4-(三氟甲基) 硫代苯甲酰胺 (44g, 0.21 mol) 在乙醇 (300 ml) 中的溶液回流过夜。冷却至室温后减压除去溶剂。最终产物 (中间体 2) 自最少量的甲醇中重结晶, 得到 40 g (59%) 最终产物, 为白色固体。 1H NMR (CDCl $_3$): δ
25 8.10 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 4.40 (q, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.4 (t, 3H)。

中间体 3:

- 向中间体 2 (1.84g, 5.8 mmol) 的 THF 溶液加入 1N LiOH (6 mL, 6 mmol), 将反应混合物在室温下搅拌。约 3 小时后, 反应混合物用 1N 盐酸中和, 用 3×100 mL EtOAc 萃取, 用 Na $_2$ SO $_4$ 干燥, 过滤, 减压除去
30 溶剂, 得到 1.5g (89%) 中间体 3, 为白色固体。 1H NMR (DMSO- d_6): δ 13.55 (bs, 1H), 8.25 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 2.75 (s, 3H)。

中间体 4:

向中间体 3 (1g, 7 mmol) 在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (1: 1) 的溶液加入 HOBt (565 mg, 4.2 mmol, Aldrich)、EDC (800 mg, 4.2 mmol, Aldrich) 和中间体 1 (860 mg, 7 mmol)。室温下搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 用水处理, 用 CH_2Cl_2 (3×100 ml) 萃取。将有机相合并, 用 1N 盐酸洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到混合物 (N-取代和 N,O-取代的)。将该混合物溶于 MeOH 中用 1N NaOH 处理。将反应混合物在 50℃ 搅拌 18 小时。减压除去溶剂, 溶于 CH_2Cl_2 中, 用水洗, 用 Na_2SO_4 干燥。蒸发溶剂, 残余物经层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) 得到 610 mg (47%) 中间体 4, 为白色固体。¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 6.70 (d, 2H), 4.35 (d, 2H), 2.6 (s, 3H)。

中间体 5:

2-甲基-2-[4-{[(4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]噻唑-5-基羰基)氨基]甲基}苯氧基]丙酸乙酯

向中间体 4 (710 mg, 1.81 mmol) 在 DMF (50 ml) 中的溶液依次加入 K_2CO_3 (275 mg, 1.99 mmol) 和 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (280 μL , 1.91 mmol, Aldrich), 将反应物热至 80℃。18 小时后, 将反应混合物冷至室温, 减压除去溶剂。残留物用水 (200 ml) 处理, 用 CH_2Cl_2 (3×50 ml) 萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压除去溶剂。残余物经层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 99/1) 得到 680 mg (77%) 中间体 5, 为透明油状物。

¹H NMR (CDCl_3) δ 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.05 (t, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.50 (s, 6H), 1.20 (t, 3H)

2-甲基-2-[4-{[(4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]噻唑-5-基羰基)氨基]甲基}苯氧基]丙酸

向中间体 5 (680 mg, 1.39 mmol) 的甲醇溶液加入 1N NaOH (1.6 mL, 1.6 mmol), 将反应物在 60℃ 搅拌。18 小时后冷却至室温, 蒸发溶剂。残余物用 1N 盐酸处理, 用 3×20 ml THF 萃取, 减压蒸除溶剂。得到 500 mg (75%) 标题化合物。将其自最少量的 CH_2Cl_2 和戊烷中以白色固体形式沉淀。熔点: 在 60-70℃ 之间改变形式; LC/MS (m/z): 477.22 (100%, AP-), 479.12 (100%, AP+); 分析值 $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 57.71 (57.73), H 4.56 (4.42), N 5.77 (5.85), S 6.15 (6.70)。

结合试验:

利用闪烁亲近测定法 (SPA) 试验化合物与 hPPAR γ 、hPPAR α 或 PPAR δ 结合的能力。PPAR 配体结合域 (LBD) 以 PolyHis 标记的融合蛋白的形式表达在大肠杆菌中并被纯化。然后将该 LBD 用生物素标记并固定在链霉抗生物素蛋白改性的闪烁亲近测定珠上。然后将珠与恒定数量的合适的放射性配体 [用于 PPAR- γ 的 ^3H -BRL 49653, 用于 hPPAR- α 的放射性标记的 2-(4-(2-(2,3-二氘-1-庚基-3-(2,4-二氟苯基)脲基)乙基)苯氧基)-2-甲基丁酸 (见 WO 00/08002) 和用于 PPAR- δ 的标记的 GW 2433 (关于此配体的合成及结构, 参见 Brown, P. J. 等, Chem. Biol. 1997, 4, 909-918)] 以及各种浓度的试验化合物一起培养, 平衡后用闪烁计数器测定与珠结合的放射性。由含 50 mM 相应的未标记的配体的对照孔测定出非特异性结合量, 从各个数据点减掉。对于所试验的各化合物, 以配体浓度对结合的放射性配体的 CPM 作图, 在假定为简单的竞争结合情况下, 通过对数据的非线性最小二次方拟合估算出表现 K_i 值。此试验的详情已在另文报道 (见, Blanchard, S. G. 等, Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain. *Anal. Biochem.* 1998, 257, 112-119)。

转染试验:

进行 CV-1 细胞内的短暂转染试验以筛选化合物在激活 PPAR 亚型能力方面的功能效价 (反式激活试验)。采用一个预先确定的嵌合受体体系以便对受体亚型在同一靶基因上的相对转录活性进行比较并防止内源性受体激活作用使结果的解释复杂化。例如参见 Lehmann, J. M.; Moore, L. B.; Smith-Oliver, T. A.; Wilkison, W. O.; Willson, T. M.; Kliewer, S. A., An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 12953-6。将鼠和人的 PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ 的配体结合域各自与酵母转录因子 GAL 4 DNA 结合域相融合。CV-1 细胞用各自 PPAR 嵌合体的表达载体及一种报道基因构建物短暂转染, 该构建物含有驱动分泌性胎盘碱性磷酸酶 (SPAP) 和 β -半乳糖苷酶表达的 GAL 4 DNA 结合位点的 5 个拷贝。16 小时后, 将培养基换成补加 10% 脱脂胎牛血清与适当浓度试验化合物的 DME 培养基。再过 24 小时后, 制备细胞提取物并测定碱性磷酸酶和 β -半乳糖苷酶活性。碱性

磷酸酶活性进行转染效率校正，采用 β -半乳糖苷酶活性作为内标（例如见，Kliewer, S. A. 等, Cell 83, 813-819 (1995)）。在 hPPAR- γ 试验中使用罗格列酮（BRL 49653）作为正对照。在 hPPAR- α 试验中正对照是 2-甲基-2-[4-{{(4-甲基-2-[4-三氟甲基苯基]噻唑-5-基羰基)氨基}甲基}苯氧基]丙酸。PPAR- δ 试验的正对照是 2-{2-甲基-4-[(4-甲基-2-{三氟甲基}苯基)-1,3-噻唑-5-基]甲基}硫烷基}苯氧基}乙酸。