



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101932576 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 200880104322. 3

A61K 31/44 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 09. 26

A61P 3/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/976, 064 2007. 09. 28 US

(56) 对比文件

US 2005070545 A1, 2005. 03. 31, 全文.

WO 2006134317 A1, 2006. 12. 21, 全文.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 02. 25

审查员 杨轶

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2008/062900 2008. 09. 26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/040410 EN 2009. 04. 02

(73) 专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 郭英信 G·M·科波拉

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 隋晓平

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006. 01)

C07D 413/14 (2006. 01)

A61K 31/42 (2006. 01)

A61K 31/4245 (2006. 01)

权利要求书3页 说明书81页

(54) 发明名称

作为 DGAT1 抑制剂的噁二唑 - 和噁唑 - 取代
的苯并咪唑 - 和吡啶 - 衍生物

(57) 摘要

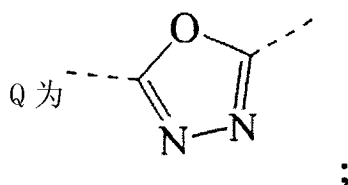
本发明提供噁二唑基取代的苯并咪唑 - 和吡
啶 - 衍生物, 这些化合物可以在动物、特别是人类
中治疗与 DGAT1 活性相关的疾病或病症。

1. 具有下列结构的化合物或其可药用盐：

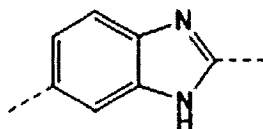
A-Q-B-C-D

其中：

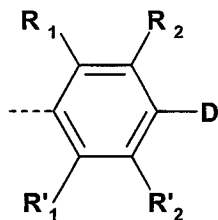
A 为取代的或未取代的苯基，其中所述取代基选自卤素、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷基和氰基；或者 A 为被苯基取代的氨基，所述苯基任选被卤素或 C₁₋₇ 烷氧基取代；



B 为下式的未取代的二价杂芳基：



C 为：



其中：

R₁ 选自氢、卤素、C₁₋₇ 烷基，

R'₁、R₂ 和 R'₂ 独立选自氢、卤素、C₁₋₇ 烷基，

D 为氢或 -L₂-E''，

L₂ 为 -(CH₂)_{n'}、-(CR₅R_{5'})_{p'}、-(CH₂)_{m'}、-

m'，n' 和 p' 彼此独立为选自 1-4 的整数，

E'' 为羧基，

R₅ 和 R_{5'} 彼此独立为氢或 C₁₋₇ 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其中二价基团 -L₂- 具有下列取向：-(CH₂)_{n'}-(CR₅R_{5'})_{p'}-(CH₂)_{m'}→E''，其中 n'，R₅，R_{5'}，p'，m' 和 E'' 与权利要求 1 中定义相同。

3. 权利要求 1 的化合物，该化合物选自：

6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑；

2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-m-甲苯基-[1,3,4] 噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑；

2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑；

2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑；

6-[5-(4-溴-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪

唑；

2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-p-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑；

2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑；

2-(2,6-二甲基-苯基)-6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑；

4-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-苄腈；

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸；

3-(4-{6-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸；

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸；

3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸；

3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸；

3-(3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸；

3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-o-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸；

3-(4-{6-[5-(2-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸；

3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸；

或其任何可药用盐。

4. 权利要求1的化合物,该化合物为3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸。

5. 药用组合物,该组合物包含权利要求1-4任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体或赋形剂。

6. 权利要求1-4任一项的化合物或其可药用盐在生产用于治疗DGAT1相关疾病的药物中的用途。

7. 权利要求1-4任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途:代谢性疾病;心血管病;肿瘤疾病或皮肤疾病。

8. 权利要求7的用途,其中所述代谢性疾病为肥胖、糖尿病、神经性厌食症、贪食症、恶

病质、综合征 X、胰岛素抗性、低血糖症、高血糖症、高尿酸血症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂血症、血脂异常、混合血脂异常、高甘油三酯血症、胰腺炎或非酒精性脂肪肝病。

9. 权利要求 7 的用途,其中所述心血管病为动脉粥样硬化、动脉硬化、急性心力衰竭、充血性心衰、冠心病、心肌病、心肌梗塞、心绞痛、高血压、低血压、中风、局部缺血、缺血再灌注损伤、动脉瘤、再狭窄或血管狭窄。

10. 权利要求 7 的用途,其中所述肿瘤疾病为实体瘤。

11. 权利要求 7 的用途,其中所述肿瘤疾病为皮肤癌、黑素瘤、淋巴瘤和内皮细胞癌,乳癌、肺癌、结直肠癌、胃癌、食道癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌或卵巢癌。

12. 权利要求 7 的用途,其中所述皮肤疾病为寻常性痤疮。

13. 权利要求 1-4 任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗糖耐量受损、II 型糖尿病或肥胖的药物中的用途。

14. 试剂套盒,该试剂套盒包含:(1) 包含治疗有效量的权利要求 1-4 任一项的化合物或其可药用盐的药用组合物,和(2) 包含治疗有效量的另一种治疗药物的药用组合物,所述另一种治疗药物选自:

- a) 抗糖尿病药物,
- b) 降血脂药物,
- c) 减肥药物,
- d) 抗高血压药物,
- e) 过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂。

15. 药用组合物,该组合物包含:

- i) 权利要求 1-4 任一项的化合物或其可药用盐,和
- ii) 至少一种选自下列的化合物:
 - a) 抗糖尿病药物,
 - b) 降血脂药物,
 - c) 减肥药物,
 - d) 抗高血压药物,
 - e) 过氧化物酶体增殖物激活受体激动剂。

作为 DGAT1 抑制剂的噁二唑-和噁唑-取代的苯并咪唑-和 吡啶-衍生物

[0001] 肥胖可以被认为是能量平衡疾病,当能量摄入超过能量输出从而使得大部分过量的卡路里转化为甘油三酯并储存在脂肪组织中时就出现了肥胖。目前已被批准用于治疗肥胖的药物主要是通过抑制食欲或者干扰脂类在小肠的吸收而减少能量摄入从而试图恢复能量平衡。因为世界范围内肥胖人群的快速增加而目前缺乏有效的药物治疗方法,所以需要新的肥胖药物疗法。

[0002] 一种潜在的治疗策略包括抑制甘油三酯的合成。尽管甘油三酯是正常生理机能所必须的,但是过量的甘油三酯积聚能导致肥胖,特别是当它在非脂肪组织中出现时,过量甘油三酯与胰岛素抗性有关。DGAT 是能够催化三酰甘油生物合成中最后步骤的酶。DGAT 能够催化 1,2-二酰基甘油与脂肪酰基-CoA 的偶合反应,产生 Co 酶 A 和三酰甘油。已经鉴定了具有 DGAT 活性的两种酶:DGAT1(酰基 coA-二酰基甘油酰基转移酶 1,参见 Cases 等,Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023,1998) 和 DGAT2(酰基 coA-二酰基甘油酰基转移酶 2,参见 Cases 等,J. Biol. Chem. 276:38870-38876,2001)。DGAT1 和 DGAT2 并不具有显著的蛋白序列同源性。更重要的是, DGAT1 敲除小鼠能够避免高脂肪饮食诱导的体重增加和胰岛素抗性 (Smith 等,Nature Genetics 25:87-90,2000)。DGAT1 敲除小鼠的表型显示 DGAT1 抑制剂可以用于治疗肥胖和与肥胖相关的并发症。

[0003] 本发明提供了可以用于在动物、特别是人类中治疗或预防与 DGAT 活性(特别是 DGAT1 活性)有关的疾病或病症的化合物。

[0004] 具有下列结构的化合物及其可药用盐和前药:

[0005] A-Q-B-C-D

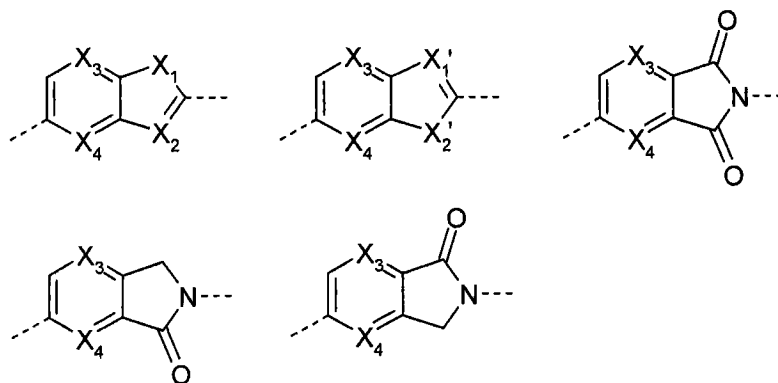
[0006] 其中:

[0007] A 为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的环烷基、任选取代的氨基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或取代的或未取代的杂环基;

[0008] Q 为二价或三价环烷基、芳基、杂环或杂芳基;

[0009] B 为取代的或未取代的二价杂芳基,它选自下列基团:

[0010]



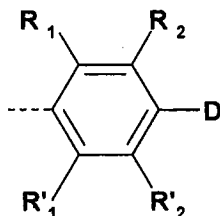
[0011] 其中:

[0012] X_1 和 X_2' 独立选自 O、NH、NR₉ 或 S, 其中 R₉ 选自低级烷基、低级烷基氨基、低级烷氧基烷基、低级羟基烷基,

[0013] X_1' 、 X_2 、 X_3 和 X_4 独立选自 N 或 CH;

[0014] C 为

[0015]



[0016] 其中:

[0017] R₁ 选自氢、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂,

[0018] R'₁、R₂ 和 R'₂ 独立选自氢、卤素、三氟甲基、芳基氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂,

[0019] 或者

[0020] C 也可以为取代的或未取代的双环芳基或杂芳基;

[0021] D 选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、-O-L₂-E、-S-L₂-E'、-C(O)-O-L₂-E、-L₂-E'' 和 -NR₆-L₂-E',

[0022] L₂ 为 -(CH₂)_n、-(CR₅R₅')_p、-(CH₂)_m、-

[0023] E 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、-SO₂-OH、氨磺酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、-C(O)-O-R-PRO、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基, 并且当 n' + m' + p' 为 0 时, E 不为磺酰基氧基或磺酰氨基,

[0024] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基、-SO₂-OH、氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯、磺酰基氧基、-C(O)-O-R-PRO、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基, 并且当 n' + m' + p' 为 0 时, E' 不为氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯或磺酰基氧基,

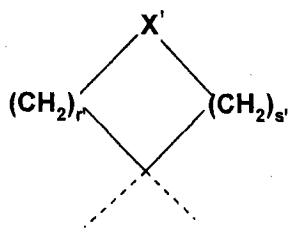
[0025] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、-SO₂-OH、磺酰基氨基甲酰基、-C(O)-O-R-PRO、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基,

[0026] m'、n' 和 p' 彼此独立为选自 0-4 的整数,

[0027] m' + n' + p' 为 0-12, 优选 0、1、2、3 或 4,

[0028] R₅ 和 R₅' 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基, 或者 R₅ 和 R₅' 一起结合形成下式的螺基团:

[0029]



[0030] 其中：

[0031] X' 为 NR_x 、O、S 或 CR_x 、 R_x ，

[0032] r' 和 s' 彼此独立为 0 或 1-3 的整数，

[0033] R_x 为氢或低级烷基

[0034] R_x 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基，

[0035] R_x 为氢或低级烷基；或

[0036] 其立体异构体、对映异构体或互变异构体，其可药用盐或前药。

[0037] 除非另外说明，在上面结构式中提供的化合物应当包括其所有的可药用盐、前药、立体异构体、结晶形式或多晶型。

[0038] 本发明也提供了药用组合物，该药用组合物包含如上文所定义的化合物和可药用载体或赋形剂。

[0039] 本发明也提供了在动物、特别是人类中治疗或预防与 DGAT 活性（优选 DGAT1 活性）有关的疾病或病症的方法。优选所述疾病选自下列疾病：代谢性疾病，例如肥胖、糖尿病、神经性厌食症、贪食症、恶病质、综合征 X、胰岛素抗性、低血糖症、高血糖症、高尿酸血症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂血症、血脂异常、混合血脂异常、高甘油三酯血症和非酒精性脂肪肝病；心血管病，例如动脉粥样硬化、动脉硬化、急性心力衰竭、充血性心衰、冠心病、心肌病、心肌梗塞、心绞痛、高血压、低血压、中风、局部缺血、缺血再灌注损伤、动脉瘤、再狭窄和血管狭窄；肿瘤疾病，例如实体瘤、皮肤癌、黑素瘤、淋巴瘤和内皮细胞癌，例如乳癌、肺癌、肠癌、胃癌、其它胃肠道癌（例如食道癌和胰腺癌）、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌和卵巢癌；皮肤疾病，例如寻常性痤疮。另一方面，本发明提供了使用本发明化合物或组合物作为食欲抑制剂的方法。

[0040] 本发明也提供了上述化合物的用途。

[0041] 上面所列出的 DGAT 或 DGAT1 相关疾病或病症的预防治疗包括给予需要个体治疗有效量的本发明中所述化合物。所述治疗也包括与其它治疗药物的联合给药。

[0042] 下面列出了用于描述本发明化合物的各个术语的定义。这些定义用于全部本说明书中使用的术语，除非它们在特殊情况下另外具体限定或者作为较大基团的一部分限定，例如，某些基团的连接点限定在该基团的特定原子上。

[0043] 一般而言，当烷基是指作为结构的一部分时，也应当包括任选取代的烷基。

[0044] 术语“取代的或未取代的烷基”是指具有 1-20 个碳原子（优选 1-10 个碳原子）并含有 0-3 个取代基的直链或支链烃基。典型的未取代的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等。取代的烷基包括但不限于被一或多个下列基团取代的烷基：卤素、羟基、烷酰基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氧基、烷酰基氧基、巯基、烷硫基、烷基硫羰基 (alkylthiono)、烷基磺酰基、氨磺酰基、磺酰氨基、氨基甲酰基、氰基、羧基、酰基、芳基、链烯基、炔基、芳烷基、芳烷酰基、

芳烷硫基、芳基磺酰基、芳硫基、芳酰基、芳酰基氧基、芳基氧基羰基、芳烷氧基、胍基、任选取代的氨基、杂环基。

[0045] 术语“低级烷基”是指具有 1-7 个碳原子（优选 2-4 个碳原子）的如上所定义的烷基。

[0046] 术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0047] 术语“链烯基”是指具有至少 2 个碳原子并在连接点上还含有碳碳双键的任何上述烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

[0048] 术语“炔基”是指具有至少 2 个碳原子并在连接点上还含有碳碳三键的任何上述烷基。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

[0049] 术语“亚烷基”是指通过单键连接的 4-6 个碳原子的直链桥链，例如 $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 为 4-6，它可以在中间插入一或多个选自 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR 的杂原子，其中 R 可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳烷基、杂芳烷基、酰基、氨基甲酰基、磺酰基、烷氧基羰基、芳基氧基羰基或芳烷氧基羰基等；亚烷基可以另外被一或多个选自下列的取代基取代：任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、氧代、卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧基羰基等。

[0050] 术语“环烷基”是指任选取代的 3-12 个碳原子的单环、双环或三环烃基，它们每一个都可以含有一或多个碳碳双键，或者环烷基可以被一或多个取代基取代：例如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨基甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷硫基、氰基、羧基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、杂环基等。

[0051] 术语“甲酰胺”是指 $-C(O)-NHR_{\square}$ ，其中 $R_{\square}$ 选自氢、C₁-C₈ 烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基，优选甲酰胺为 $-C(O)-NH_2$ 。

[0052] 典型的单环烃基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等。

[0053] 典型的双环烃基包括冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、双环 [2.1.1] 己基、双环 [2.2.1] 庚基、双环 [2.2.1] 庚烯基、6,6-二甲基双环 [3.1.1] 庚基、2,6,6-三甲基双环 [3.1.1] 庚基、双环 [2.2.2] 辛基等。

[0054] 典型的三环烃基包括金刚烷基等。

[0055] 术语“烷氧基”是指烷基 -O-。

[0056] 术语“烷酰基”是指烷基 -C(O)-。

[0057] 术语“环烷酰基”是指环烷基 -C(O)-。

[0058] 术语“烷酰基氧基”是指烷基 -C(O)-O-。

[0059] 术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别是指烷基 -NH- 和 (烷基)₂N-。

[0060] 术语“烷酰基氨基”是指烷基 -C(O)-NH-。

[0061] 术语“烷硫基”是指烷基 -S-。

[0062] 术语“烷基硫羰基”是指烷基 -S(O)-。

[0063] 术语“烷基磺酰基”是指烷基 -S(O)₂-。

[0064] 术语“烷氧基羰基”是指烷基 -O-C(O)-。

[0065] 术语“烷氧基羰基氧基”是指烷基 -O-C(O)-O-。

[0066] 术语“氨基甲酰基”是指 H₂NC(O)-、烷基 -NHC(O)-、(烷基)₂NC(O)-、芳基 -NHC(O)-、烷基 (芳基) -NC(O)-、杂芳基 -NHC(O)-、烷基 (杂芳基) -NC(O)-、芳烷基 -NHC(O)-、烷基

(芳烷基)-NC(O)-、杂环基-NHC(O)-、环烷基-NHC(O)-等。

[0067] 术语“氨磺酰基”是指 $\text{H}_2\text{NS(O)}_2$ -、烷基-NHS(O) $_2$ -、(烷基) $_2\text{NS(O)}_2$ -、芳基-NHS(O) $_2$ -、烷基(芳基)-NS(O) $_2$ -、(芳基) $_2\text{NS(O)}_2$ -、杂芳基-NHS(O) $_2$ -、芳烷基-NHS(O) $_2$ -、杂芳烷基-NHS(O) $_2$ -等。

[0068] 术语“磺酰基氨基甲酰基”是指磺酰基-NHC(O)-或 $\text{HO-SO}_2\text{-NHC(O)-}$ 。

[0069] 术语“磺酰氨基”是指烷基-S(O) $_2$ -NH-、芳基-S(O) $_2$ -NH-、芳烷基-S(O) $_2$ -NH-、杂芳基-S(O) $_2$ -NH-、杂芳烷基-S(O) $_2$ -NH-、烷基-S(O) $_2$ -N(烷基)-、芳基-S(O) $_2$ -N(烷基)-、芳烷基-S(O) $_2$ -N(烷基)-、杂芳基-S(O) $_2$ -N(烷基)-、杂芳烷基-S(O) $_2$ -N(烷基)-等。

[0070] 术语“磺酰基”是指烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基、环烷基磺酰基等。

[0071] 术语“磺酸盐”或“磺酰基氧基”是指烷基-S(O) $_2$ -O-、芳基-S(O) $_2$ -O-、芳烷基-S(O) $_2$ -O-、杂芳基-S(O) $_2$ -O-、杂芳烷基-S(O) $_2$ -O-等。

[0072] 术语“任选取代的氨基”是指伯氨基或仲氨基,它可以任选被下列取代基取代:例如烷基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、酰基、磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂芳基氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂芳烷氧基羰基、氨基甲酰基等。

[0073] 术语“芳基”是指在环位上具有6-14个或6-12个碳原子的单环或双环芳族烃基,例如苯基、联苯基、萘基、蒽基和四氢萘基,它们每一个可以任选被1-4个下列取代基取代:例如任选取代的烷基、三氟甲基、任选取代的环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰基氧基、烷酰基、任选取代的苯基、任选取代的芳基氧基、任选取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、任选取代的杂环基等。

[0074] 术语“单环芳基”是指如芳基项下所述的任选取代的苯基。

[0075] 术语“芳烷基”是指通过烷基直接结合的芳基,例如苄基。

[0076] 术语“芳烷酰基”是指芳烷基-C(O)-。

[0077] 术语“芳烷硫基”是指芳烷基-S-。

[0078] 术语“芳烷氧基”是指通过烷氧基直接结合的芳基。

[0079] 术语“芳基磺酰基”是指芳基-S(O) $_2$ -。

[0080] 术语“芳硫基”是指芳基-S-。

[0081] 术语“芳酰基”是指芳基-C(O)-。

[0082] 术语“芳酰基氧基”是指芳基-C(O)-O-。

[0083] 术语“芳酰基氨基”是指芳基-C(O)-NH-。

[0084] 术语“芳基氧基羰基”是指芳基-O-C(O)-。

[0085] 术语“环烷氧基羰基”是指环烷基-O-C(O)-。

[0086] 术语“杂环基氧基羰基”是指杂环基-O-C(O)-。

[0087] 术语“杂环基”或“杂环”是指任选取代的、完全饱和的或不饱和的芳族或非芳族环状基团,例如,它可以是4-7元单环、7-12元双环或10-15元三环环系,它可以在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。含有杂原子的杂环基团的每一个环均可以含有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中氮和硫杂原子也可以任选被氧化。杂环基团可以在杂原子或碳原子连接。

[0088] 典型的单环杂环基团包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基 (oxopyrrolodiny)、2-氧代氮杂茛菪基、氮杂茛菪基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基 (thiamorpholiny)、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基等。

[0089] 典型的双环杂环基团包括吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、中氮茛菪基、苯并呋喃基、色酮基 (chromonyl)、香豆素基 (coumariny)、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基 (例如呋喃并 [2,3-c] 吡啶基、呋喃并 [3,2-b]-吡啶基) 或呋喃并 [2,3-b] 吡啶基)、二氢异吲哚、1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢噻唑啉基 (例如 3,4-二氢-4-氧代-噻唑啉基)、2,3-二氮杂萘基等。

[0090] 典型的三环杂环基团包括呋唑基、二苯并氮杂茛菪基、二噻吩并氮杂茛菪基、苯并吲哚基、邻二氮杂菲基、吡啶基、菲啶基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、咕吨基、呋啉基等。

[0091] 术语“杂环基”包括取代的杂环基团。取代的杂环基团是指被 1、2 或 3 个取代基取代的杂环基团。典型的取代基包括但不限于下列基团：任选取代的烷基，包括三氟甲基；羟基（或被保护的羟基）；卤代（卤素），例如 Cl、F、Br；氧代，即 = O；任选取代的氨基；烷氧基；环烷基；羧基；杂环氧基；烷氧基羰基，例如未取代的低级烷氧基羰基；巯基；硝基；氰基；氨基磺酰基；烷酰基氧基；芳酰基氧基；芳硫基；芳基氧基；烷硫基；甲酰基；氨基甲酰基；芳烷基；或任选被下列基团取代的芳基：烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素。

[0092] 术语“杂环氧基”是指通过氧桥结合的杂环基团。

[0093] 术语“饱和的或不饱和的杂环烷基”或“杂环烷基”是指如上所述的非芳族杂环或杂环基基团。

[0094] 术语“杂芳基”是指芳族杂环，例如单环或双环芳基，例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、四唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡啶基 N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等，任选被下列基团取代：例如低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、甲氧基或卤素。

[0095] 术语“杂芳基磺酰基”是指杂芳基 $-S(O)_2-$ 。

[0096] 术语“膦酸”是指 $-P(O_2)-OH$ 。

[0097] 术语“膦酸酯”是指 $-P(O_2)-R$ ，其中 R 选自 C_1-C_8 烷基、环烷基、取代的或未取代的芳基（优选取代的或未取代的苯基）、取代的或未取代的杂环基或羧酸酯基。优选苯基 R 为未取代的或被卤素取代或低级烷基取代（例如 4-Me-苯基-）。

[0098] 术语“杂芳酰基”是指杂芳基 $-C(O)-$ 。术语“杂芳酰基氨基”是指杂芳基 $-C(O)NH-$ 。术语“杂芳烷基”是指通过烷基结合的杂芳基。术语“杂芳烷酰基”是指杂芳烷基 $-C(O)-$ 。

术语“杂环酰基”是指杂环基 $-C(O)-$ 。术语“杂芳烷酰基氨基”是指杂芳烷基 $-C(O)NH-$ 。

[0099] 术语“酰基”是指烷酰基、环烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、杂环烷基等。术语“酰基氨基”是指烷酰基氨基、芳酰基氨基、杂芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、杂芳烷酰基氨基等。

[0100] 术语“二价”是指与至少两个基团连接并任选具有其它取代基的基团。作为实例，在本发明的范围内，表述“取代的或未取代的二价苯基基团”被认为相当于表述“取代的或未取代的亚苯基基团”。

[0101] 对于羧基衍生物 $-C(O)-O-R-PRO$ 而言，术语“ $R-PRO$ ”是指一般酯衍生物，它可以作为前药。本发明任何化合物的前药衍生物为所述化合物的衍生物，它在给药后可以在体内通过化学或生理学方法释放母体化合物，例如在生理学 pH 条件下或者通过酶的作用，前药可以转化为母体化合物。优选本领域中常规使用的在生理学条件下可通过溶剂分解转化为母体羧酸的可药用的酯衍生物，例如，低级烷基酯类、环烷基酯类、低级链烯基酯类、苄基酯类、单-或二-取代的低级烷基酯类（例如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯类）、 α -(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯类（例如新戊酰基氧基甲酯等）。

[0102] 本发明提供了具有下列结构的化合物及其可药用盐和前药：

[0103] A-Q-B-C-D

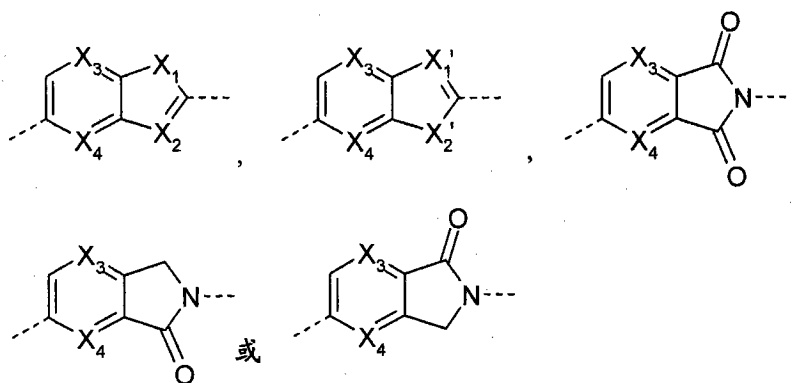
[0104] 其中：

[0105] A 为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的环烷基、任选取代的氨基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或取代的或未取代的杂环基；

[0106] Q 为二价或三价环烷基、芳基、杂环或杂芳基；

[0107] B 为取代的或未取代的二价杂芳基，它选自下列基团：

[0108]



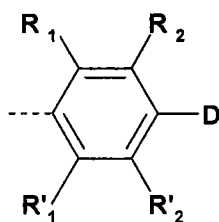
[0109] 其中：

[0110] X_1 和 X_2 独立选自 O、NH、NR₉ 或 S，其中 R₉ 选自低级烷基、低级烷基氨基、低级烷氧基烷基、低级羟基烷基，

[0111] X_1' 、 X_2 、 X_3 和 X_4 独立选自 N 或 CH；

[0112] C 为

[0113]



[0114] 其中

[0115] R_1 选自氢、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ，

[0116] R'_1 、 R'_2 和 R'_2 独立选自氢、卤素、三氟甲基、芳基氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ，

[0117] 或者

[0118] C 也可以是取代的或未取代的双环芳基或杂芳基；

[0119] D 选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、 $-O-L_2-E$ 、 $-S-L_2-E'$ 、 $-C(O)-O-L_2-E$ 、 $-L_2-E''$ 和 $-NR_6-L_2-E'$ ，

[0120] L_2 为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CR_5R_{5'})_p-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-$ ，

[0121] E 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，并且当 $n' + m' + p'$ 为 0 时， E 不为磺酰基氧基或磺酰氨基，

[0122] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯、磺酰基氧基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，并且当 $n' + m' + p'$ 为 0 时， E' 不为氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯或磺酰基氧基，

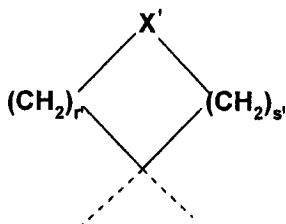
[0123] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-SO_2-OH$ 、磺酰基氨基甲酰基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0124] m' 、 n' 和 p' 彼此独立为选自 0-4 的整数，

[0125] $m' + n' + p'$ 为 0-12，优选 0、1、2、3 或 4，

[0126] R_5 和 $R_{5'}$ 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基，或者 R_5 和 $R_{5'}$ 一起结合形成下式的螺基团：

[0127]



[0128] 其中：

[0129] $-X'$ 为 NR_x 、 O 、 S 或 $CR_xR_{x'}$ ，

[0130] $-r'$ 和 s' 彼此独立为 0 或 1-3 的整数,

[0131] $-R_x$ 为氢或低级烷基,

[0132] $-R_x$ 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基,

[0133] $-R_x$ 为氢或低级烷基;或

[0134] 其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐或前药。

[0135] 在另一个实施方案中,本发明提供了具有下列结构的化合物:

[0136] A-Q-B-C-D

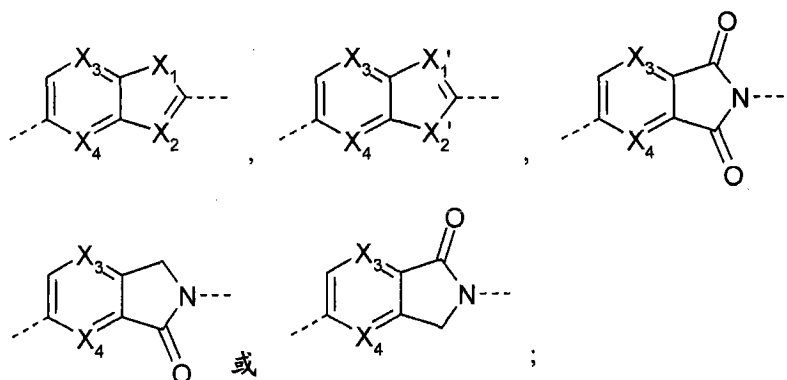
[0137] 其中:

[0138] A 为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的环烷基、任选取代的氨基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基或取代的或未取代的杂环基;

[0139] Q 为二价或三价五元杂环或杂芳基;

[0140] B 为取代的或未取代的二价杂芳基,它选自下列基团:

[0141]



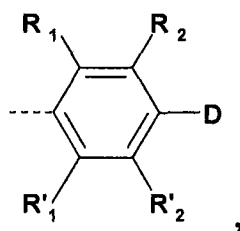
[0142] 其中

[0143] X_1 和 X_2' 独立选自 O、NH、NR₉ 或 S, 其中 R₉ 选自低级烷基、低级烷基氨基、低级烷氧基烷基、低级羟基烷基,

[0144] X_1', X_2, X_3 和 X_4 独立选自 N 或 CH,

[0145] C 为

[0146]



[0147] 其中:

[0148] R₁ 选自氢、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂,

[0149] R'₁、R₂ 和 R'₂ 独立选自氢、卤素、三氟甲基、芳基氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO₂, 或者

[0150] C 也可以是取代的或未取代的双环芳基或杂芳基;

[0151] D选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、 $-O-L_2-E$ 、 $-S-L_2-E'$ 、 $-C(O)-O-L_2-E$ 、 $-L_2-E''$ 和 $-NR_6-L_2-E'$,

[0152] L_2 为 $-(CH_2)_n$ 、 $-(CR_5R_{5'})_p$ 、 $-(CH_2)_m$ 、 $-$,

[0153] E为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基,并且当 $n'+m'+p'$ 为0时,E不为磺酰基氧基或磺酰氨基,

[0154] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯、磺酰基氧基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基,并且当 $n'+m'+p'$ 为0时, E' 不为氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯或磺酰基氧基,

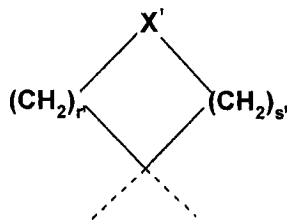
[0155] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-SO_2-OH$ 、磺酰基氨基甲酰基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基,

[0156] m' 、 n' 和 p' 彼此独立为选自0-4的整数,

[0157] $m'+n'+p'$ 为0-12,

[0158] R_5 和 $R_{5'}$ 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基,或者 R_5 和 $R_{5'}$ 一起结合形成下式的螺基团:

[0159]



[0160] 其中:

[0161] X' 为 NR_x 、O、S或 $CR_xR_{x''}$,

[0162] r' 和 s' 彼此独立为0或1-3的整数,

[0163] R_x 为氢或低级烷基,

[0164] $R_{x'}$ 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基,

[0165] $R_{x''}$ 为氢或低级烷基;或者

[0166] 其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐或前药。

[0167] 除非另外说明,上面结构式中提供的化合物应当包括其所有可药用盐、前药、立体异构体、结晶形式或多晶型。

[0168] 在优选的实施方案中,A部分选自下列基团: C_{1-4} 烷基、取代的或未取代的 C_6 单环芳基、取代的或未取代的6-元单环杂芳基、取代的或未取代的9或10-元双环芳基、取代的或未取代的联苯基、取代的或未取代的5或6-元单环杂环基、任选取代的氨基或9或10-元双环杂环基。

[0169] 当 A 部分为取代的或未取代的烷基时,在第一个优选的实施方案中,它为低级烷基。

[0170] 当 A 部分为取代的或未取代的烷氧基时,在第一个优选的实施方案中,它为低级烷氧基。

[0171] 当 A 部分为取代的或未取代的环烷基时,在第一个优选的实施方案中,它为取代的或未取代的 5 或 6- 元单环环烷基或取代的或未取代的金刚烷基。

[0172] 在优选的实施方案中, A 部分选自:取代的或未取代的芳基(优选苯基或萘基)和取代的或未取代的单环或双环杂环基。A 部分的优选的取代基为卤素、烷基、苯基、环烷基、氰基、三氟甲基、烷氧基、羟基、任选取代的氨基、酰基、烷酰基氧基、芳基氧基、烷硫基、芳硫基、氧代、硝基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基和杂环基。更优选 A 部分的取代基选自卤素、未取代的或取代的低级烷基、烷酰基、-C(O)-NH 烷基、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH 苯基、环烷基、氰基、氧代、三氟甲基、未取代的或取代的低级烷氧基、未取代的或取代的苯基、未取代的或取代的苯氧基、芳基氧基、羟基、未取代的或取代的 5- 元单环杂芳基、5 或 6- 元单环杂环酰基、氨基甲酰基、任选取代的氨基。

[0173] 当 A 部分为取代的或未取代的芳基时,在第一个优选的实施方案中,它为取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的萘基或取代的或未取代的联苯基。

[0174] A 部分的其它取代基彼此独立选自:氢;任选取代的烷基;羟基(或被保护的羟基);卤代(卤素),例如 Cl、F、Br;氧代,即=O;任选取代的氨基;烷氧基;环烷基;羧基;杂环氧基;烷氧基羰基,例如未取代的低级烷氧基羰基;硫基;硝基;氰基;氨基磺酰基;烷酰基氧基;芳酰基氧基;芳硫基;芳基氧基;烷硫基;甲酰基;氨基甲酰基;芳烷基;或任选被下列基团取代的芳基:烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素、三氟甲基、酰基、烷酰基、硫基、烷硫基、芳硫基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、杂环基等。

[0175] 当 A 部分为单环杂环基时,在第一个优选的实施方案中,它为取代的或未取代的 5 或 6- 元单环杂芳基。

[0176] 当 A 部分为单环杂芳基时,它优选为取代的或未取代的咪唑、吡唑、三唑、噻唑、吡啶、吡啶 N- 氧化物、哒嗪、嘧啶、三嗪或吡嗪基团。

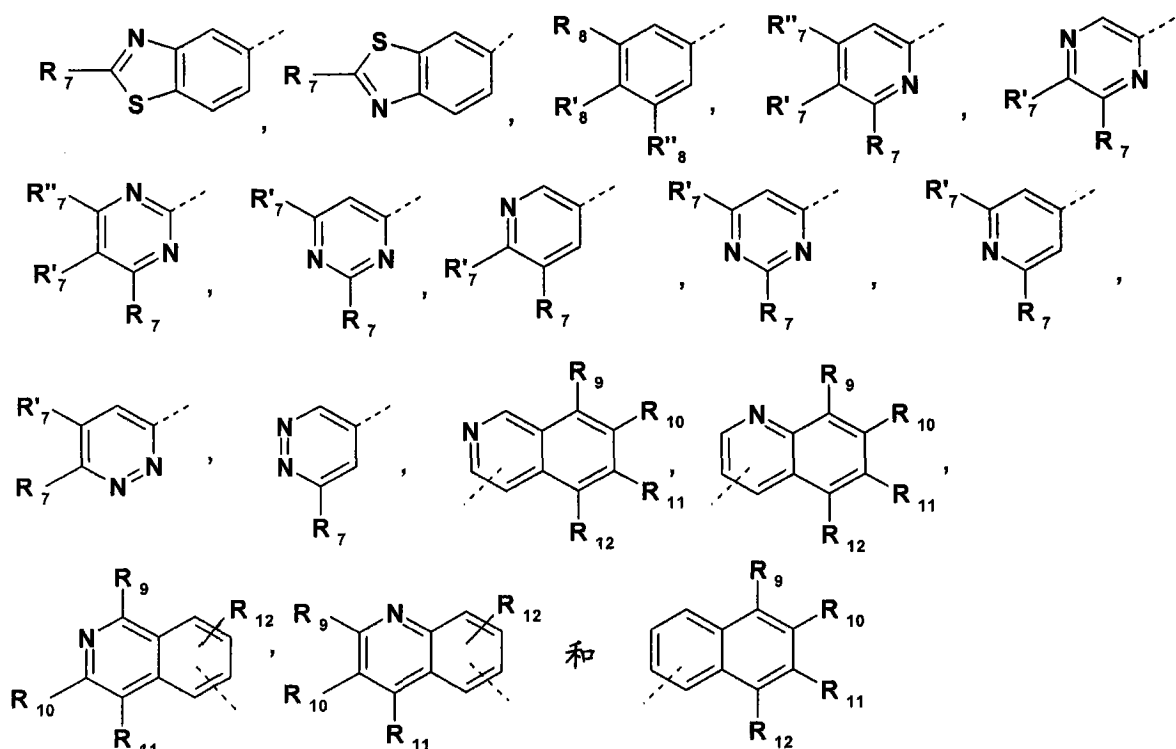
[0177] 当 A 部分为 6- 元单环杂芳基时,它优选为取代的或未取代的吡啶、嘧啶、哒嗪、吡啶 N- 氧化物或吡嗪基团。

[0178] 当 A 部分为双环杂环基时,它优选为取代的或未取代的 9 或 10- 元双环杂环基,优选选自取代的或未取代的苯并咪唑、苯并吡咯、苯并噁唑、苯并噻唑、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶、咪唑并吡啶、吲哚、喹啉、异喹啉、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、噌啉、喹唑啉、香豆素、喹喔啉或酞嗪基团。更优选双环杂环基选自取代的或未取代的苯并咪唑、苯并噁唑、喹啉、异喹啉、苯并噻唑、噁唑并吡啶、噻唑并吡啶或咪唑并吡啶基团。

[0179] 在另一个优选的实施方案中, A 部分为取代的或未取代的苯基。

[0180] 在优选的实施方案中, A 部分为取代的或未取代的芳基或为取代的或未取代的单环或双环杂环基,它选自下列基团:

[0181]



[0182] 其中：

[0183] R₇、R'₇ 和 R''₇ 独立选自氢；任选取代的烷基；羟基（或被保护的羟基）；卤代（卤素），例如 Cl、F、Br；氧代，即 = O；任选取代的氨基；烷氧基；环烷基；羧基；杂环氧基；烷氧基羰基，例如未取代的低级烷氧基羰基；巯基；硝基；氰基；氨基磺酰基；烷酰基氧基；芳酰基氧基；芳硫基；任选取代的芳基氧基；烷硫基；甲酰基；氨基甲酰基；任选取代的芳烷基；任选取代的苯基或任选取代的芳基，例如任选被下列基团取代：烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素，优选只有 1 个或 2 个取代基 R₇、R'₇ 和 R''₇ 不为氢，

[0184] 并且

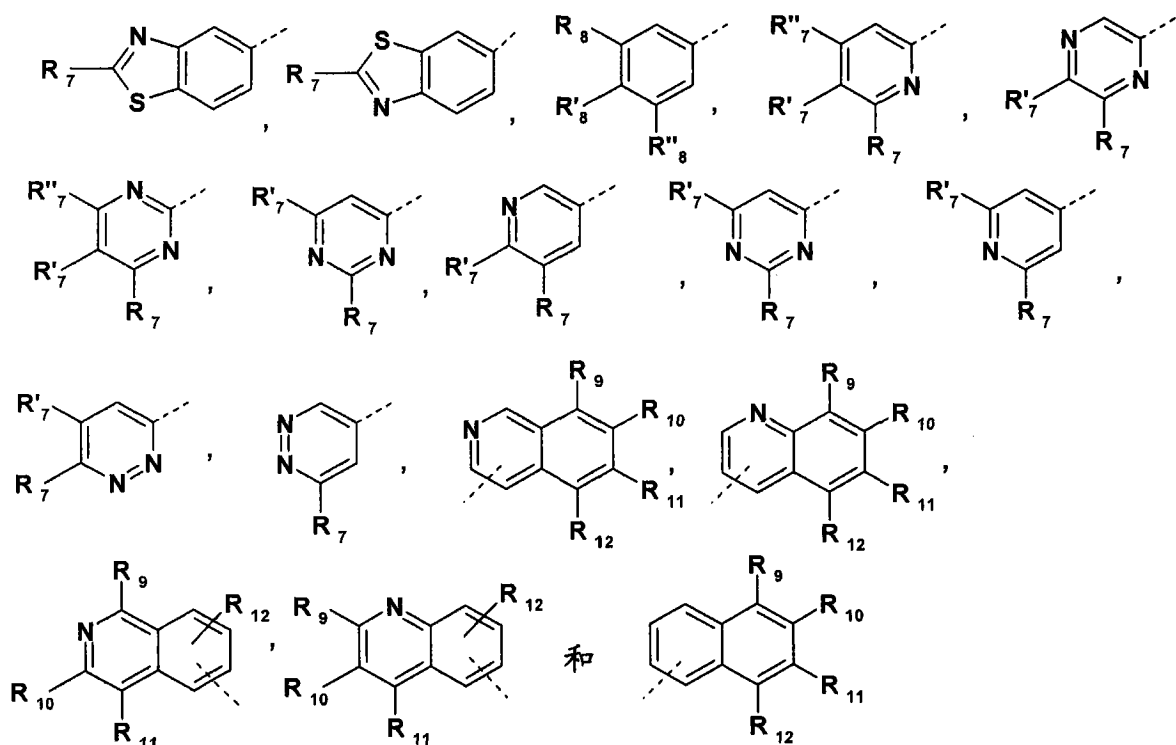
[0185] R₈、R'₈ 和 R''₈ 独立选自氢、任选取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰基氧基、烷酰基、任选取代的苯基、任选取代的芳基氧基、任选取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、任选取代的杂环基等，例如优选 5- 元单环杂芳基，并且优选只有 1 个或 2 个取代基 R₈、R'₈ 和 R''₈ 不为氢，

[0186] 并且

[0187] R₉、R₁₀、R₁₁ 和 R₁₂ 独立选自氢、任选取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰基氧基、烷酰基、任选取代的苯基、任选取代的芳基氧基、任选取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、任选取代的杂环基等，例如优选 5- 元单环杂芳基。

[0188] 在优选的实施方案中，A 部分为取代的或未取代的芳基或为取代的或未取代的单环或双环杂环基，它选自下列基团：

[0189]



[0190] 其中：

[0191] R_7 、 R'_7 和 R''_7 独立选自氢、卤素、任选取代的低级烷基、三氟甲基，优选只有 1 个或 2 个取代基 R_7 、 R'_7 和 R''_7 不为氢，并且

[0192] R_8 、 R'_8 和 R''_8 独立选自氢、任选取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤素、羟基、任选取代的烷氧基、酰基、烷酰基、任选取代的苯基氧基、任选取代的芳基氧基、任选取代的苯基、氰基、氨基甲酰基，优选只有 1 个或 2 个取代基 R_8 、 R'_8 和 R''_8 不为氢，并且

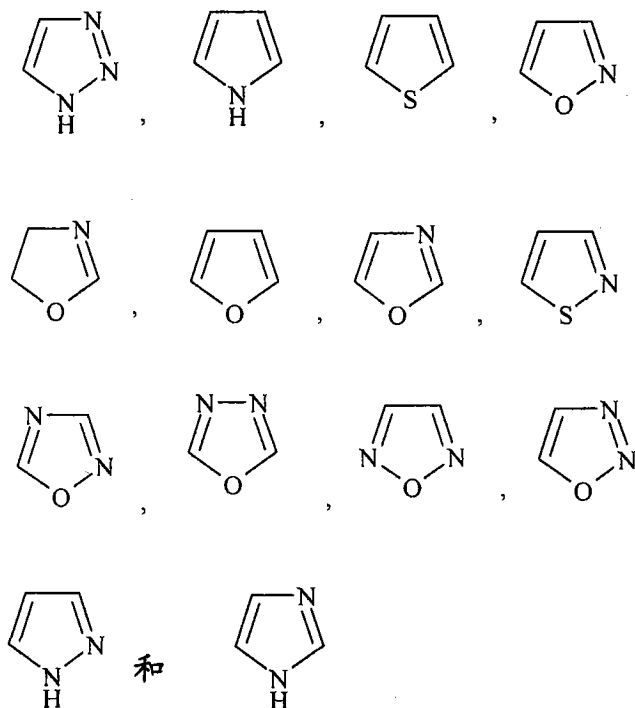
[0193] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 独立选自氢、任选取代的烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰基氧基、烷酰基、任选取代的苯基、任选取代的芳基氧基、任选取代的氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基硫羰基、磺酰基、磺酰氨基、任选取代的杂环基等，例如优选 5- 元单环杂芳基。

[0194] 在本发明的另一方面中，Q 为二价或三价五元杂环或杂芳基，它含有一或多个选自 N、S 或 O 的杂原子。

[0195] 在本发明的另一方面中，Q 部分为二价或三价五元杂环基或杂芳基，它选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、四唑、异噻唑基、呋喃基或噻吩基。

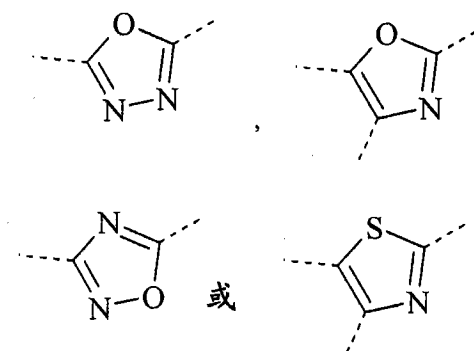
[0196] 在另一个实施方案中，Q 部分选自下列基团：

[0197]



[0198] 另一方面, Q 为

[0199]

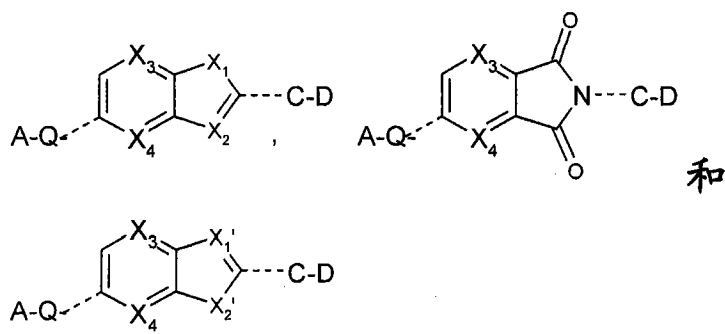


[0200] 根据本发明, B 部分为取代的或未取代的双环 9-元杂芳基。根据上面的说明, 术语“二价”是指与至少两个其它基团连接的基团。

[0201] 除了与其连接的 A-Q- 部分和 -C-D 部分外, B 部分可以任选具有 1-4 个 (优选 0、1 或 2 个) 本文关于杂环基中所述的其它取代基。优选的取代基包括卤素、烷基、环烷基、氰基、三氟甲基、烷氧基、羟基和任选取代的氨基。

[0202] B 部分可以具有下列空间取向:

[0203]



[0204] B 部分可以选自本文中所述的取代的或未取代的双环 9- 元杂芳基, 其中:

[0205] X_1 、 X_2 独立选自 O、NH、NR₉ 或 S, 其中 R₉ 选自低级烷基、低级烷基氨基、低级烷氧基烷基、低级羟基烷基,

[0206] X_1' 、 X_2 、 X_3 、 X_4 独立选自 N 或 CH。

[0207] 在另一个实施方案中, B 部分为本文中所述的取代的或未取代的双环 9- 元杂芳基, 其中 5- 元环与 C 部分连接。

[0208] 优选 B 部分选自本文中所述的取代的或未取代的双环 9- 元杂芳基, 其中:

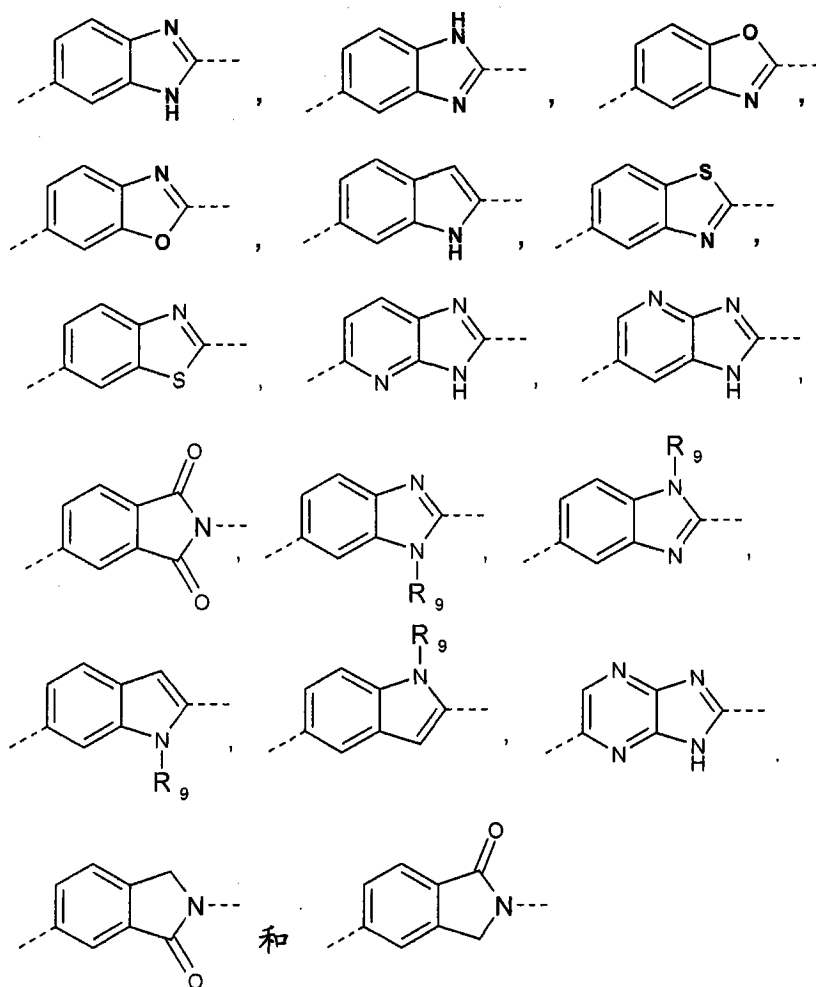
[0209] X_1 、 X_2 独立选自 O 或 NH,

[0210] X_1' 、 X_2 独立选自 N 或 CH, 并且

[0211] X_3 、 X_4 为 CH。

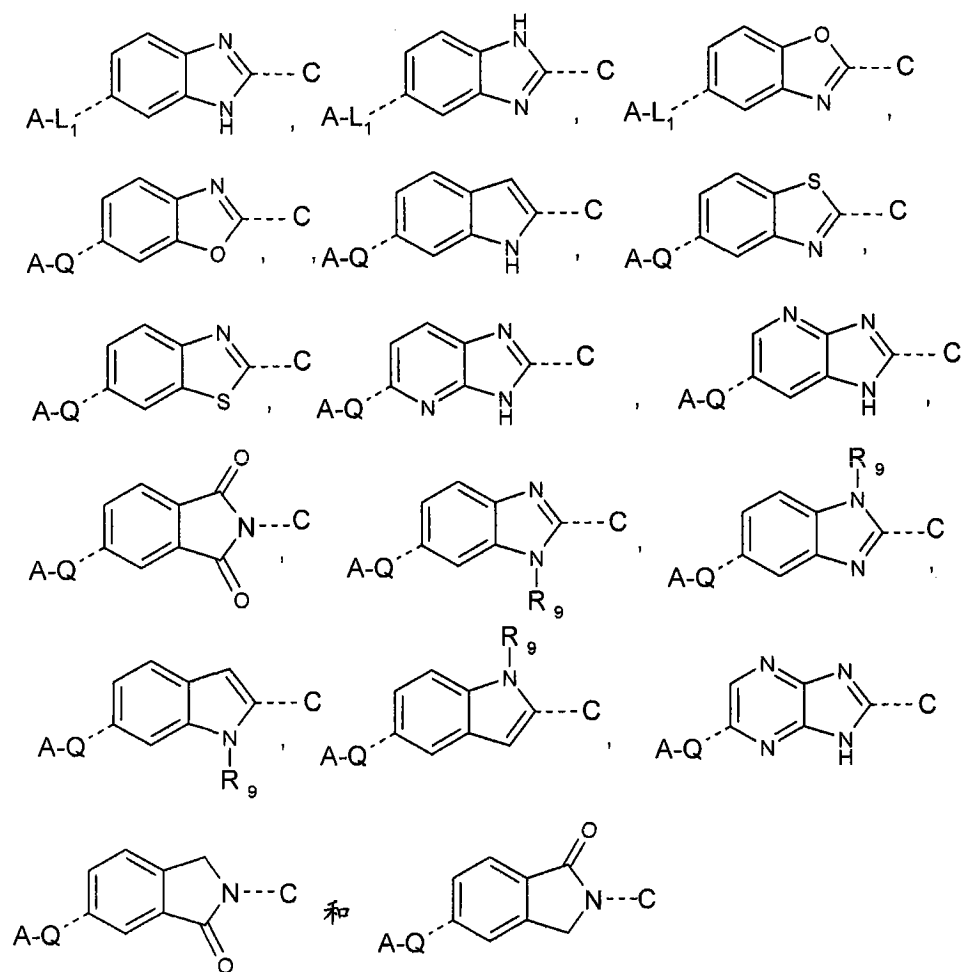
[0212] 在优选的实施方案中, B 部分选自:

[0213]



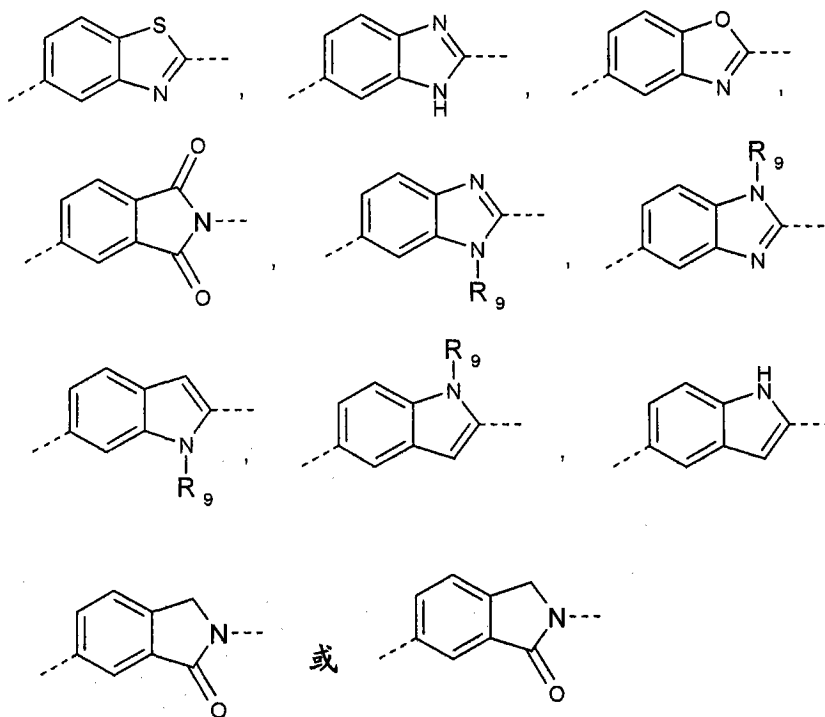
[0214] 在优选的实施方案中, B 部分为本文中所述的取代的或未取代的双环 9- 元杂芳基, 其中 5- 元环与 C 部分连接, 即

[0215]



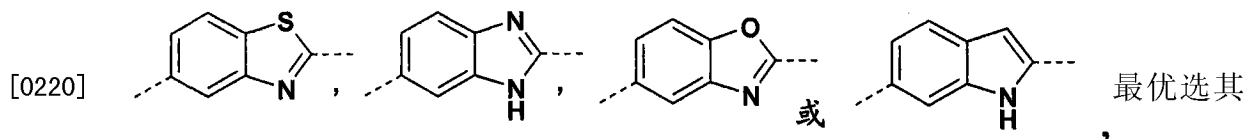
[0216] 在优选的实施方案中, B 部分为取代的或未取代的双环杂芳基, 它选自 L:

[0217]



[0218] 最优选其中 5- 元环与本文中所述的 C 部分连接。

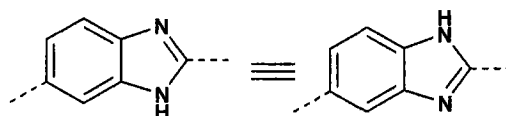
[0219] 在另一个优选的实施方案中, B 部分为取代的或未取代的双环杂芳基, 它选自:



中 5-元环与上述 C 部分连接。

[0221] 在本说明书中, 下面两个 B 部分应当被认为是相当的:

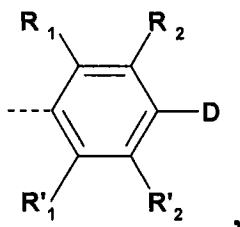
[0222]



[0223] 优选 B 部分选自本文中所述的取代的或未取代的双环杂芳基, 其中任选 1-4 个取代基选自上述杂环基的取代基, 优选选自卤素、取代的或未取代的低级烷基、低级烷氧基、氰基、硝基、任选取代的氨基。取代的低级烷基例如被羟基所取代。

[0224] 在优选的实施方案中, C 部分为

[0225]



[0226] 其中:

[0227] R_1 选自氢、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

[0228] R'_1 、 R_2 和 R'_2 独立选自氢、卤素、三氟甲基、芳基氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

[0229] 或者

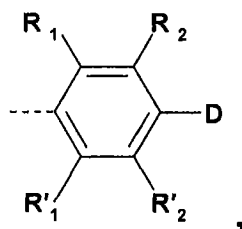
[0230] R'_1 和 R'_2 一起结合形成取代的或未取代的 5-7 元单环芳基、取代的或未取代的 5-7 元单环杂环基或取代的或未取代的 5-7 元单环环烷基,

[0231] 或者

[0232] R_1 和 R_2 一起结合形成取代的或未取代的 5-7 元单环芳基、取代的或未取代的 5-7 元单环杂环基或取代的或未取代的 5-7 元单环环烷基。

[0233] 在优选的实施方案中, C 部分为

[0234]



[0235] 其中:

[0236] R_1 选自氢、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

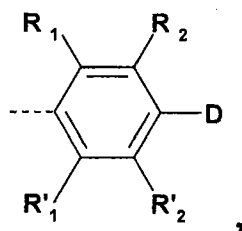
[0237] R'_1 、 R_2 和 R'_2 独立选自氢、卤素、三氟甲基、芳基氧基、低级烷基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

[0238] 或者

[0239] R'_1 和 R'_2 一起结合形成取代的或未取代的 6-元芳基。

[0240] 在优选的实施方案中, C 部分为

[0241]



[0242] 其中:

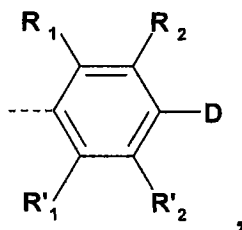
[0243] R_1 选自卤素、氰基、低级烷基磺酰基氨基、烷酰基氨基、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

[0244] R'_1 选自氢、卤素、低级烷基、三氟甲基、低级烷氧基、低级烷基氨基、低级二烷基氨基和 NO_2 ,

[0245] R_2 和 R'_2 为氢。

[0246] 在另一个优选的实施方案中, C 部分为

[0247]



[0248] 其中:

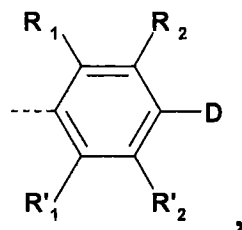
[0249] R_1 选自卤素、三氟甲基和低级烷基,

[0250] R'_1 选自氢、硝基、卤素、三氟甲基和低级烷基,

[0251] R_2 和 R'_2 为氢。

[0252] 在另一个优选的实施方案中, C 部分为

[0253]



[0254] 其中:

[0255] R_1 选自卤素、三氟甲基和低级烷基,

[0256] R'_1 选自硝基、卤素、三氟甲基和低级烷基，

[0257] R_2 和 R'_2 为氢。

[0258] 在优选的实施方案中，D 部分选自氢、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、 $-O-L_2-E$ 、 $-S-L_2-E'$ 、 $-C(O)-O-L_2-E$ 、 $-L_2-E''$ 和 $-NR_6-L_2-E'$ ，

[0259] 其中：

[0260] L_2 为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CR_5R_{5'})_p-$ 、 $-(CH_2)_m-$ ，

[0261] E 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-SO_2-OH$ 、氨磺酰基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，并且当 $n'+m'+p'$ 为 0 时，E 不为磺酰基氧基或磺酰氨基，

[0262] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、取代的或未取代的芳基、磺酰基氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯、磺酰基氧基、 $-SO_2-OH$ 、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，并且当 $n'+m'+p'$ 为 0 时， E' 不为氨磺酰基、磺酰氨基、膦酸、膦酸酯或磺酰基氧基，

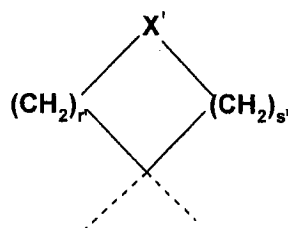
[0263] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、磺酰基氧基、磺酰氨基、 $-SO_2-OH$ 、磺酰基氨基甲酰基、 $-C(O)-O-R-PRO$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0264] m' 、 n' 和 p' 彼此独立为选自 0-4 的整数，

[0265] $m'+n'+p'$ 为 0-12 之间，优选 0、1、2、3 或 4，

[0266] R_5 和 $R_{5'}$ 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基，或者 R_5 和 $R_{5'}$ 一起结合形成下式的螺基团：

[0267]



[0268] 其中：

[0269] X' 为 NR_x 、O、S 或 $CR_xR_{x''}$ ，

[0270] r' 和 s' 彼此独立为 0-3 的整数，

[0271] R_x 为氢或低级烷基，

[0272] $R_{x'}$ 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基，

[0273] $R_{x''}$ 为氢或低级烷基。

[0274] 在另一个优选的实施方案中，D 部分选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、 $-O-L_2-E$ 、 $-L_2-E''$ 、 $-C(O)-O-L_2-E$ 和 $-NR_6-L_2-E'$ ，

[0275] 其中：

[0276] L_2 为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CR_5R_{5'})_p-$ 、 $-(CH_2)_m-$ ，

[0277] E 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0278] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

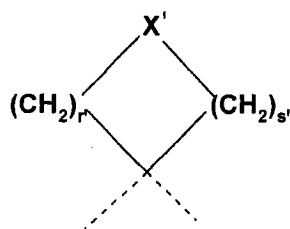
[0279] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、磺酰基氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0280] m'、n' 和 p' 彼此独立选自 0-4 的整数，

[0281] m' + n' + p' 为 0-12 之间，或者为 0、1、2、3 或 4，或者优选为 0、1 或 2，

[0282] R_5 和 $\text{R}_{5'}$ 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基，或者 R_5 和 $\text{R}_{5'}$ 一起结合形成下式的螺基团：

[0283]



[0284] 其中：

[0285] X' 为 NR_x 、O、S 或 CR_x ， R_x ，

[0286] r' 和 s' 彼此独立为 0-3 的整数，

[0287] R_x 为氢或低级烷基，

[0288] $\text{R}_{x'}$ 为氢、卤素、羟基、烷氧基或低级烷基，

[0289] $\text{R}_{x''}$ 为氢或低级烷基。

[0290] 在另一个优选的实施方案中，D 部分选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、 $-\text{O}-\text{L}_2-\text{E}$ 、 $-\text{L}_2-\text{E}''$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{L}_2-\text{E}$ 和 $-\text{NR}_6-\text{L}_2-\text{E}'$ ，

[0291] 其中：

[0292] L_2 为 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CR}_5\text{R}_{5'})_p-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-$ ，

[0293] E 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0294] E' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、 $-\text{SO}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}-\text{PRO}$ 、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0295] E'' 为烷基、酰基、烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、磺酰基氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基，

[0296] m'、n' 和 p' 彼此独立选自 0-4 的整数，

[0297] $m' + n' + p'$ 为 0-12 之间, 或者为 0、1、2、3 或 4, 或者优选 0、1 或 2,

[0298] R_5 和 R_5' 彼此独立为氢、卤素、羟基、低级烷氧基或低级烷基,

[0299] R_6 为氢或低级烷基。

[0300] 在第二个其它优选的实施方案中, D 部分选自氢、卤素、羟基、氰基、烷酰基氨基、羧基、氨基甲酰基、 $-L_2-$ (取代的或未取代的低级烷基)、 $-L_2-$ 烷氧基羰基、 $-L_2-$ 酰基、 $-L_2-$ (取代的或未取代的杂芳基) 或 $-O-L_2-E$,

[0301] 其中:

[0302] L_2 为 $-(CH_2)_n-$, $-(CR_5R_5')_p-$, $-(CH_2)_m-$,

[0303] E 为取代的或未取代的低级烷基、酰基、取代的或未取代的低级烷氧基羰基、膦酸、膦酸酯、环烷氧基羰基、芳基氧基羰基、杂环基氧基羰基、羧基、氨基甲酰基、磺酰基、取代的或未取代的杂环基或取代的或未取代的杂芳基,

[0304] m' 、 n' 和 p' 彼此独立为选自 0-4 的整数,

[0305] $m' + n' + p'$ 为 0-12 之间, 或者为 0、1、2、3 或 4, 或优选为 0、1 或 2,

[0306] R_5 和 R_5' 彼此独立为氢。

[0307] 优选, 二价基团 $-L_2-$ 具有下列取向: $-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E$ 、 $-S-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E'$ 、 $-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$ 、 $-NR_6-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$ 。

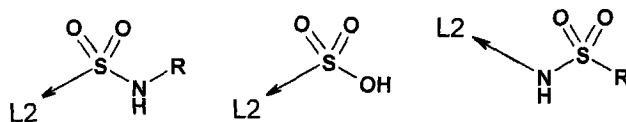
[0308] 另一方面, 二价基团 $-L_2-$ 具有下列取向: $-(CH_2)_n-(CR_5R_5')_p-(CH_2)_m \rightarrow E''$, 其中 n' 为 1, p' 为 1 并且 m' 为 0; R_5R_5' 独立为氢或 C_{1-4} 烷基, 例如, $-CH_2-CH_2-E''$ 、 $-CH_2-C(H)(CH_3)-E''$ 或 $-CH_2-C(CH_3)_2-E''$ 。

[0309] 当 E 为磺酸基团或其衍生物时, 它优选选自 $-S(O)_2-OH$ 、 $-S(O)_2-NHR^{10}$ 或 $-S(O)_2-R^{10}$, 其中 R^{10} 选自氢、 C_1-C_8 烷基、环烷基、取代的或未取代的芳基 (优选取代的或未取代的苯基)、取代的或未取代的杂环基或羧酸酯基团。最优选 E 选自 $-S(O)_2-OH$ 或 $-S(O)_2-R^{10}$ 。优选苯基 R^{10} 为未取代的或被卤素或低级烷基取代 (例如 4-Me- 苯基-)。

[0310] 磺酸基团或其衍生物可以通过硫原子或通过氮原子与 L_2 部分连接。优选它通过硫原子与 L_2 部分连接。

[0311] 优选的实施方案的化学式也如下所示:

[0312]



[0313] 其中 R 与上面所定义的 R^{10} 具有相同意义。

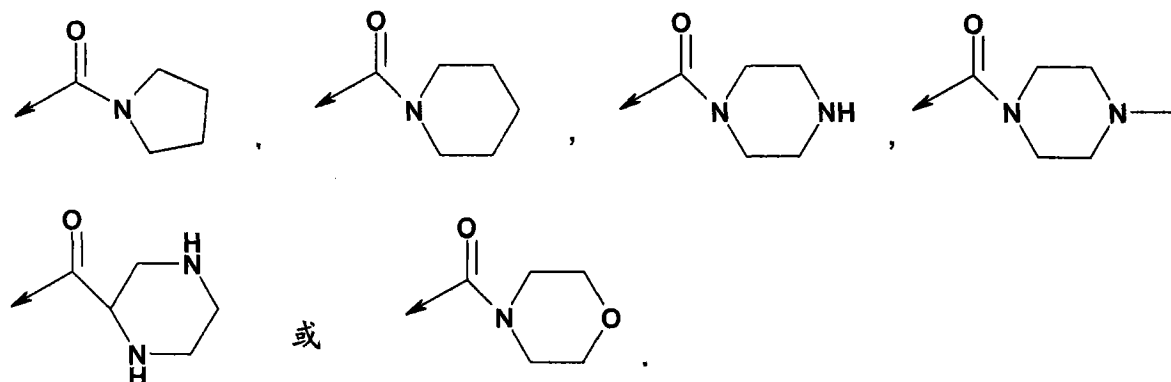
[0314] 当 E 为酰基时, 它优选为杂环酰基或烷酰基, 它们是未取代的或是如上所定义的取代的。优选的取代基为选自下列基团的一或多个取代基 (例如 1、2、3、4 或 5 个取代基): 氧代、羟基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烷氧基、三氟甲基、卤素、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0315] 当 E 为“杂环酰基”即杂环基 $-C(O)-$ 时, 优选羰基部分“ $-C(O)-$ ”通过环成员氨基与取代的或未取代的单环 5 或 6- 元杂环基连接或者与双环 9 或 10- 元杂环基连接。“杂环酰基”可以如本文中杂环基环所定义的为未取代的或取代的。优选的取代基为选自下列基

团的一或多个取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）：氧代、羟基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烷氧基、三氟甲基、卤素、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0316] 在一个实施方案中，“杂环酰基”包含完全饱和的杂环基。优选的杂环基的实例（可以是取代的或未取代的）为：

[0317]



[0318] 当 E 为烷酰基时，烷基部分优选为取代的或未取代的低级烷基。优选的取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）选自 $-\text{CF}_3$ 、卤素、羟基、环烷基、芳基、杂环基、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0319] 当 E 为氨基甲酰基时，烷基部分优选为取代的或未取代的低级烷基，芳基部分优选为取代的或未取代的苯基，杂环基部分优选为取代的或未取代的 6 或 5- 元杂环基或取代的或未取代的 9 或 10- 元杂环基。

[0320] 优选的氨基甲酰基为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NRaRb}$ ，其中 Ra 和 Rb 独立选自氢和取代的或未取代的低级烷基。

[0321] 当 E 为烷氧基羰基时，烷基部分优选为取代的或未取代的低级烷基。优选的取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）为 $-\text{CF}_3$ 、卤素、羟基、环烷基、芳基、杂环基、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0322] 当 E 包含芳基时，例如“E”为芳基或芳基氧基羰基时，该芳基为取代的或未取代的，优选为苯基。优选的取代基为选自下列基团的一或多个取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）：羟基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烷氧基、三氟甲基、卤素、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

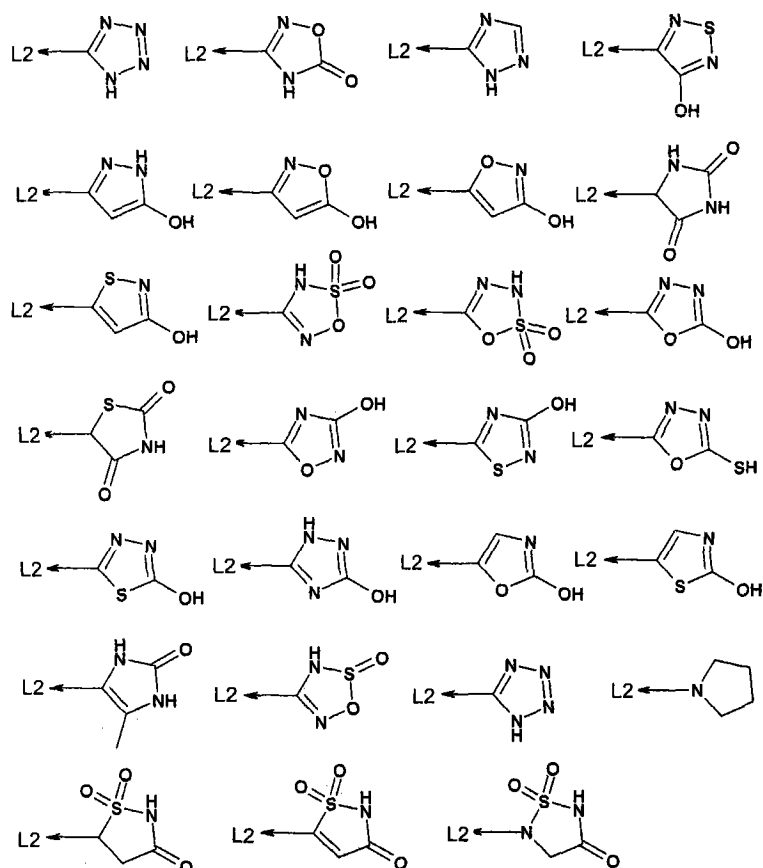
[0323] 当 E 包含杂环基时，例如“E”为杂环基、杂环基 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或杂环基氧基羰基时，该杂环基部分任选为取代的。优选的取代基为选自下列基团的一或多个取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）：氧代、羟基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烷氧基、三氟甲基、卤素、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0324] 当 E 为取代的或未取代的杂环基时，它优选为 5- 元杂环基，优选选自下列基团：四唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、二唑基、噁唑基、噻唑基、噁噻二唑、四氢吡咯（吡咯烷）。

[0325] 优选的取代基为选自下列基团的一或多个取代基（例如 1、2、3、4 或 5 个取代基）：氧代、羟基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级烷氧基、三氟甲基、卤素、硝基、任选取代的氨基、氰基、羧基和 / 或巯基。

[0326] 当 E 为 5- 元杂环基时, 具有代表性的 E 也如下所示:

[0327]



[0328] 在另一个实施方案中, E 部分选自膦酸、 $-P(O_2)-$ (取代的或未取代的低级烷基)、 $-P(O_2)-$ (取代的或未取代的苯基)、羧基、 $-S(O)_2-OH$ 、 $-S(O)_2-$ (取代的或未取代的低级烷基)、 $-S(O)_2-$ (取代的或未取代的苯基)、 $-S(O)_2-$ 三氟甲基、取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的杂环基、取代的或未取代的烷酰基、取代的或未取代的烷氧基羰基、取代的或未取代的苯基氧基羰基、 $-C(O)-NH-$ (取代的或未取代的低级烷基)、 $-C(O)-N$ (取代的或未取代的低级烷基)₂、 $-C(O)-NH_2$ 、取代的或未取代的 5- 元单环杂环基。

[0329] 在另一个实施方案中, D 部分为氢、低级烷酰基氨基或羧基。

[0330] 本发明包括所有可药用的同位素标记的式 (I) 化合物, 其中一或多个原子可以被具有相同原子数的原子代替, 但是原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数。

[0331] 适合于本发明化合物目的的同位素的实例包括: 氢同位素, 例如 2H 和 3H ; 碳同位素, 例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ; 氯同位素, 例如 ^{36}Cl ; 氟同位素, 例如 ^{18}F ; 碘同位素, 例如 ^{123}I 和 ^{125}I ; 氮同位素, 例如 ^{13}N 和 ^{15}N ; 氧同位素, 例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ; 磷同位素, 例如 ^{32}P ; 硫同位素, 例如 ^{35}S 。

[0332] 较重同位素 (例如氘, 即 2H) 的取代由于代谢稳定性的提高可以提供某些治疗优点, 例如体内半衰期增加或者需要的剂量降低, 因此可以优选用于某些情况下。

[0333] 同位素标记的式 (I) 化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术制备, 或者通过本文实施例和制备章节中所述类似方法, 采用适当同位素标记的试剂代替先前应用的非标记试剂进行制备。

[0334] 本发明也提供了药用组合物,它包含如上文所定义的化合物和可药用载体或赋形剂。

[0335] 本发明也提供了治疗 DGAT1 相关疾病的方法,该方法通过给予治疗有效量的上述化合物实施。

[0336] 在优选的实施方案中,用于生产药物的化合物可以是本文中所定义的那些化合物之一,特别是本文中所特别描述的化合物。

[0337] 在优选的 DGAT (特别是 DGAT1) 相关疾病中,可以包括下列疾病:

[0338] 代谢性疾病,例如肥胖、糖尿病、神经性厌食症、贪食症、恶病质、综合征 X、胰岛素抗性、低血糖症、高血糖症、高尿酸血症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂血症、血脂异常、混合血脂异常、高甘油三酯血症、胰腺炎和非酒精性脂肪肝病;心血管病,例如动脉粥样硬化,动脉硬化、急性心力衰竭、充血性心衰、冠心病、心肌病、心肌梗塞、心绞痛、高血压、低血压、中风、局部缺血、缺血再灌注损伤、动脉瘤、再狭窄和血管狭窄;肿瘤疾病,例如实体瘤、皮肤癌、黑素瘤、淋巴瘤和内皮细胞癌,例如,乳癌、肺癌、肠癌、胃癌、其它胃肠道癌(例如食道癌和胰腺癌)、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌和卵巢癌;皮肤疾病,例如寻常性痤疮。

[0339] 优选 DGAT1 相关疾病为糖耐量受损、II 型糖尿病和肥胖。

[0340] 另一方面,本发明提供了使用本发明化合物或组合物作为食欲抑制剂的方法。

[0341] 根据取代基的性质,本发明化合物具有一或多个手性中心。得到的非对映异构体、光学异构体(即对映异构体)和几何异构体及其混合物均包含在本发明的范围内。

[0342] 本文中所述的用于制备上述化合物的方法可以在惰性环境下进行,优选在氮气环境下进行。

[0343] 在本文所述方法中的能够转化为本发明化合物的原料化合物和中间体中,存在的官能团(例如氨基、巯基、羧基和羟基)可以任选通过制备性有机化学中常见的常规保护基团加以保护。被保护的氨基、巯基、羧基和羟基是那些可以在温和条件下转化为游离氨基、巯基、羧基和羟基而不会破坏分子结构或者不会发生不需要的副反应的基团。

[0344] 引入保护基团的目的是为了在用于实施所需要的化学转化的条件下保护官能团避免与反应成分发生不需要的反应。用于特殊反应的保护基团的需要和选择是本领域技术人员所已知的,取决于待保护的官能团(羟基、氨基等)的性质、取代基作为分子一部分的分子的结构和稳定性以及反应条件。

[0345] 满足这些条件的众所周知的保护基团及其引入和除去描述于:例如 McOmie,“有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)”,Plenum Press,London, NY(1973);和 Greene 和 Wuts,“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”,John Wiley and Sons, Inc., NY(1999)。

[0346] 上述反应可以根据标准方法进行:在有或无稀释剂的存在下,优选其例如对反应物是惰性的并为其溶剂;在有或无催化剂、缩合试剂或上述其它试剂和/或惰性环境的存在下;于较低的温度、室温或升高的温度下,优选于使用的溶剂的沸点下或接近沸点下;于大气压下或较高的压力下。优选的溶剂、催化剂和反应条件在描述性实施例中有述。

[0347] 本发明还包括本发明方法的任何变通方法,其中在其任何阶段所获得的中间体产物可以用作原料并实施剩余的步骤,或者其中原料可以在反应条件下在位形成,或者其中

反应成分可以用于形成其盐或光学纯的对映体。

[0348] 本发明化合物和中间体也可以根据众所周知的方法彼此转化。

[0349] 本发明也涉及任何用于其生产的新的原料、中间体和方法。

[0350] 根据原料和方法的选择,新化合物可以是可能的异构体或其混合物的任一种形式,例如基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。上述可能的异构体或其混合物均包含在本发明的范围内。

[0351] 任何得到的异构体混合物可以根据构成成分的物理化学性质的不同通过色谱和/或分步结晶的方法分离为纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0352] 最后,本发明化合物可以以游离形式或其盐形式获得,优选其可药用盐形式,或者其前药衍生物。

[0353] 包含酸性基团的本发明化合物可以与可药用碱反应转化为盐。此类盐包括:碱金属盐,如钠、锂和钾盐;碱土金属盐,如钙和镁盐;与有机碱形成的铵盐,例如三甲基胺盐、二乙胺盐、三(羟基甲基)甲基胺盐、二环己基胺盐和N-甲基-D-葡萄糖胺盐;与氨基酸形成的盐,如精氨酸、赖氨酸等。可以采用常规方法形成盐,最好在醚制或醇制(例如低级烷醇)溶剂中进行。在后者的溶液中,盐可以用醚(例如乙醚)形成沉淀。得到的盐可以通过采用酸处理转化为游离化合物。这些或其它盐也可以用于所获得的化合物的纯化。

[0354] 本发明化合物通常可以转化为酸加成盐,特别是可药用盐。这些盐可以例如与下列酸形成:无机酸,例如无机酸,如硫酸、磷酸或氢卤酸;或者有机羧酸,例如(C₁-C₄)-链烷羧酸(该羧酸可以是例如未取代的或被卤素取代,如乙酸),例如饱和的或不饱和的二羧酸(例如,草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸),例如羟基羧酸(例如,羟乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸),例如氨基酸(例如,天冬氨酸或谷氨酸);或者有机磺酸,例如(C₁-C₄)-烷基磺酸(例如,甲磺酸);或者芳基磺酸,它们可以是未取代的或取代的(例如被卤素取代)。

[0355] 任何本发明化合物的前药衍生物为所述化合物的衍生物,它们在给药后在体内通过某些化学或生理学过程释放出母体化合物,例如,前药在生理学的pH下或通过酶反应可以转化为母体化合物。典型的前药衍生物例如游离羧酸的酯类以及硫醇类、醇类或酚类的S-酰基和O-酰基衍生物,其中酰基如本文中所定义。优选可药用的酯衍生物,它通过生理学条件下的溶剂分解可以转化为母体羧酸,例如本领域中常规使用的低级烷基酯类、环烷基酯类、低级链烯基酯类、苄基酯类、单-或二-取代的低级烷基酯类(例如ω-(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯类)、α-(低级烷酰基氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯类(例如新戊酰基氧基甲酯)等。

[0356] 考虑到游离化合物、前药衍生物和盐形式的化合物之间的密切关系,当本文中提及化合物时,也应当包括前药衍生物及其相应的盐,前提是这种情况是可能的或者是适当的。

[0357] 化合物(包括其盐)也可以以其水合物的形式获得,或者包含用于其结晶的其它溶剂。

[0358] 如上所述,本发明化合物可以用于治疗由DGAT(特别是DGAT1)活性介导的疾病。因此,此类化合物可以用于治疗糖耐量受损、II型糖尿病和肥胖。

[0359] 另一方面,本发明提供了使用本发明化合物或组合物治疗或预防与DGAT(特别是

DGAT1) 相关的疾病或病症的治疗方法。与脂类代谢和细胞增生相关的疾病和病症及其并发症可以采用本发明化合物和组合物治疗。在一组实施方案中,人类和其它种属的疾病和病症(包括可以采用 DGAT、特别是 DGAT1 功能抑制剂治疗的慢性疾病)包括但不限于代谢性疾病,例如肥胖、糖尿病、神经性厌食症、贪食症、恶病质、综合征 X、胰岛素抗性、低血糖症、高血糖症、高尿酸血症、高胰岛素血症、高胆固醇血症、高脂血症、血脂异常、混合血脂异常、高甘油三酯血症、胰腺炎和非酒精性脂肪肝病;心血管病,例如动脉粥样硬化、动脉硬化、急性心力衰竭、充血性心衰、冠心病、心肌病、心肌梗塞、心绞痛、高血压、低血压、中风、局部缺血、缺血再灌注损伤、动脉瘤、再狭窄和血管狭窄;肿瘤疾病,例如实体瘤、皮肤癌、黑素瘤、淋巴瘤和内皮细胞癌,例如乳癌、肺癌、肠癌、胃癌、其它胃肠道癌(例如食道癌和胰腺癌)、前列腺癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌和卵巢癌;皮肤疾病,例如寻常性痤疮。

[0360] 另一方面,本发明提供了使用本发明化合物或组合物作为食欲抑制剂的方法。

[0361] 本发明还提供了药用组合物,它可以只含有治疗有效量的本发明的药理学活性化合物,或者还可以含有一或多个可药用载体。

[0362] 本发明的药用组合物是那些适合于经肠(例如口服或直肠)、透皮和胃肠外给药于哺乳动物(包括人类)的组合物,用于治疗由 DGAT、特别是 DGAT1 活性介导的疾病。此类疾病包括糖耐量受损、II 型糖尿病和肥胖。

[0363] 因此,具有药理学活性的本发明化合物可以用于生产药用组合物,该组合物含有有效量的该化合物以及与之结合或混合的适合于经肠或胃肠外应用的赋形剂或载体。优选含有活性成分以及下列成分的片剂和明胶胶囊:

[0364] a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸;

[0365] b) 润滑剂,例如硅胶、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙和 / 或聚乙二醇;对于片剂而言,还含有:

[0366] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还可以含有:

[0367] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐或泡腾混合物;和 / 或

[0368] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0369] 可注射组合物优选为水性等渗溶液或混悬液,栓剂最好制备自脂肪乳剂或混悬液。

[0370] 所述组合物可以是无菌的和 / 或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。另外,它们也可以含有其它具有治疗价值的物质。所述组合物可以分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,它含有约 0.1-75% (优选约 1-50%) 的活性成分。

[0371] 用于透皮应用的适当制剂包含治疗有效量的本发明化合物以及载体。有益的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以有助于通过宿主的皮肤。从特征上讲,透皮装置为绷带形式,它包括被衬、含有化合物以及任选载体的储库、能够在延长的时间内以受控和预定的速率将化合物传递至宿主皮肤的任选的控速屏障和将装置固定在皮肤上的装置。

[0372] 因此,本发明提供了上述药用组合物,它用于治疗由 DGAT、特别是 GAT1 活性介导的疾病,优选糖耐量受损、II 型糖尿病和肥胖。

[0373] 药用组合物可以单独含有治疗有效量的如上文所定义的本发明化合物,或者还可以含有与之组合另一种治疗成分,例如,每一种均为本领域中所报道的有效治疗剂量。此类治疗成分包括:

[0374] a) 抗糖尿病药物,例如胰岛素、胰岛素衍生物和拟似物;胰岛素促分泌剂,例如磺酰脲类,如格列吡嗪 (Glipizide)、格列本脲和亚莫利 (Amaryl);促胰岛素磺酰脲受体配体,例如格列奈类,如那格列奈和瑞格列奈;蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂,例如 PTP-112;胆甾醇酯转运蛋白 (CETP) 抑制剂,例如 torcetrapib;GSK3(糖原合酶激酶-3) 抑制剂,例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445;RXR 配体,例如 GW-0791 和 AGN-194204;钠依赖性葡萄糖共转运子抑制剂,例如 T-1095;糖原磷酸化酶 A 抑制剂,例如 BAYR3401;双胍类,例如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖;GLP-1(胰高血糖素样肽-1),GLP-1 类似物(例如 Exendin-4) 和 GLP-1 拟似物;DPPIV(二肽基肽酶 IV) 抑制剂,例如维格列汀;

[0375] b) 降血脂药物,例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,例如洛伐它汀、匹伐它汀、辛伐它汀、普伐它汀、西立伐它汀、美伐它汀、velostatin、氟伐它汀、达伐它汀、阿托伐它汀、瑞舒伐它汀和西伐它汀(rivastatin);鲨烯合酶抑制剂;FXR(法呢醇 X 受体) 和 LXR(肝 X 受体) 配体;考来烯胺;贝特类;烟酸和阿司匹林;

[0376] c) 减肥药物,如奥利司他或利莫那班;以及

[0377] d) 抗高血压药物,例如袢利尿剂,如依它尼酸、呋塞米和托拉塞米;血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂,如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、perinodopril、喹那普利、雷米普利和群多普利;Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂,如地高辛;中性内肽酶 (NEP) 抑制剂;ACE/NEP 抑制剂,如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲;血管张力素 II 拮抗剂,如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦,尤其是缬沙坦;肾素抑制剂,例如地替吉仑 (ditekiren)、占吉仑 (zankiren)、特拉吉仑 (terlakiren)、阿利吉仑 (aliskiren)、R0 66-1132 和 R0-66-1168;p-肾上腺素能受体阻断剂,如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍它洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索它洛尔和噻吗洛尔;正性肌力药物,如地高辛、多巴酚丁胺和米力农;钙通道阻滞剂,如氨氯地平、苧普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米;醛甾酮受体拮抗剂;和醛甾酮合酶抑制剂。

[0378] e) 过氧化物酶体增植物激活受体激动剂,例如非诺贝特、吡格列酮、罗格列酮、tesaglitazar、BMS-298585、L-796449、特别描述于专利申请 WO 2004/103995 中的化合物(即实施例 1-35 的化合物或权利要求 21 中所特别列示的化合物)或特别描述于专利申请 WO 03/043985 的化合物(即实施例 1-7 的化合物或权利要求 19 中所特别列示的化合物),特别是 (R)-1-{4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基}-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸或其盐。

[0379] 在每一种情况下,特别是在化合物权利要求中和工作实施例的终产物中,均将这些公开物和专利申请中所述终产物、药物制剂和权利要求的主题并入本申请作为参考。

[0380] 其它特殊的抗糖尿病化合物描述于:Patel Mona, Expert Opin Invest Drugs, 2003, 12(4), 623-633, 图 1-7, 该文献引入本文作为参考。本发明化合物可以与其它活性成分同时、在其之前或之后给药,可以通过相同或不同途径分别给药,或者在相同的药物制剂

中一起给药。

[0381] 通过编码号、通用名或商品名加以识别的治疗成分的结构可以参考现行版的标准目录“The Merck Index(默克索引)”或数据库,例如 PatentsInternational(国际专利)(例如 IMS World Publications)。其相应的内容在此引入作为参考。

[0382] 因此,本发明提供了药用组合物,它包含治疗有效量的本发明化合物以及与之组合的治疗有效量的另一种治疗成分,优选选自抗糖尿病药物、降血脂药物、抗肥胖药物或抗高血压药物,最优选上述抗糖尿病药物或降血脂药物。

[0383] 本发明还涉及用作药物的上述药用组合物。

[0384] 本发明还涉及上述药用组合物或组合产品在制备用于治疗由 DGAT 活性(优选 DGAT1 活性)介导的疾病的药物中的用途,所述疾病优选糖耐量受损、II 型糖尿病和肥胖。

[0385] 因此,本发明也涉及如权利要求中所定义的用作药物的上述化合物;涉及如权利要求中所定义的上述化合物用于制备药用组合物的用途,它用于预防和/或治疗由 DGAT 活性(优选 DGAT1 活性)介导的疾病;还涉及在由 DGAT 活性(优选 DGAT1 活性)介导的疾病中的药用组合物的用途,该组合物包含如权利要求中所定义的上述的化合物或其可药用盐以及可药用稀释剂或载体。

[0386] 本发明还提供了用于预防和/或治疗由 DGAT 活性(优选 DGAT1 活性)介导的疾病的方法,该方法包括给予治疗有效量的本发明化合物。

[0387] 用于约 50-70kg 哺乳动物的单位剂量可以含有约 1mg 至 1000mg 的活性成分,最好约 5-500mg 的活性成分。活性化合物的治疗有效剂量取决于温血动物(哺乳动物)的种属、体重、年龄和个体情况、给药的形式以及相关的化合物。

[0388] 综上所述,本发明也提供了治疗组合产品(例如,试剂套盒),例如用于本文中所定义的任何方法,该组合产品包含如权利要求中所定义的上述的化合物或其可药用盐,它可以与至少一种包含至少另一种治疗成分的药用组合物同时或按顺序使用,另一种治疗成分优选选自抗糖尿病药物、降血脂药物、抗肥胖药物和抗高血压药物或其可药用盐。所述试剂盒可以包含用于其给药的说明书。

[0389] 同样,本发明提供了包含下列成分的试剂套盒:(i) 本发明的药用组合物;和(ii) 含有选自下列成分的化合物的药用组合物:抗糖尿病药物、降血脂药物、抗肥胖药物和抗高血压药物或其可药用盐,该试剂盒的形式为成分(i)至(ii)的两个单独单位。

[0390] 同样,本发明提供了如上文所定义的方法,它包括组合给药,例如如权利要求中所定义的上述的化合物或其可药用盐与第二种药物同时或按顺序给药,所述第二种药物为抗糖尿病药物、降血脂药物、抗肥胖药物和抗高血压药物,例如,如上所示。

[0391] 优选将本发明化合物给药于需要的哺乳动物。

[0392] 优选本发明化合物用于治疗对 DGAT、特别是 GAT1 活性的调节有响应的疾病。

[0393] 优选与 DGAT、特别是 GAT1 活性相关的疾病选自糖耐量受损、II 型糖尿病和肥胖。

[0394] 最后,本发明提供了方法或用途,它包括给予如权利要求中所定义的上述的化合物以及与之组合的治疗有效量的抗糖尿病药物、降血脂药物、抗肥胖药物和抗高血压药物。

[0395] 最终,本发明提供了方法或用途,它包括如权利要求中所定义的上述的化合物,其形式为本文中所所述的药用组合物。

[0396] 如本说明书和权利要求中所使用,术语“治疗”包括相关领域技术人员所熟知的所

有不同的治疗形式或方案,特别包括预防、治愈、延迟进展和减轻治疗。

[0397] 上述特性可以采用有益的哺乳动物通过体外和体内试验证明,例如小鼠、大鼠、犬、猴或分离的器官、组织及其制品。所述化合物可以在体外以溶液的形式(例如,优选水溶液)应用,在体内以经肠、胃肠外的形式应用,最好是静脉内应用,例如以混悬液或水溶液的形式。体外剂量范围在约 10^{-2} 摩尔和 10^{-9} 摩尔浓度之间。体内的治疗有效量的范围取决于给药途径,在约 0.1mg/kg 和 1000mg/kg 之间,优选在约 1mg/kg 和 100mg/kg 之间。

[0398] 本发明化合物的活性可以通过下列方法或者本领域众所周知的方法评价:

[0399] 用于本分析的酶制品为获自过度表达人类 (His)₆DGAT1 的 Sf9 细胞的膜制品。在所有步骤中,将样品冰冷至 4℃。将表达人类 (His)₆DGAT1 的 Sf9 细胞于室温下融解,再以 10 : 1 的比例(缓冲液的 mL 数/细胞的 g 数)悬浮于 50mM HEPES, 1× 完全蛋白酶抑制剂, pH 7.5 中。将再混悬的沉淀采用配备 20mm 电机的 Brinkman PT 10/35 匀化器匀化 1 分钟。细胞采用 AvestinEmulsiflex(冰冷至 4℃)以 10000-15000psi 裂解。将裂解产物于 4℃ 以 100,000×g 离心 1 小时。除去上清液,将沉淀再悬浮于为上清液 1/6 体积的 50mMHEPES(1× 完全蛋白酶抑制剂, pH 7.5) 中。收集再悬浮的沉淀,采用设定为 70 的 Glas-Col 电机驱动的聚四氟乙烯杵棒冲击 10 次匀化。膜制品的蛋白浓度采用 1% SDS 的 BCA 蛋白分析定量。将膜制品制成等分试样,在干冰上冷冻,于 -80℃ 储存。

[0400] 对于 50mL、25mL 的 0.2M HEPES 储备缓冲液,将 0.5mL 的 1MMgCl₂(5mM 终浓度)和 24.5mL 的 milli-Q H₂O 加至 55mL WheatonPotter-Elvehjem 匀化器中。将酶制品(0.1mL)加至缓冲液中,混合物在冰上冲击 5 次匀化,采用设定为 70 的变 Glas-Col 速匀化器系统。

[0401] 对于 50mL,将 0.5mL 的 10mM diolein 加至在 50mL Falcon 螺帽圆锥形离心管中的 9.5mL EtOH 中。加入 5mL 10mM 乙酸钠(pH 4.5),随后加入 0.5mL 10mM 油酰基 -CoA。最好,加入剩余的 4.5mL 10mM 乙酸钠(pH 4.5),随后加入 30mL milli-Q H₂O。将溶液手动缓慢搅拌以混合。EtOH 和乙酸钠的终浓度分别为 20% 和 2mM。

[0402] 将干燥化合物溶于适当体积的 DMSO 中,使其终浓度为 10mM。采用 10- 点、3- 倍剂量响应评价化合物的效能。所有的稀释均在 DMSO 中在 Greiner 384- 孔微量板中进行。

[0403] 1. 将 2 μL 化合物的 DMSO 溶液加至适当的孔中。将 2 μL DMSO 加至具有 100% 活性和具有 100% 抑制的对照品中。

[0404] 2. 将 25 μL 酶混合物加至所有的孔中,将板于室温下温育 10 分钟。

[0405] 3. 将 10 μL 20% 乙酸淬灭剂加至 100% 抑制对照孔中。将板采用 Troemner 多管涡旋器(设定 7, 进行 10 秒)涡旋。

[0406] 4. 将 25 μL 底物混合物加至所有孔中。将板采用 Troemner 多管涡旋器(设定 7, 进行 10 秒)涡旋。将板于室温下温育 30 分钟。

[0407] 5. 将 10 μL 20% 乙酸淬灭剂加至所有孔中。将板采用 Troemner 多管涡旋器(设定 7, 进行 10 秒)涡旋。

[0408] 6. 将 50 μL 1- 丁醇 w/ 三棕榈油酸甘油酯内标物加至所有孔中。

[0409] 7. 采用热密封机将板用超穿透强板密封膜(super pierce strong platesealer)密封。

[0410] 8. 将板采用 Troemner 多管涡旋器(设定 10, 进行 5 分钟)涡旋。

[0411] 9. 将板采用 Beckman GS-6R 台式离心机以 162×g(GH-3.8 转子, 1000rpm) 离心 5

分钟。

[0412] 采用 Waters 1525 μ LC 和 Quattro Micro API MS 通过 LC/MS/MS 分析样品。除说明外,采用三棕榈烯酸甘油酯作为内标以控制仪器误差。

[0413] 将数据转化为抑制百分率%,然后采用下列方程进行曲线拟合:

[0414]

$$\text{抑制}\% = \frac{(\text{化合物响应值} - 100\% \text{抑制对照的响应值})}{(100\% \text{活性对照的响应值} - 100\% \text{抑制对照的响应值})} \times 100$$

[0415] 采用上述方法,显示本发明化合物具有抑制活性,其 IC₅₀ 值的范围在 0.001 μ M 至 100 μ M 的范围内。

[0416] 表 1 显示代表性化合物对人类 DGAT1 的抑制活性 (IC₅₀ 值)。

[0417]

实施例	IC ₅₀ (μ M)
1-38, 1-43, 1-59, 1-62	0.054, 0.080, 0.009, 0.015
1-29, 1-51,	0.4, 0.31
1-15, 1-25	2.3, 4.7
1-24, 1-34	大于 10

[0418] 对 DGAT2 受体的活性可以根据国际专利申请 W003/053363 中所述方法评价。

[0419] 制备方法

[0420] 在下面关于制备和合成的通用方法描述中;

[0421] *Ar 可以代表 D-C-, 其中 D 和 C 如本文中所定义。

[0422] *ArCHO 可以代表 D-C-CHO, 其中 D 和 C 如本文中所定义。

[0423] *RNH₂ 可以代表 H₂N-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-A 或 A-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-NH₂, 其中 A、R₄、R_{4'}、p、n 和 m 与 L1 (如本文中所定义) 具有相同的定义。

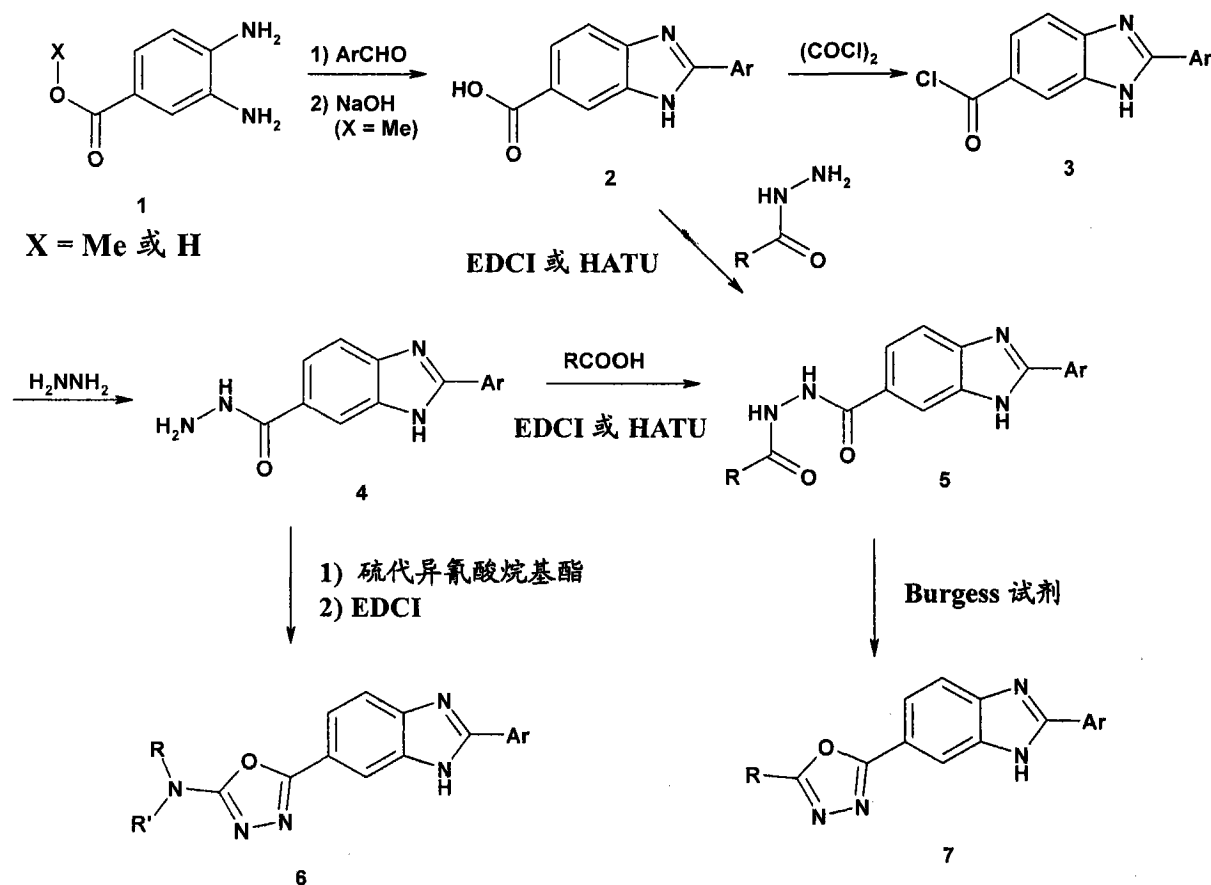
[0424] *RCOCl 可以代表 Cl-C(O)-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-A 或 A-(CH₂)_n-(CR₄R_{4'})_p-(CH₂)_m-C(O)-Cl, 其中 A、R₄、R_{4'}、p、n 和 m 与 L1 (如本文中所定义) 具有相同的定义。

[0425] *Y 可以代表 A-L1-。

[0426] *R、R' 可以代表 A, 其中 A 如本文中所定义。

[0427] 流程 1

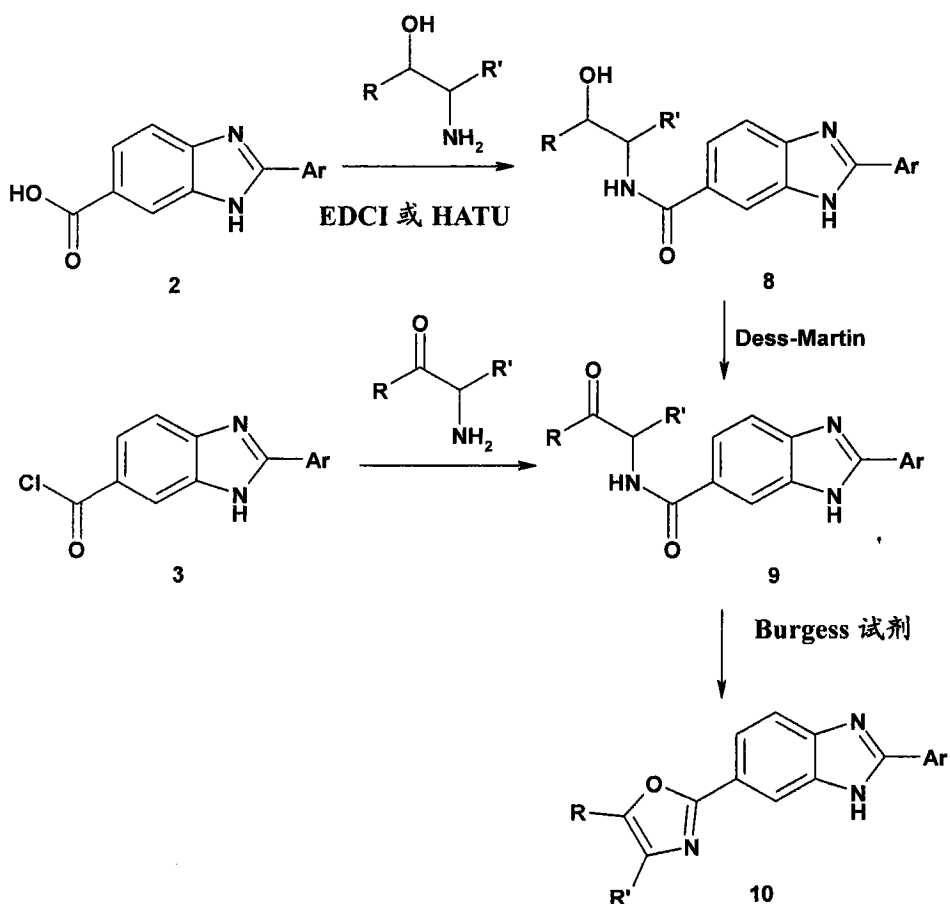
[0428]



[0429] 通过 3,4-二氨基-苯甲酸或其甲酯与取代的苯甲醛的氧化性环缩合,可以获得苯并咪唑核。该反应在空气环境中、在氧化介质(例如 DMSO 或硝基苯,优选前者)中、在催化剂(例如 Oxone、FeCl₃、Sc(OTf)₃/Cu(OTf)₂ 或 Yb(OTf)₃/Cu(OTf)₂)存在下进行。酯皂化后,通过草酰氯的反应将获得的羧酸转化为酰氯,在碱(例如但不限于 TEA、DIPEA、吡啶或 Na₂CO₃)存在下随后用肼进行酰胺化,获得化合物 4。采用偶合试剂(例如但不限于 EDCI 或 HATU),通过与各种烷基或芳族羧酸的酰胺化反应,将化合物 4 转化为化合物 5。根据类似方法,通过用各种酰基肼进行酰胺化反应,化合物 5 也可以获自化合物 3。通过环缩合反应,化合物 5 可以转化形成化合物 7。另外,化合物 4 可以转化为硫脲,随后采用 EDCI 环化,获得化合物 6。

[0430] 流程 2

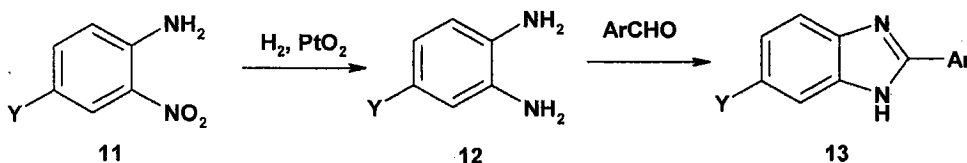
[0431]



[0432] 根据相似的方法,在偶和试剂(例如但不限于 HATU 或 EDCI)存在下,通过用各种 1,2-氨基醇类进行酰胺化反应,可以将化合物 2 转化为化合物 8。将化合物 8 的羟基氧化,获得化合物 9,将其经过环缩合反应,获得化合物 10。通过用各种氨基酮类进行酰胺化反应,化合物 9 也可以获自化合物 3。

[0433] 流程 3

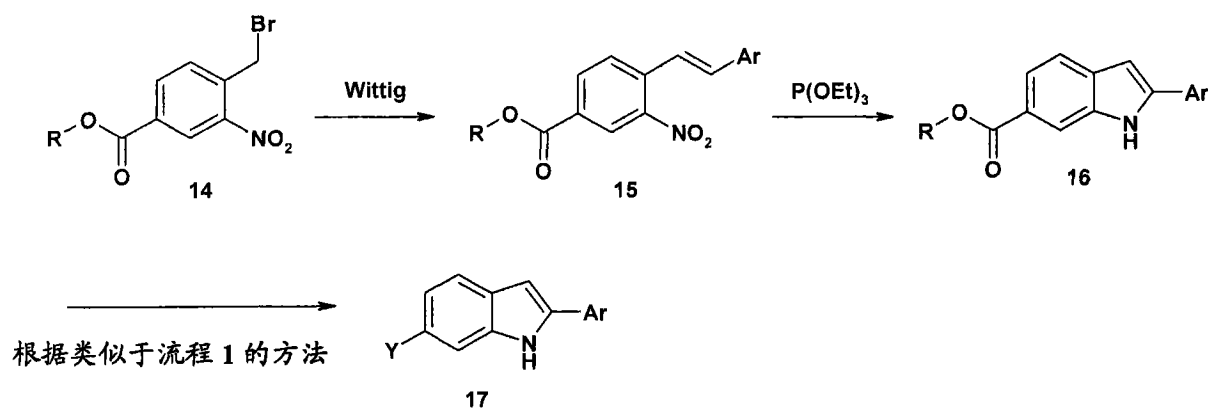
[0434]



[0435] 在另一种合成方法中,通过环缩合形成苯并咪唑的反应可以在后期阶段进行,最终的 5-取代基预先引入环上。根据流程 2 的类似方法,可以将得自商业的 4-氨基-3-硝基苯甲酸转化为化合物 11。

[0436] 流程 4

[0437]



[0438] 根据类似于流程 1 中所述方法,通过转化反应,例如 Wittig 烯化反应和采用 $P(OEt)_3$ 的还原环化反应,可以将化合物 14 转化为化合物 17。

[0439] HPLC 方法 10:4.6mm $\times$ 5cm Inersil C8-3 反相柱,3.0 μ m 粒径,10-90% MeCN/水 (5mM 甲酸铵) 梯度洗脱 2 分钟,流速 4mL/min,温度 50 $^{\circ}$ C。DAD-UV 检测器,220-600nm。

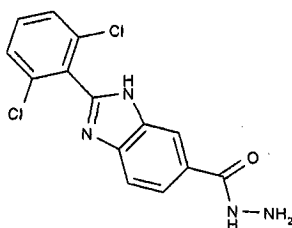
[0440] 中间体的合成

[0441] 下列中间体用于实施例的制备。

[0442] 中间体 1

[0443] 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼

[0444]



[0445] A. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。

[0446] 将 $FeCl_3$ (1.46g, 9.02mmol) 的 DMSO (10mL) 溶液缓慢加至搅拌的 2,6-二氯代-苯甲醛 (5.27g, 30.1mmol) 和 3,4-二氨基-苯甲酸甲酯 (5.00g, 30.1mmol) 的 DMSO (90mL) 溶液中。将反应物在空气中搅拌 17 小时。加入另外的 $FeCl_3$ (0.73g, 4.51mmol)。再搅拌 24 小时。用 EtOAc (600mL) 稀释,用水萃取 (3 $\times$ 50mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。用 DCM 研磨残留物,获得需要的产物,为浅棕褐色固体: 1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.96 (s, 3H) 7.55-7.63 (m, 3H) 7.71 (d, J = 8.21Hz, 1H) 8.04 (dd, J = 8.53, 1.58Hz, 1H) 8.37 (br. s., 1H); (M+H) +320.9。

[0447] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0448] 将 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯 (1.00g, 3.11mmol) 溶于 MeOH (6mL) 和 1N NaOH (6mL), 搅拌 24 小时。加入另外的 1N NaOH (6mL), 再搅拌 30 小时。减压浓缩。于 0 $^{\circ}$ C 通过滴加 1N HCl (12mL) 中和浓缩物。收集获得的沉淀物,用水洗涤,随后用 Et₂O 洗涤。在 vac 烘箱中干燥固体,获得需要的酸,为棕褐色固体: 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 7.60-7.67 (m, 1H) 7.68 (s, 2H) 7.70 (d, J = 2.15Hz, 1H) 7.89 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.24 (br. s., 1H) 12.83 (br. s., 1H) 13.23 (br. s., 1H); (M+H) +306.9。

[0449] C. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼。

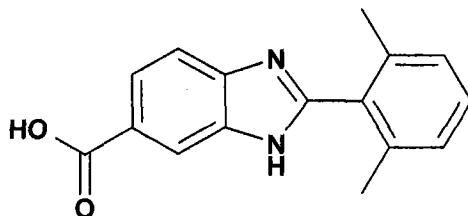
[0450] 将 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 (2.50g, 8.14mmol) 悬浮于

DCM(35mL),在氮气环境下冷却至 0℃。加入 DMF(0.2mL)。滴加草酰氯(0.75mL,8.55mmol)。30 分钟后,将反应物温热至室温。于室温下搅拌 1 小时后,加入 TEA(2.38mL,17.1mmol)。于 0℃、氮气环境下,将反应混合物加至烧瓶中,烧瓶中含有胍(2.56mL,81.4mmol)、DCM(40mL)和 THF(10mL)。加入完成后,将反应混合物温热至室温。17 小时后,采用饱和的 NaHCO₃ 稀释反应物,收集获得的固体。将固体溶于 EtOAc(800mL),用水萃取(50mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将获得的沉淀物过滤,用 Et₂O 洗涤,得到需要的酰胍,为棕褐色固体: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.52(br. s., 2H) 7.58-7.66(m+ 互变异构体, 1H) 7.68(s, 1H) 7.70(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.74(br. s., 1H) 7.80(互变异构体, d, J = 8.46Hz, 1H) 8.04(互变异构体, br. s., 1H) 8.21(互变异构体, br. s., 1H) 9.78(d, J = 12.88Hz, 1H) 13.08(br. s., 1H); (M+H)⁺ 320.9。

[0451] 中间体 2。

[0452] 2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0453]



[0454] A. 2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。

[0455] 5 分钟内,向 10.0g(60.2mmol)3,4-二氨基苯甲酸甲酯、10.5320(60.2mmol)2,6-二氯代苯甲醛和 100mL DMSO 的溶液中分次加入 1.9642g(9.64mmol)FeCl₃。将该深棕色溶液在空气中于室温下搅拌 48 小时。反应混合物用 EtOAc 萃取,然后用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。真空除去大部分溶剂直到固体沉淀出来。过滤固体获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.15(s, 6H) 3.93(s, 3H) 7.26(d, J = 7.45Hz, 2H) 7.37-7.42(m, 1H) 7.65(d, J = 8.34Hz, 0.5H) 7.80-7.83(m, 0.5H) 7.87-7.95(m, 1H) 8.16(d, J = 1.14Hz, 0.4H) 8.33(s, 0.5H) 13.00(d, J = 15.28Hz, 1H)。MS(m/z) 281.1M(+1), t_R = 1.30, Meth 10

[0456] B. 2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0457] 向 7.23g(25.8mmol)2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的 50mL MeOH 棕褐色悬浮液中加入 80mL NaOH(1N)。将其于室温下搅拌 48h。将该红色/棕色溶液干燥,向残留物中加入 50mL 水,调节至 pH4。过滤固体获得接近定量收率的目标化合物,为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.03(s, 6H) 7.14(d, J = 7.58Hz, 2H) 7.27(t, J = 7.64Hz, 1H) 7.50(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 7.67(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 7.78(dd, J = 15.09, 8.40Hz, 1H) 8.03(s, 0.5H) 8.20(s, 0.5H) 12.64(br. s., 1H) 12.85(d, J = 16.29Hz, 1H)。MS(m/z) 267.1M(+1), t_R = 0.87, Meth 10

实施例

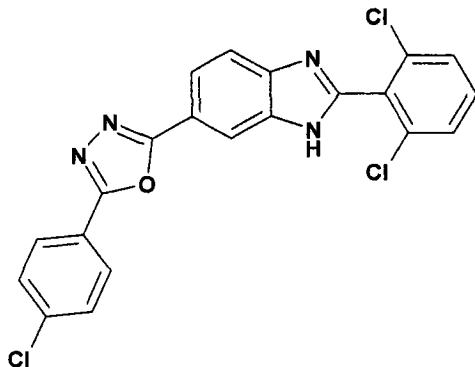
[0458] 下列实施例用于阐述本发明,并非对其限定。如果没有另外说明,所有的蒸发均在减压下进行,优选在约 50mmHg 和 100mmHg 之间。终产物、中间体和原料的结构通过标准分析方法(例如微量分析)、熔点(m. p.)和色谱特征(例如 MS、IR 和 NMR)进行。使用的缩

写是本领域中那些常规缩写。

[0459] 实施例 1-1

[0460] 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0461]



[0462] A. 4-氯代-苯甲酸 N'-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼。

[0463] 向 1.00g (3.26mmol) 2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸、.5554g (3.26mmol) 4-氯代-苯甲酰肼和 18mL DMF 的黄色溶液中加入 .7501g (3.91mmol) EDCI 和 .5280g (3.91mmol) HOBt。将其于室温下搅拌 6h。加入 20mL 水,通过过滤收集获得的沉淀物,获得目标化合物,为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.59-7.72 (m, 5H) 7.81-7.89 (m, 1.5H) 7.93-7.99 (m, 2.5H) 8.17 (s, 0.5H) 8.34 (s, 0.5H) 10.51-10.66 (m, 2H) 13.23 (d, J = 28.67Hz, 1H)。MS (m/z) 460.9M(+1), t_R = 1.18 (宽峰), Meth 10

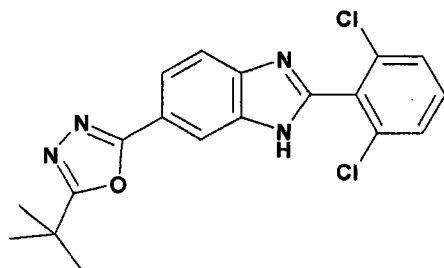
[0464] B. 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0465] 向 20mL 微波瓶中加入 .500g (1.09mmol) 4-氯代-苯甲酸 N'-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼、13mL THF 和 .5187g (2.18mmol) Burgess 试剂。将悬浮液置于 150℃ 的微波炉中 20 分钟。将粗品溶液浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化 (ACN/DCM, 1 : 9-6 : 4), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.67 (m, 1H) 7.68-7.74 (m, 4.5H) 7.78-7.81 (m, 0.6H) 7.94 (d, J = 8.46Hz, 0.5H) 8.02-8.10 (m, 1H) 8.17-8.22 (m, 2H) 8.33 (d, J = 1.01Hz, 0.4H) 8.49-8.52 (m, 0.6H) 13.36 (d, J = 10.36Hz, 1H)。MS (m/z) 442.9M(+1), t_R = 1.49, Meth 10

[0466] 实施例 1-2

[0467] 6-(5-叔-丁基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0468]

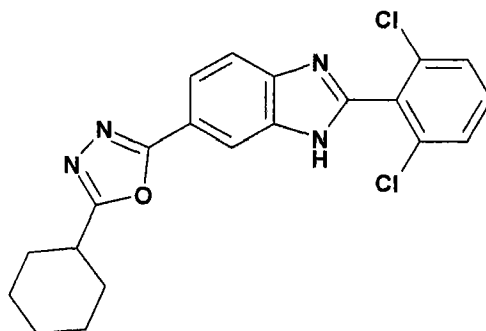


[0469] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成, 采用新戊酰基肟肟。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (s, 9H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.69-7.73 (m, 2H) 7.77 (d, J = 8.59Hz, 0.5H) 7.90 (s, 1H) 7.95 (dd, J = 8.46, 1.39Hz, 0.5H) 8.18 (s, 0.5H) 8.34 (s, 0.5H) 13.28 (d, J = 6.57Hz, 1H)。MS (m/z) 387.1M(+1), t_R = 1.36, Meth 10

[0470] 实施例 1-3

[0471] 6-(5-环己基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0472]

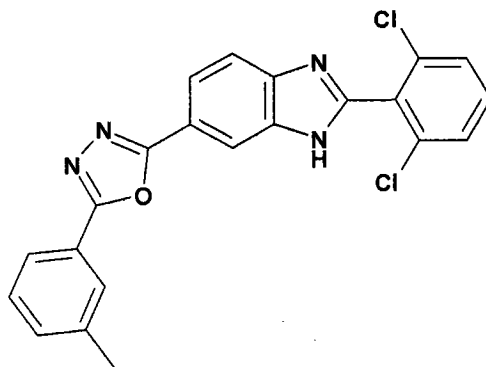


[0473] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.18-1.28 (m, 1H) 1.31-1.41 (m, 2H) 1.51-1.64 (m, 3H) 1.68-1.75 (m, 2H) 2.00-2.07 (m, 2H) 2.95-3.03 (m, 1H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.62-7.66 (m, 2H) 7.71 (br. s., 1H) 7.84 (br. s., 1H) 8.16 (d, J = 56.46Hz, 1H) 13.24 (s, 1H)。MS (m/z) 413.1M(+1), t_R = 1.50, Meth 10

[0474] 实施例 1-4

[0475] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-m-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0476]

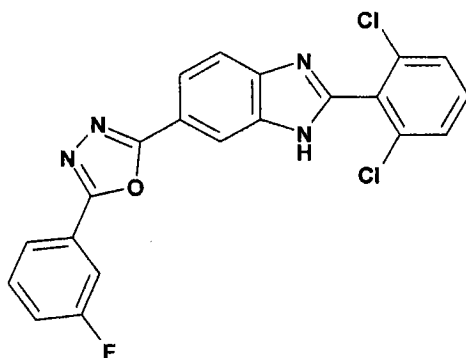


[0477] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (MeOH/DCM, 0.5 : 9.5-1 : 9), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46 (s, 3H) 7.46-7.50 (m, 1H) 7.54 (t, J = 7.64Hz, 1H) 7.64-7.69 (m, 1H) 7.70-7.75 (m, 2H) 7.82 (br. s., 0.5H) 7.97-8.04 (m, 2H) 8.07 (br. s., 1H) 8.35 (br. s., 0.3H) 8.52 (br. s., 0.5H) 13.36 (br. s., 1H)。MS (m/z) 421.1M(+1), t_R = 1.47, Meth 10

[0478] 实施例 1-5

[0479] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(3-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑.

[0480]

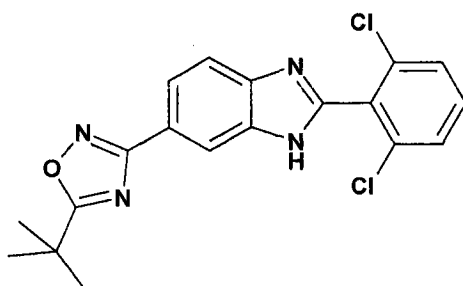


[0481] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73-7.79 (m, 1H). 8.6-7.92 (m, 1H) 7.93-7.98 (m, 2.8H) 8.05 (br. s., 0.5H) 8.17 (br. s., 0.3H) 8.23-8.30 (m, 2H) 8.32 (d, $J = 6.32\text{Hz}$, 1H) 8.60 (br. s., 0.4H) 8.78 (br. s., 0.5H) 13.60 (br. s., 1H)。MS (m/z) 425.0M(+1), $t_R = 1.46$, Meth 10

[0482] 实施例 1-6

[0483] 6-(5-叔-丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑.

[0484]



[0485] A. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲腈.

[0486] 向 20mL 闪烁瓶中加入 .500g (2.86mmol) 2,6-二氯代-苯甲醛、.3804g (2.86mmol) 3,4-二氨基-苄腈和 6mL DMSO。向该棕色溶液中加入 .1995g (1.23mmol) FeCl₃。将其于室温下在空气中搅拌 18h。用 EtOAc 萃取,用水和盐水洗涤。干燥并经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.72 (m, 4H) 7.79 (br. s., 1H) 8.27 (br. s., 1H) 13.48 (br. s., 1H)。MS (m/z) 288.1M(+1), $t_R = 1.18$, Meth 10

[0487] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-N-羟基-3H-苯并咪唑-5-甲腈.

[0488] 向 25mL rbf 中加入 .100g (.347mmol) 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲腈、2mL EtOH、.0482g (.694mmol) 羟胺 HCl 和 .048mL (.694mmol) Et₃N。将其于回流下 80℃ 搅拌 4h。将其真空浓缩,粗品直接用于下一反应。MS (m/z) 321.1M(+1), $t_R = 0.93$, Meth 10

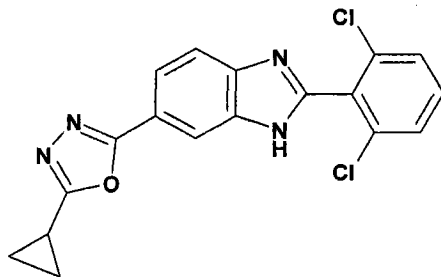
[0489] C. 6-(5-叔-丁基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑.

[0490] 向 25mL rbf 中加入 .111g(.347mmol) 2-(2,6-二氯代-苯基)-N-羟基-3H-苯并咪唑-5-甲脒、2.5mL 特戊酸酐(溶剂)。将其于 100℃ 搅拌 18h。将其冷却至室温,用 EtOAc 萃取。有机层用水、1N KOH 和盐水洗涤。经硫酸镁干燥,真空除去挥发物。粗品经硅胶柱色谱纯化(EtOAc/Hep, 1 : 9-5 : 5),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48(s, 9H) 7.62-7.67(m, 1H) 7.68-7.76(m, 2.5H) 7.84-7.98(m, 1.5H) 8.18(br. s., 0.5H) 8.32(br. s., 0.5H) 13.20(br. s., 1H)。MS(m/z) 387.1M(+1), t_R = 1.55, Meth 10

[0491] 实施例 1-7

[0492] 6-(5-环丙基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑.

[0493]

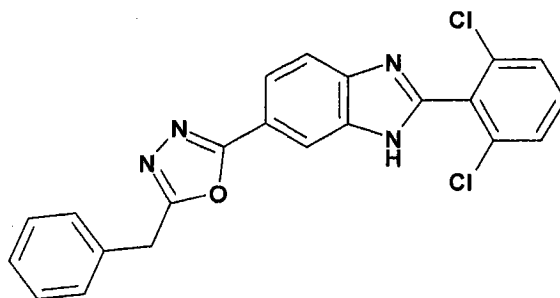


[0494] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化(EtOAc/Hep, 1 : 9-10 : 0),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14-1.23(m, 4H) 2.30-2.37(m, 1H) 7.63-7.68(m, 1H) 7.69-7.77(m, 2.5H) 7.85-7.94(m, 1.4H) 8.13(s, 0.4H) 8.29(s, 0.5H) 13.30(s, 1H)。MS(m/z) 371.0M(+1), t_R = 1.24, Meth 10

[0495] 实施例 1-8

[0496] 6-(5-苄基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑.

[0497]

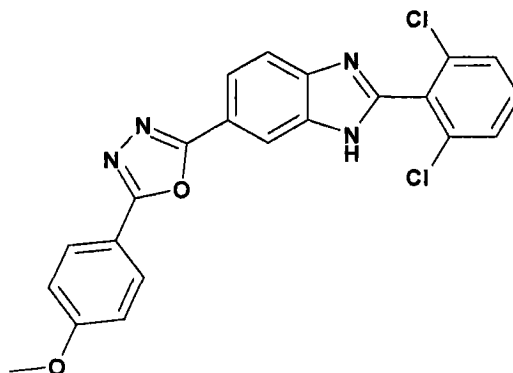


[0498] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化(EtOAc/Hep, 1 : 9-10 : 0),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.40(s, 2H) 7.30-7.34(m, 1H) 7.38-7.46(m, 4H) 7.64-7.69(m, 1H) 7.70-7.74(m, 2H) 7.77(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 7.85-7.93(m, 1.5H) 8.13(s, 0.5H) 8.28(s, 0.4H) 13.32(br. s., 1H)。MS(m/z) 421.1M(+1), t_R = 1.38, Meth 10

[0499] 实施例 1-9

[0500] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑.

[0501]

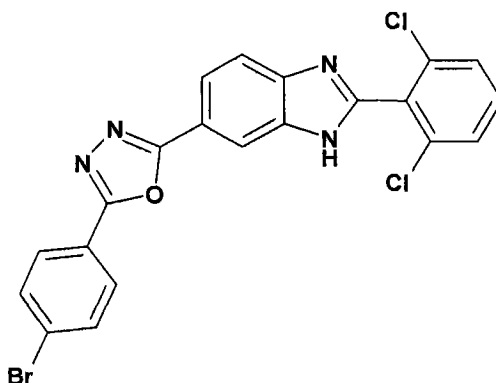


[0502] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-6 : 4), 获得目标化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.94 (s, 3H) 7.25 (d, J = 8.84 Hz, 2H) 7.69-7.74 (m, 1H) 7.76-7.80 (m, 2H) 7.86 (d, J = 8.46 Hz, 0.5H) 7.99 (d, J = 7.07 Hz, 0.4H) 8.06-8.15 (m, 1H) 8.18 (d, J = 8.72 Hz, 2H) 8.37 (br. s., 0.4H) 8.54 (br. s., 0.5H) 13.40 (br. s., 1H)。MS (m/z) 437.1 M(+1), t_R = 1.45, Meth10

[0503] 实施例 1-10

[0504] 6-[5-(4-溴-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0505]

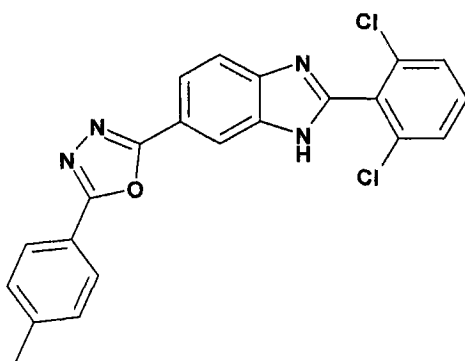


[0506] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7.5 : 2.5), 获得目标化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.68-7.74 (m, 1H) 7.76-7.80 (m, 2H) 7.86 (d, J = 8.21 Hz, 0.5H) 7.93 (d, J = 8.59 Hz, 2H) 8.00 (d, J = 6.82 Hz, 0.4H) 8.08-8.16 (m, 1H) 8.19 (d, J = 8.46 Hz, 2H) 8.40 (br. s., 0.4H) 8.57 (br. s., 0.5H) 13.42 (br. s., 1H)。MS (m/z) 486.9 M(+1), t_R = 1.57, Meth 10

[0507] 实施例 1-11

[0508] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-*p*-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0509]

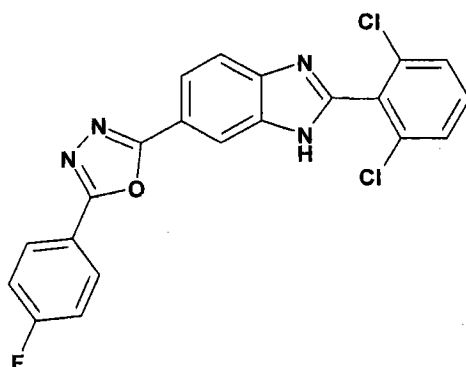


[0510] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (s, 3H) 6.61 (d, J = 7.96Hz, 2H) 6.77-6.83 (m, 1H) 6.84-6.88 (m, 2H) 6.94 (d, J = 8.34Hz, 0.5H) 7.08 (d, J = 8.46Hz, 0.4H) 7.16-7.25 (m, 3H) 7.46 (s, 0.4H) 7.64 (s, 0.5H) 12.49 (d, J = 7.33Hz, 1H)。MS (m/z) 421.1M(+1), t_R = 1.52, Meth 10

[0511] 实施例 1-12

[0512] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0513]

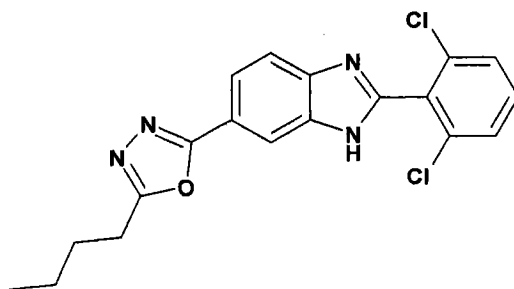


[0514] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.41-7.47 (m, 2H) 7.57-7.62 (m, 1H) 7.63-7.67 (m, 2H) 7.74 (d, J = 8.46Hz, 0.6H) 7.88 (d, J = 8.59Hz, .5H) 7.96-8.04 (m, 1H) 8.16-8.22 (m, 2H) 8.27 (d, J = 0.88Hz, 0.4H) 8.45 (s, 0.6H) 13.30 (d, J = 11.24Hz, 1H)。MS (m/z) 424.9M(+1), t_R = 1.47, Meth 10

[0515] 实施例 1-13

[0516] 6-(5-丁基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0517]



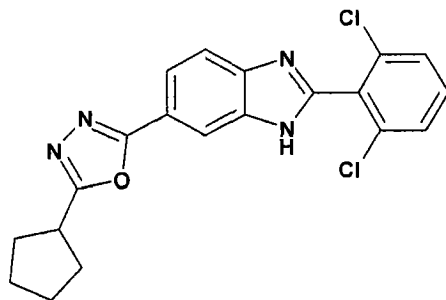
[0518] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残

留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.01 (t, J = 7.39Hz, 3H) 1.44-1.53 (m, 2H) 1.80-1.88 (m, 2H) 3.02 (t, J = 7.45Hz, 2H) 7.69-7.74 (m, 1H) 7.75-7.79 (m, 2H) 7.83 (d, J = 8.46Hz, 0.6H) 7.93-8.02 (m, 1.4H) 8.21 (s, 0.4H) 8.35 (s, 0.5H) 13.38 (s, 1H)。MS (m/z) 387.3M(+1), t_R = 1.43, Meth 10

[0519] 实施例 1-14

[0520] 6-(5-环戊基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-2-(2,6-二氯代-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0521]

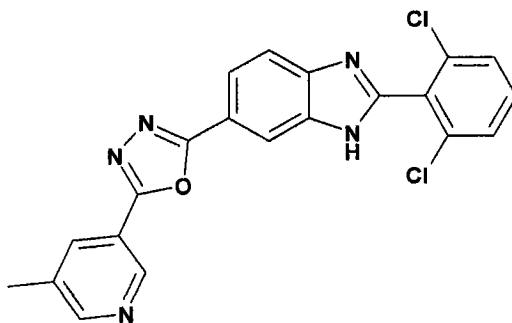


[0522] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-7 : 3), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.66-1.84 (m, 4H) 1.91-2.01 (m, 2H) 2.09-2.18 (m, 2H) 3.43-3.51 (m, 1H) 7.65-7.69 (m, 1H) 7.71-7.79 (m, 2.5H) 7.88-7.97 (m, 1.5H) 8.17 (s, 0.4H) 8.31 (s, 0.6H) 13.32 (br. s., 1H)。MS (m/z) 399.1M(+1), t_R = 1.43, Meth 10

[0523] 实施例 1-15

[0524] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(5-甲基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0525]



[0526] A. 5-甲基-烟酸 N' -[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羧基]-酰肼。

[0527] 向 .200g (.623mmol) 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (中间体 1)、.0854g (.623mmol) 5-甲基烟酸和 5mL DMF 的黄色溶液中加入 .1453g (.747mmol) EDCI 和 .1010g (.747mmol) HOBt。将其于室温下搅拌 18h。加入 5mL 水、EtOAc, 过滤固体, 获得 .1680g 目标化合物。直接用于下一步反应。MS (m/z) 440.0M(+1), t_R = 1.00, Meth 10

[0528] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(5-甲基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

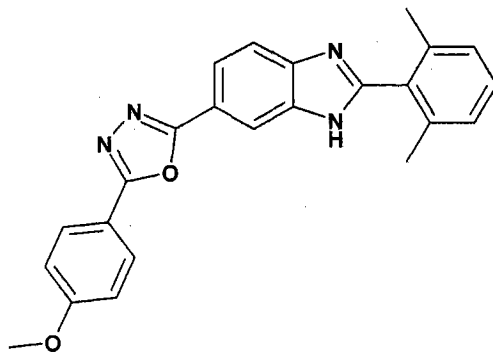
[0529] 目标化合物根据类似于实施例 1-1 步骤 B 的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/Hep, 1 : 9-10 : 0), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.58 (s, 3H) 7.76-7.81 (m, 1H) 7.83-7.87 (m, 2H) 7.94 (d, J =

8.46Hz, 0.6H) 8.08(d, $J = 8.46\text{Hz}$, 0.4H) 8.18-8.26(m, 1H) 8.48-8.55(m, 1.4H) 8.68(s, 0.6H) 8.81(s, 1H) 9.29(s, 1H) 13.50(d, $J = 11.37\text{Hz}$, 1H)。MS(m/z) 422.1M(+1), $t_R = 1.31$, Meth 10

[0530] 实施例 1-16

[0531] 2-(2,6-二甲基-苯基)-6-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0532]

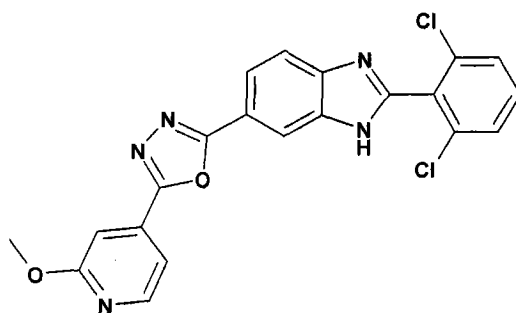


[0533] 向 5mL 微波瓶中加入 .2225g(.537mmol) 4-甲氧基-苯甲酸 N'-[2-(2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼、4mL THF 和 .2558g(1.07mmol) burgess 试剂。将悬浮液置于 150℃ 的微波炉 15 分钟。将粗品溶液浓缩, 残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/DCM, 1 : 9-6 : 4), 获得目标化合物。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.28(s, 6H) 4.02(s, 3H) 7.35(dd, $J = 15.73, 8.27\text{Hz}$, 4H) 7.50(t, $J = 7.64\text{Hz}$, 1H) 7.87(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 0.5H) 8.04(d, $J = 8.46\text{Hz}$, 0.5H) 8.15(dd, $J = 12.19, 8.65\text{Hz}$, 1H) 8.24-8.29(m, 2H) 8.38(s, 0.4H) 8.60(s, 0.5H) 13.15(d, $J = 14.27\text{Hz}$, 1H)。MS(m/z) 397.2M(+1), $t_R = 1.48$, Meth 10

[0534] 实施例 1-17

[0535] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0536]



[0537] A. 2-甲氧基-异烟酸 N'-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼 (4b)。

[0538] 目标化合物根据实施例 1-15 步骤 A 的类似方法合成。直接用于下一步反应。MS(m/z) 456.0M(+1), $t_R = 1.06$, Meth 10

[0539] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑 (3b)。

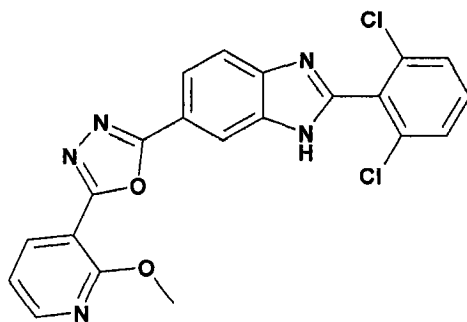
[0540] 目标化合物根据实施例 1-1 步骤 B 的类似方法合成。将最后的反应混合物浓缩,

残留物经酸性 HPLC 纯化 (ACN/H₂O, 3 : 7-10 : 0) (0.1% TFA 的水溶液), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.15 (s, 3H) 7.73 (s, 1H) 7.82-7.92 (m, 4H) 8.06 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.29 (dd, J = 8.53, 1.58Hz, 1H) 8.63 (d, J = 5.31Hz, 1H) 8.68 (s, 1H)。MS (m/z) 438.0M(+1), t_R = 1.39, Meth 10

[0541] 实施例 1-18

[0542] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0543]



[0544] A. 2-甲氧基-烟酸 N' -[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼 (4c)。

[0545] 目标化合物根据与实施例 1-15 步骤 A 类似的方法合成。直接用于下一步反应。MS (m/z) 456.0M(+1), t_R = 1.05, Meth 10

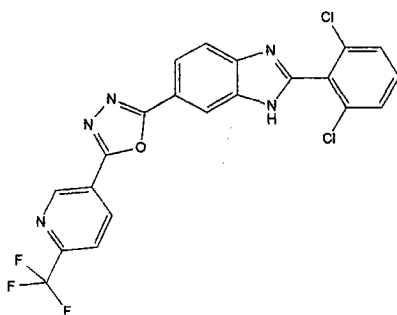
[0546] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑 (3c)。

[0547] 目标化合物根据与实施例 1-1 类似的方法合成。将最后的反应混合物浓缩, 残留物经酸性 HPLC 纯化 (ACN/H₂O, 3 : 7-10 : 0) (0.1% TFA 的水溶液), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1H 4.20 (s, 3H) 7.40 (dd, J = 7.52, 4.99Hz, 1H) 7.77-7.82 (m, 1H) 7.86 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 8.01 (d, J = 8.46Hz, 1H) 8.17 (dd, J = 8.53, 1.58Hz, 1H) 8.51 (s, 1H) 8.61 (ddd, J = 8.94, 7.11, 1.89Hz, 2H)。MS (m/z) 438.0M(+1), t_R = 1.32, Meth 10

[0548] 实施例 1-19

[0549] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-[5-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑。

[0550]



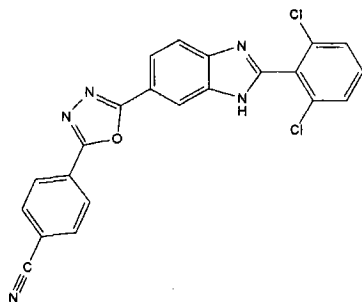
[0551] 将 6-三氟甲基-烟酰氯 (119uL, 0.817mmol) 加至 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯

并咪唑-5-甲酸酐肼 (250mg, 0.778mmol) 的 THF (10mL) 和 EDIPA (149uL, 0.856mmol) 溶液中。将反应物搅拌 17hr。反应物用 EtOAc (75mL) 稀释, 用水洗涤 (20mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩物溶于 DMF (3mL), 转移至含有 Burgess 试剂 (555mg, 2.33mmol) 的微波瓶中。将反应物通过微波照射加热至 150℃ 15 分钟。反应物用 EtOAc (75mL) 稀释, 用水 (15mL) 萃取。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物经硅胶柱色谱纯化 (15-40% ACN/DCM), 将获得的无色膜状物用 MeOH/DCM 研磨, 获得目标化合物 (214mg): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 7.64-7.68 (m, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.73 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.83 (互变异构体, d, J = 8.46Hz, 1H) 7.97 (互变异构体, d, J = 8.59Hz, 1H) 8.12 (dd, J = 14.15, 8.72Hz, 1H) 8.21 (d, J = 8.34Hz, 1H) 8.41 (互变异构体, s, 1H) 8.60 (互变异构体, s, 1H) 8.85 (d, J = 8.34Hz, 1H) 9.54 (s, 1H) 13.41 (d, J = 14.15Hz, 1H); LCMS t_R = 1.53min, MS (m/z) 476.7。

[0552] 实施例 1-20

[0553] 4-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-苄腈。

[0554]

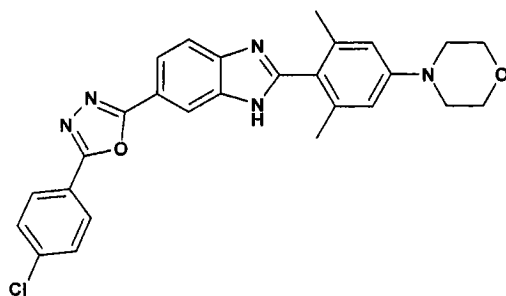


[0555] 合并 4-氰基-苯甲酸 (120mg, 0.817mmol)、2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (250mg, 0.778mmol)、HATU (445mg, 1.17mmol)、EDIPA (204uL, 1.17mmol) 和 DMF (5mL), 搅拌 25hr。用 EtOAc (75mL) 稀释反应物, 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将浓缩物溶于 DMF (3mL), 加入 Burgess 试剂 (555mg, 2.33mmol)。通过微波照射加热反应物至 150℃ 20 分钟。用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (20mL)。有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。浓缩物经硅胶色谱纯化 (10-40% ACN/DCM), 获得白色固体。将该固体悬浮于水中, 搅拌 6hr。过滤收集固体, 用 Et₂O 洗涤。于 40℃ 真空干燥固体 2 天, 获得目标化合物 (138mg), 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.68 (m, 1H) 7.70-7.74 (m, 2H) 7.79-7.85 (互变异构体, m, 1H) 7.96 (互变异构体, d, J = 8.59Hz, 1H) 8.06-8.15 (m, 3H) 8.35-8.40 (m+ 互变异构体, 2H) 8.52-8.60 (m, 1H) 13.39 (d, J = 12.76Hz, 1H); LCMS t_R = 1.35min, MS (m/z) 432.0。

[0556] 实施例 1-21

[0557] 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-苯并咪唑

[0558]



[0559] A. 2-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

[0560] 3.65g 3,4-二氨基苯甲酸甲酯和 3.3g 2,6-二甲基-4-羟基苯甲醛于室温下在 25mL DMSO 中搅拌。通过吸管加入 170mg FeCl_3 的 5mL DMSO 溶液,将反应物于相同温度下搅拌 5 天。然后反应物用水稀释,过滤收集获得的沉淀物。滤饼用水和庚烷洗涤,在抽吸漏斗中空气干燥,获得目标化合物。LCMS 保留 $T = 1.01\text{min}$ 。(M+H) $^+ = 297.01$,方法 10。

[0561] B. 2-(2,6-二甲基-4-三氟甲磺酰基氧基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

[0562] 将 2.9g 2-(4-羟基-2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯于室温下、氮气环境下在 20mL 无水 DMF 中搅拌。将其采用 1.9mL 二异丙基乙基胺和 3.8g PhNTf_2 处理,将反应物于相同温度下搅拌 3 天。反应物用水稀释,过滤收集获得的沉淀物。滤饼用水洗涤,在抽吸漏斗中空气干燥,获得目标化合物。LCMS 保留 $T = 1.50\text{min}$ 。 $\text{MS}(m/z) = 429.0$ 。方法 10。

[0563] C. 2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

[0564] 向搅拌的 2.4g 2-(2,6-二甲基-4-三氟甲磺酰基氧基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的 6mL 甲苯溶液中加入 4mL 吗啉、280mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、400mgP(联苯基)t-Bu $_2$ 和 2.0g K_3PO_4 。将反应容器密封并于 80℃ 加热过夜。将反应物冷却至室温,用水和庚烷稀释。过滤收集获得的沉淀物,用水洗涤并干燥,获得目标化合物。LCMS 保留 $T = 1.14\text{min}$, $m/z = 366.2$,方法 10。

[0565] D. 2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

[0566] 向搅拌的 1.83g 粗品 2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸的 20mL THF 溶液中加入 20mL 水和 400mg LiOH,将其于室温下搅拌过夜。反应混合物用 100mL 水稀释,用 6N HCl 中和。过滤收集获得的沉淀物,干燥,获得目标化合物。LCMS 保留 $T = 0.75\text{min}$, $m/z = 352.1$ 。方法 10。

[0567] E. 4-氯代-苯甲酸 N'-[2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼

[0568] 向搅拌的粗品 2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸的 10mL DMF 溶液中加入 900mg 4-氯代苯甲酸酰肼、1.1g EDCI 和 700mgHOBt。将反应物于室温下、氮气环境中搅拌 5 小时。反应混合物用水稀释,过滤收集获得的沉淀物,经柱色谱纯化(DCM : MeOH = 20 : 1),获得目标化合物。LCMS ret $T = 1.19\text{min}$, $m/z = 504.1$,方法 10。

[0569] F. 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-苯并咪唑

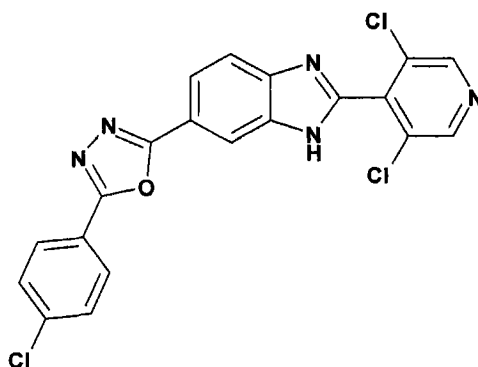
[0570] 将 252mg 4-氯代-苯甲酸 N'-[2-(2,6-二甲基-4-吗啉-4-基-苯基)-3H-苯

并咪唑-5-羰基]-酰肼置于微波管中,溶于 4mL THF 中。加入 300mg(甲氧基羰基氨磺酰基)三乙基铵氢氧化物(Burgess 试剂),将管密封,于 150℃微波照射 30 分钟。然后反应物用水和庚烷稀释。过滤收集沉淀物,经柱色谱纯化(庚烷:乙酸乙酯=1:1-1:2),获得目标化合物。LCMS ret T = 1.44min, m/z = 486.1, 方法 10。¹H NMR(400MHz, MeOD). ppm 2.29(br. s., 6H) 3.36(br. s., 5H) 3.99(br. s., 4H) 6.95(br. s., 2H) 7.81(s, 2H) 7.95(br. s., 1H) 8.25(br. s., 1H) 8.32(br. s., 2H) 8.56(br. s., 1H)。

[0571] 实施例 1-22

[0572] 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(3,5-二氯代-吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑。

[0573]



[0574] A. 2-(3,5-二氯代-吡啶-4-基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。

[0575] 目标化合物根据与中间体 2 步骤 A 类似的方法制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.88(s, 3H) 7.76(br. s., 1H) 7.92(d, J = 6.32Hz, 1H) 8.32(br. s., 1H) 8.90(s, 2H) 13.44(s, 1H)。MS(m/z) 322.0M(+1), t_R = 1.08, Meth 10

[0576] B. 2-(3,5-二氯代-吡啶-4-基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0577] 目标化合物根据与中间体 2 步骤 B 类似的方法制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.73(br. s., 1H) 7.91(d, J = 6.95Hz, 1H) 8.29(br. s., 1H) 8.90(s, 2H) 12.87(br. s., 1H) 13.41(br. s., 1H)。MS(m/z) 308.0M(+1), t_R = 0.77, Meth 10。

[0578] C. 4-氯代-苯甲酸 N' -[2-(3,5-二氯代-吡啶-4-基)-3H-苯并咪唑-5-羰基]-酰肼。

[0579] 目标化合物根据与实施例 1-1 步骤 A 类似的方法制备。粗品直接用于下一步反应。MS(m/z) 461.9M(+1), t_R = 1.10(宽峰), Meth 10

[0580] D. 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(3,5-二氯代-吡啶-4-基)-1H-苯并咪唑。

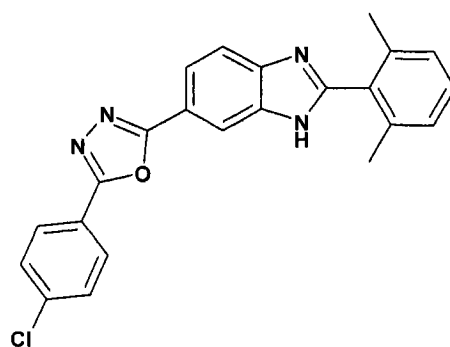
[0581] 目标化合物根据与实施例 1-1 步骤 B 类似的方法制备。将最后的反应混合物浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化(ACN/DCM, 1:9-6:4),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.69-7.76(m, 2H) 7.91(d, J = 6.82Hz, 1H) 8.09(d, J = 8.21Hz, 1H) 8.17-8.23(m, 2H) 8.49(br. s., 1H) 8.92(s, 2H) 13.50(br. s., 1H)。MS(m/z) 443.9M(+1), t_R = 1.42, Meth 10

[0582] 实施例 1-23

[0583] 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-(2,6-二甲基-苯基)-1H-苯

并咪唑。

[0584]

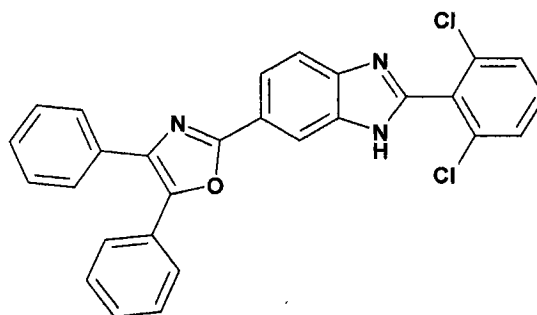


[0585] 目标化合物根据与实施例 1-16 类似的方法制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.12 (s, 6H) 7.22 (d, J = 7.58Hz, 2H) 7.35 (t, J = 7.58Hz, 1H) 7.68-7.75 (m, 2.5H) 7.89 (d, J = 8.46Hz, 0.5H) 7.98-8.05 (m, 1H) 8.19 (t, J = 7.71Hz, 2H) 8.25 (s, 0.5H) 8.47 (s, 0.5H) 13.01 (d, J = 16.04Hz, 1H)。MS (m/z) 401.1M(+1), t_R = 1.44, Meth 10

[0586] 实施例 1-24

[0587] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(4,5-二苯基-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0588]



[0589] A. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 ((1R,2S)-2-羟基-1,2-二苯基-乙基)-酰胺。

[0590] 向 20mL 闪烁瓶中加入 .200g (.651mmol) 中间体 1、.0825g (.716mmol) 2-氨基环己醇、5mL DMF、.1815mL (1.30mmol) Et₃N 和 .4952g (1.3mmol) HATU。将其于室温下搅拌 18h。用 EtOAc 萃取,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。目标化合物与根据实施例 1-24 步骤 A 类似的方法制备。直接用于下一步反应。MS (m/z) 502.1M(+1), t_R = 1.34, Meth 10

[0591] B. 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 ((R)-2-氧代-1,2-二苯基-乙基)-酰胺。

[0592] 目标化合物根据与实施例 1-24 步骤 B 类似的方法制备。粗品直接用于下一步反应。MS (m/z) 500.1M(+1), t_R = 1.46, Meth 10

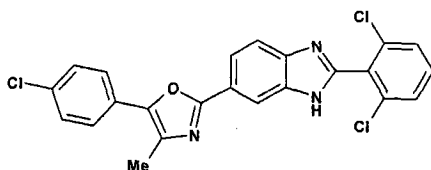
[0593] C. 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(4,5-二苯基-噁唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0594] 目标化合物根据与实施例 1-24 类似的方法制备,但是将棕色溶液浓缩,残留物经硅胶柱色谱纯化 (EtOAc/DCM, 1 : 9-6 : 4), 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.42-7.56 (m, 6.5H) 7.64-7.80 (m, 8H) 7.91 (d, J = 8.59Hz, 0.6H) 8.04-8.12 (m, 1H) 8.29 (d, J = 0.88Hz, 0.5H) 8.46 (d, J = 0.76Hz, 0.5H) 13.27 (s, 1H)。MS (m/z) 482.1M(+1), t_R = 1.79, Meth 10

[0595] 实施例 1-25

[0596] 6-[5-(4-氯代苯基)-4-甲基-噁唑-2-基]-2-(2,6-二氯代苯基)-1H-苯并咪唑

[0597]



[0598] A. 2-溴-1-(4-氯代苯基)-丙-1-酮

[0599] 将 p-氯代苯丙酮 (2.0g, 11.9mmol) 的二氯甲烷 (35mL) 搅拌溶液采用一滴 48% HBr 和一滴溴处理。当颜色消退时, 滴加溴 (608 μ L, 1.90g, 11.9mmol)。将溶液搅拌直到 15 分钟后颜色完全消失, 然后将混合物减压浓缩, 获得目标化合物。

[0600] B. N,N-二甲酰基-2-氨基-1-(4-氯代苯基)-苯丙酮

[0601] 将获自步骤 A 的 2-溴-1-(4-氯代苯基)-丙-1-酮和二甲酰基氨化钠 (1.24g, 13.0mmol) 的 DMF (10mL) 溶液于室温下搅拌 18h。将溶液倒入乙酸乙酯中, 用水萃取一次, 用盐水萃取 5 次。干燥有机相, 过滤, 减压除去溶剂。残留物经色谱纯化, 采用 20-50% 庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱, 获得目标化合物。

[0602] C. 1-(4-氯代苯基)-2-氨基苯丙酮盐酸盐

[0603] 将 N,N-二甲酰基-2-氨基-1-(4-氯代苯基)-苯丙酮 (2.36g, 9.85mmol) 在 40mL 19 : 1 乙醇 / conc. HCl 中的溶液于室温下搅拌 18h。减压除去溶剂, 获得目标化合物。

[0604] D. 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 [2-(4-氯代苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-酰胺

[0605] 将 1-(4-氯代苯基)-2-氨基苯丙酮盐酸盐 (365mg, 1.66mmol)、2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-碳酰氯盐酸盐 (600mg, 1.66mmol) (实施例 1-27, 步骤 E) 和三乙胺 (924 μ L, 671mg, 6.63mmol) 在 THF (25mL) 中的混合物于室温下搅拌 18hrs。将溶液倒入乙酸乙酯, 用水和盐水萃取。干燥有机层, 过滤, 减压除去溶剂。残留物经色谱纯化, 采用 50-90% 庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱, 获得目标化合物。MS : m/z 473.9 (M+1); 1 H-NMR (丙酮-d₆) : 8.57 (m, 宽峰, 1H), 8.37 (m, 3H), 8.11 (m, 宽峰, 1H), 7.83 (m, 5H), 5.92 (五重峰, J = 7.2Hz, 1H), 1.75 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

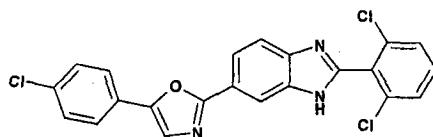
[0606] E. 6-[5-(4-氯代苯基)-4-甲基噁唑-2-基]-2-(2,6-二氯代苯基)-1H-苯并咪唑

[0607] 将 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 [2-(4-氯代苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-酰胺 (480mg, 1.02mmol) 和 Burgess 试剂 (848mg, 4.06mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物在微波设备中于 150°C 加热 30 分钟。将混合物倒入乙酸乙酯, 用水和盐水萃取。干燥有机层, 过滤, 减压除去溶剂。残留的油状物用乙腈研磨, 获得目标化合物。 1 H-NMR (DMSO-d₆) : 8.40 (s, 宽峰, 0.5H), 8.22 (s, 宽峰, 0.5H), 8.0 (m, 1H), 7.72 (m, 8H), 2.47 (s, 3H)。MS : m/z 455.9 (M+1); 高分辨率 MS (M+H) : 理论值 : 454.0281, 实测值 : 454.0279。

[0608] 实施例 1-26

[0609] 6-[5-(4-氯代苯基)-噁唑-2-基]-2-(2,6-二氯代苯基)-1H-苯并咪唑

[0610]



[0611] A. N,N-二甲酰基-2-氨基-1-(4-氯代苯基)-苯乙酮

[0612] 将2-溴-1-(4-氯代苯基)-苯乙酮(500mg, 2.14mmol)和二甲酰基氯化钠(244mg, 2.57mmol)在DMF(5mL)中的混合物于室温下搅拌18h。将混合物倒入乙酸乙酯,用水萃取一次,用盐水萃取5次。硫酸镁干燥有机层,过滤,减压除去溶剂。残留物经色谱纯化,采用20-60%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,获得目标化合物。

[0613] B. 1-氨基-2-(4-氯代苯基)-苯乙酮盐酸盐

[0614] 将N,N-二甲酰基-2-氨基-1-(4-氯代苯基)-苯乙酮(490mg, 2.14mmol)在20mL 19:1乙醇/conc. HCl中的溶液于室温下搅拌18h。减压除去溶剂,获得目标化合物。

[0615] C. 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

[0616] 向3,4-二氨基苯甲酸甲酯(3.32g, 20mmol)和2,6-二氯代苯甲醛(3.5g, 20mmol)的DMF(20mL)+水(2mL)溶液中加入过硫酸氢钾(2.46g, 4mmol)。将混合物于室温下搅拌18h,然后加入EtOAc。将混合物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。减压除去溶剂,获得目标化合物,为黄色固体。

[0617] D. 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

[0618] 向2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯(5.8g)的40mL MeOH/THF(1:1)溶液中加入1N NaOH(20mL)。将混合物于室温下搅拌18h,然后加入1N HCl直到pH为3。过滤获得的沉淀物,用水洗涤,减压干燥,获得目标化合物。

[0619] E. 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-碳酰氯盐酸盐

[0620] 将2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸(5g)在含有催化量的DMF的亚硫酸氯(10mL)中的混合物于室温下搅拌18h。加入二氯甲烷,过滤获得的固体,用二氯甲烷洗涤,减压干燥,获得目标化合物,为灰白色固体。

[0621] F. 2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸[2-(4-氯代苯基)-2-氧代-乙基]-酰胺

[0622] 将1-氨基-2-(4-氯代苯基)-苯乙酮盐酸盐(320mg, 1.55mmol)、2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-碳酰氯盐酸盐(562mg, 1.55mmol)和三乙胺(866mL, 629mg, 6.21mmol)在THF(20mL)中的混合物于室温下搅拌18h。将混合物倒入乙酸乙酯,用水和盐水萃取。干燥有机相,过滤,减压除去溶剂。残留物经色谱纯化,采用50-90%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,获得目标化合物,为固体。MS :m/z 460.0 (M+1)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 13.21(s, 0.45H), 13.15(s, 0.55H), 8.93(m, 1H), 8.32(s, 0.55H), 8.14(s, 0.45H), 8.08(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.82(m, 2H), 7.66(m, 5H), 4.79(d, J = 5.4Hz, 2H)。

[0623] G. 6-[5-(4-氯代苯基)-噁唑-2-基]-2-(2,6-二氯代苯基)-1H-苯并咪唑

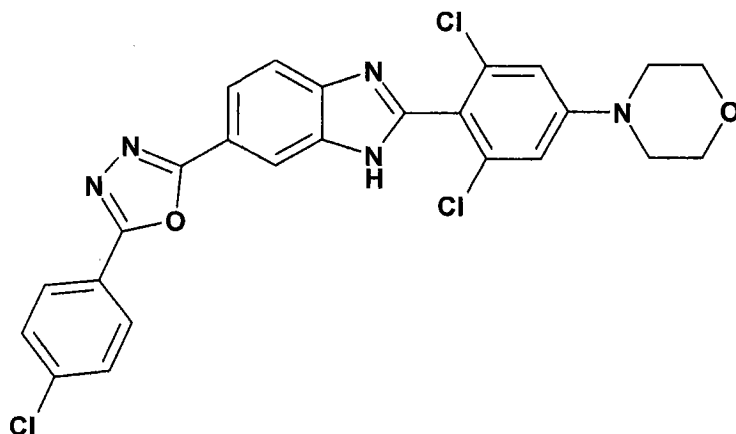
[0624] 将2-(2,6-二氯代苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸[2-(4-氯代苯基)-2-氧代-乙基]-酰胺(310mg, 0.68mmol)和Burgess试剂(644mg, 2.70mmol)在THF(10mL)中的溶液在微波设备中于150℃加热30分钟。将混合物倒入乙酸乙酯,用水和盐水萃取。干燥有机相,过滤,减压除去溶剂。残留物经色谱纯化,采用40-75%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,随后经第二次色谱纯化,采用二氯甲烷/丙酮(0-20%)梯度洗脱,获得目标化合物。

[0625] ^1H -NMR(DMSO- d_6) : 8.69(m, 宽峰, 1H), 8.34(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.13(d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H), 8.04(s, 宽峰, 1H), 7.95(s, 1H), 7.84(m, 3H), 7.75(d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H)。MS : m/z 441.9 (M+1); 高分辨率 MS (M+H): 理论值 440.0124, 实测值 440.0126。

[0626] 实施例 1-27

[0627] 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0628]



[0629] A. 4-氯代-苯甲酸 N' -(4-氨基-3-硝基-苯甲酰基)-酰肼

[0630] 向 4-氯代-苯甲酸酰肼 (5.0g, 29mmol) 和 4-氨基-3-硝基-苯甲酸 (5.3g, 29mmol) 的 DMF (100mL) 溶液中加入 HOBT (3.9g, 29mmol) 和 EDCI (5.5g, 29mmol), 随后加入三乙胺 (12.1mL, 87mmol)。将混合物于室温下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入水 (50mL)。过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 真空干燥, 获得目标化合物, 为黄色固体。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ ppm 7.08 (d, $J = 8.97\text{Hz}$, 1H) 7.61 (m, 2H) 7.82-7.97 (m, 5H) 8.66 (d, $J = 2.15\text{Hz}$, 1H) 10.52 (s, 1H) 10.57 (s, 1H); (M+H) $^+$ = 335.0

[0631] B. 2,6-二氯代-4-吗啉-4-基-苯甲醛。

[0632] 于 -78°C 、氮气环境下, 将 sec-BuLi (1.4M 的环己烷溶液, 5.44mL) 滴加至 4-(3,5-二氯代-苯基)-吗啉 (Tetrahedron (2001), 57 (36), 7657-7664, 1.60g, 6.93mmol) 的无水 THF (20mL) 溶液中。将其搅拌 30 分钟, 向冷却的溶液中缓慢加入 DMF (2.68mL, 34.7mmol)。薄层色谱显示原料消失, 将反应物温热至 0°C 。通过加入 H_2O (15mL) 淬灭反应物, 将混合物用 EtOAc (150mL) 萃取。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。用 Et $_2$ O 研磨获得的固体, 得到目标化合物。蒸发滤液, 获得另一部分目标化合物, 为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 3.46-3.54 (m, 4H) 3.85-3.93 (m, 4H) 7.06 (s, 2H) 10.44 (s, 1H); MS (m/z) 260.0 (M+1)。

[0633] C. 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基胺。

[0634] 向 20mL 微波瓶中加入 1.00g (2.99mmol) 4-氯代-苯甲酸 N' -(4-氨基-3-硝基-苯甲酰基)-酰肼、12mL THF 和 1.9934g (8.36mmol) burgess 试剂。将悬浮液置于 150°C 的微波中 30 分钟。向橙/黄色悬浮液中加入 5mL MeOH, 过滤收集获得的沉淀物, 干燥, 获得目标化合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.31 (d, $J = 8.97\text{Hz}$, 1H) 7.80 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 8.12-8.19 (m, 2.7H) 8.25 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H) 8.77 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H)。MS (m/z) 317.0 (M+1), $t_R = 1.33$, Meth 10

[0635] D. 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺。

[0636] 向 25mL rbf 中加入 .4137g(1.31mmol)4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基胺、4mL THF/EtOH(1 : 1)。抽真空 3×, 然后加入 .1655gPtO₂(40% 重量比) 在 2mL THF/EtOH(1 : 1) 中的浆状物。充入 H₂3×, 将其于室温下搅拌 18h。加入 10mL DCM 和 Celite, 将其搅拌 1h。然后将混合物通过硅藻土垫过滤, 滤饼用 20mL DCM 洗涤。滤液真空减压浓缩, 获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.85(br. s., 1.7H) 5.31(br. s., 1.7H) 6.62(d, J = 8.08Hz, 1H) 7.19(dd, J = 8.08, 1.89Hz, 1H) 7.26(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.66-7.70(m, 2H) 8.02-8.06(m, 2H)。MS(m/z) 287.2M(+1), t_R = 1.18, Meth 10

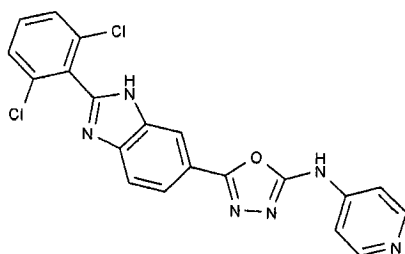
[0637] E. 6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-(2,6-二氯代-4-吗啉-4-基-苯基)-1H-苯并咪唑。

[0638] 向 50mL rbf 中加入 .2250g(.785mmol)4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺、.2041g(.785mmol)2,6-二氯代-4-吗啉-4-基-苯甲醛和 5mL DMSO。向该深棕色溶液中加入 .0190g(.118mmol)FeCl₃。将其在空气中搅拌 18h。然后粗品用 EtOAc 萃取, 合并的萃取液用水、盐水洗涤, 硫酸钠干燥。真空除去挥发物, 浓缩物经硅胶纯化(ACN/DCM, 1 : 9-10 : 0), 获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.30(d, J = 5.05Hz, 4H) 3.71-3.77(m, 4H) 7.17(s, 2H) 7.70-7.75(m, 2H) 7.90(d, J = 8.72Hz, 1H) 7.99-8.07(m, 1H) 8.19(d, J = 8.21Hz, 2H) 8.27(br. s., 1H) 8.47(s, 1H) 13.17(d, J = 8.97Hz, 1H)。MS(m/z) 528.0M(+1), t_R = 1.41, Meth 10

[0639] 实施例 1-28

[0640] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-吡啶-4-基-胺。

[0641]

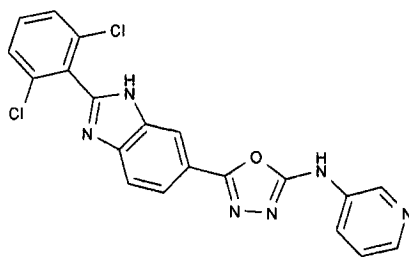


[0642] 将 4-氨基吡啶 (30mg, 0.312mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (56mg, 0.312mmol) 在 DMF (0.3mL) 中混合, 搅拌 2 天。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (77mg, 0.240mmol), 用 DMF (1.5mL) 稀释。将反应物加热至 80°C 1hr。加入 EDCI (92mg, 0.480mmol), 于 80°C 加热 1hr。将反应物冷却至室温, 用水稀释反应物。过滤收集沉淀物。反相 HPLC 纯化固体 (20-50% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 7.63-7.68(m, 1H) 7.71(s, 1H) 7.73(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.76-7.97(m, 4H) 8.05-8.27(m, 1H) 8.58(d, J = 6.44Hz, 2H) 13.34(br. s., 1H); MS(m/z) 423.0(M+1)。

[0643] 实施例 1-29

[0644] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-吡啶-3-基-胺。

[0645]

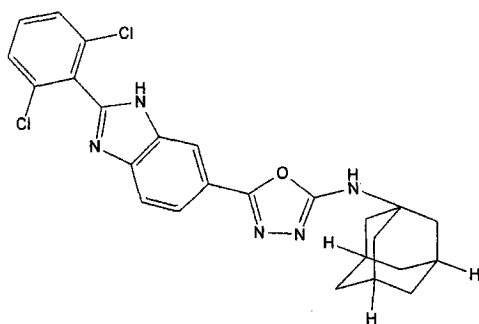


[0646] 将 3-氨基吡啶 (30mg, 0.312mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (56mg, 0.312mmol) 在 DMF (0.3mL) 中混合, 搅拌 2 天。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (77mg, 0.240mmol), 用 DMF (1.5mL) 稀释。将反应物加热至 80℃ 1hr。加入 EDCI (92mg, 0.480mmol), 于 80℃ 加热 1hr。将反应物冷却至室温, 用水稀释反应物。过滤收集沉淀物。反相 HPLC 纯化固体 (25-65% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.44 (dd, J = 8.34, 4.80Hz, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, J = 1.77Hz, 1H) 7.87 (br. s., 2H) 8.13 (ddd, J = 8.40, 2.59, 1.39Hz, 2H) 8.25 (dd, J = 4.80, 1.26Hz, 1H) 8.80 (d, J = 2.53Hz, 1H) 10.98 (s, 1H) 13.30 (br. s., 1H); MS (m/z) 423.1 (M+1)。

[0647] 实施例 1-30

[0648] 金刚烷-1-基-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0649]

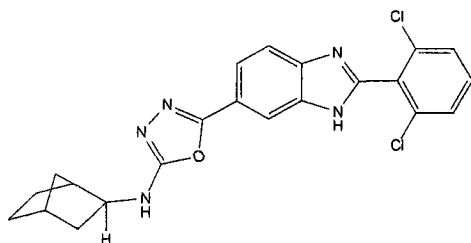


[0650] 将 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (100mg, 0.310mmol) 和 1-异硫代氰氧基-金刚烷 (78mg, 0.403mmol) 在 DMF (2mL) 中混合, 加热至 70℃ 1hr。加入 EDCI (119mg, 0.620mmol), 将反应物加热 1hr。将反应物冷却至室温, 用水稀释 (10mL)。过滤收集获得的沉淀物, 反相 HPLC 纯化固体 (35-65% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物, 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.74-1.82 (m, 6H) 2.12 (s, 6H) 2.15 (br. s., 3H) 7.55-7.63 (m, 3H) 7.76 (br. s., 1H) 7.93 (br. s., 1H) 8.18 (br. s., 1H); MS (m/z) 480.1 (M+1)。

[0651] 实施例 1-31

[0652] 双环[2.2.1]庚-2-基-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0653]

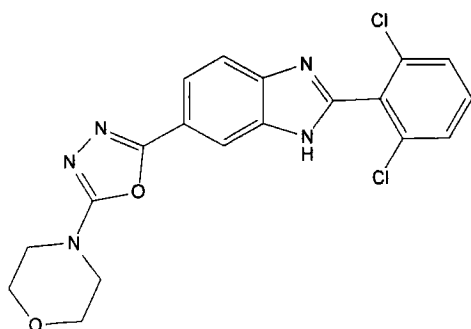


[0654] 将二-咪唑-1-基-甲硫酮 (72mg, 0.403mmol) 加至双环 [2.2.1] 庚-2-基胺 (48uL, 0.403mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中, 搅拌 3hr。向反应物中加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (100mg, 0.310mmol) 和 DMF (1mL)。将反应物加热至 80℃ 1.5hr。加入 EDCI (119mg, 0.620mmol) 并加热 1hr。将反应物冷却至室温, 用水稀释 (15mL)。过滤收集获得的沉淀物。将固体悬浮于沸腾的 ACN 中。将悬浮液冷却至室温, 然后冷却至 4℃。过滤收集白色固体。将固体悬浮于 1N NaOH (3mL) 并搅拌 20 分钟。过滤, 采用 1N NaOH、水和 Et₂O 洗涤固体。在 vac 炉中干燥固体, 获得目标化合物, 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.17-1.35 (m, 3H) 1.42-1.49 (m, 1H) 1.50-1.64 (m, 3H) 1.87 (ddd, J = 12.98, 8.05, 2.08Hz, 1H) 2.33 (br. s., 1H) 2.40 (d, J = 4.04Hz, 1H) 3.54 (dd, J = 7.77, 2.84Hz, 1H) 7.55-7.63 (m, 3H) 7.77 (d, J = 8.34Hz, 1H) 7.92 (dd, J = 8.53, 1.20Hz, 1H) 8.17 (s, 1H); MS (m/z) 439.9 (M+1)。

[0655] 实施例 1-32

[0656] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-吗啉-4-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0657]



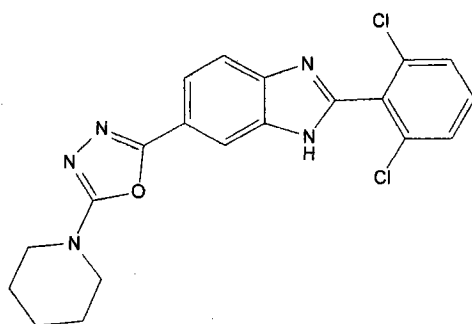
[0658] 于 0℃, 将 20% 的光气的甲苯溶液 (163uL, 0.310mmol) 滴加至吗啉 (27uL, 0.310mmol) 的 DCM (3mL) 和 EDIPA (108uL, 0.620mmol) 溶液中。将反应物搅拌 25 分钟, 然后加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (50mg, 0.155mmol) 和 DMF (1mL)。将冰浴中的冰融化, 缓慢加热反应物至室温。将反应物搅拌 4 天。将反应物转移至含有 Burgess 试剂 (110mg, 0.465mmol) 的微波瓶中, 将混合物通过微波照射加热至 150℃ 15 分钟。反应物用 EtOAc (50mL) 稀释, 用水 (10mL) 萃取。将有机相浓缩至黄色油状物, 通过反相 HPLC 纯化 (20-45% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 3.66-3.72 (m, 4H) 3.90-3.96 (m, 4H) 7.63-7.72 (m, 3H) 7.87 (d, J = 7.96Hz, 1H) 8.03 (dd, J = 8.59, 1.26Hz, 1H) 8.30 (br. s., 1H); MS (m/z) 416.1 (M+1)。

[0659] 实施例 1-33

[0660] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-哌啶-1-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑

唑。

[0661]

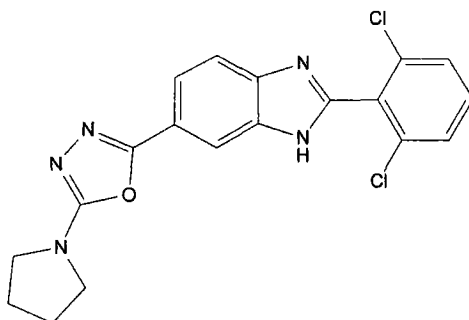


[0662] 于 0℃、氮气环境下,将 20% 的光气的甲苯溶液 (163uL, 0.310mmol) 滴加至哌啶 (31uL, 0.310mmol) 的 DCM (2mL) 和 EDIPA (108uL, 0.620mmol) 溶液中。将反应物搅拌 40 分钟,然后加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (50mg, 0.155mmol) 和 DMF (1mL)。将冰浴中的冰融化,缓慢加热反应物至室温。将反应物搅拌 4 天。反应物用 EtOAc (50mL) 稀释,用水 (10mL) 萃取。将有机相浓缩至黄色油状物。将黄色油状物转移至含有 THF (1.5mL) 和 Burgess 试剂的微波瓶中,将混合物通过微波照射加热至 150℃ 15 分钟。将反应物浓缩,浓缩物用水稀释。过滤收集获得的沉淀物,通过反相 HPLC 纯化 (25-60% ACN/H₂O+5mM NH₄OH),获得目标化合物: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ . ppm 1.74 (br. s., 6H) 3.57-3.64 (m, 4H) 7.55-7.63 (m, 3H) 7.78 (d, J = 8.59Hz, 1H) 7.94 (dd, J = 8.53, 1.33Hz, 1H) 8.20 (br. s., 1H); MS (m/z) 414.1 (M+1)。

[0663] 实施例 1-34

[0664] 2-(2,6-二氯代-苯基)-6-(5-吡咯烷-1-基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑。

[0665]

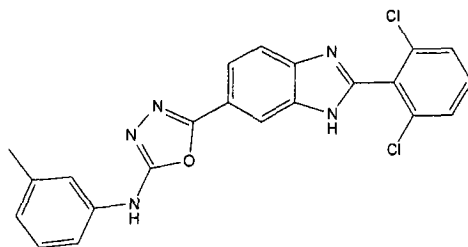


[0666] 于 0℃、氮气环境下,将 20% 的光气的甲苯溶液 (163uL, 0.310mmol) 滴加至吡咯烷 (51uL, 0.620mmol) 的 THF (2mL) 和 EDIPA (216uL, 1.24mmol) 溶液中。将反应物搅拌 20 分钟,然后加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (100mg, 0.310mmol) 和 NMP (1mL)。2 小时后移除冰浴,将反应物搅拌过夜。将反应物加热至 60℃ 1.5hr,然后浓缩。将浓缩物加至含有 Burgess 试剂 (220mg, 0.930mmol) 的微波瓶中,将混合物通过微波照射加热至 150℃ 15 分钟。反应物在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。将有机相浓缩,通过反相 HPLC 纯化 (25-50% ACN/H₂O+5mM NH₄OH),获得目标化合物: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 2.05-2.14 (m, 4H) 3.58-3.67 (m, 4H) 7.55-7.64 (m, 3H) 7.79 (br. s., 1H) 7.94 (d, J = 8.34Hz, 1H) 8.19 (br. s., 1H); MS m/z = 400.1 (M+1)。

[0667] 实施例 1-35

[0668] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-m-甲基-胺。

[0669]

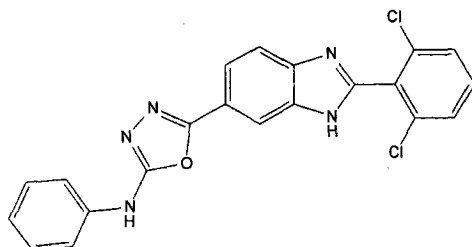


[0670] 向 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入异硫氰酸间-甲基苯酯 (69 μ L, 0.512mmol), 搅拌 3.5hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80 $^{\circ}$ C 1hr。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。蒸发有机相, 在甲苯/EtOAc 中重结晶。将固体悬浮于 1N NaOH 中。收集固体, 用水和 Et₂O 洗涤, 获得目标化合物, 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ . ppm 2.38 (s, 3H) 6.90 (d, J = 7.58Hz, 1H) 7.26 (t, J = 7.77Hz, 1H) 7.37 (d, J = 1.77Hz, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.56-7.65 (m, 3H) 7.82 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.01 (dd, J = 8.53, 1.33Hz, 1H) 8.27 (s, 1H); MS m/z = 436.1 (M+1)。

[0671] 实施例 1-36

[0672] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-苯基-胺。

[0673]

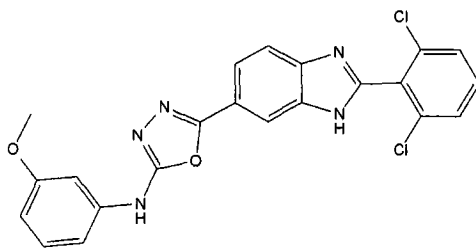


[0674] 向 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入异硫氰酸苯基酯 (97 μ L, 0.512mmol), 搅拌 3.5hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80 $^{\circ}$ C 1hr。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。蒸发有机相, 将获得的残留物悬浮于 1N NaOH (5mL) 中。收集固体, 用水洗涤。将固体溶于沸腾的甲苯/EtOAc 中。使其冷却。收集固体, 用 Et₂O 洗涤, 在 vac- 炉中干燥, 获得目标化合物, 为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 7.03 (t, J = 7.39Hz, 1H) 7.39 (t, J = 7.96Hz, 2H) 7.63-7.69 (m, 3H) 7.71 (d, J = 1.26Hz, 1H) 7.73 (t, J = 1.89Hz, 1H) 7.77 (互变异构体 A, d, J = 8.59Hz, 1H) 7.83 (互变异构体 B, dd, J = 8.46, 1.52Hz, 1H) 7.91 (dd, J = 8.46, 1.52Hz, 1H) 8.05 (互变异构体 B, d, J = 1.01Hz, 1H) 8.17 (互变异构体 A, s, 1H) 10.68 (s, 1H) 13.30 (d, J = 4.17Hz, 1H); MS (m/z) = 422.0 (M+1)。

[0675] 实施例 1-37

[0676] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(3-甲氧基-苯基)-胺。

[0677]

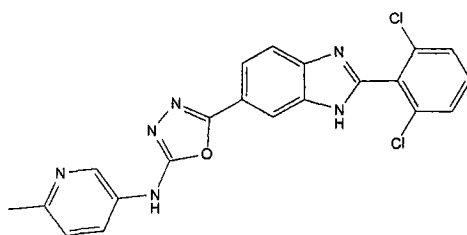


[0678] 向 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 (69 μ L, 0.512mmol), 搅拌 1.5hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 50 分钟。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。蒸发有机相, 将固体悬浮于 1N NaOH。收集固体, 用水和 Et₂O 洗涤。将固体悬浮于沸腾的甲苯/EtOAc 中。将悬浮液冷却至 4℃ 并过滤。将固体再次悬浮于 1N NaOH 中并搅拌 1hr。收集固体, 用水和 Et₂O 洗涤。干燥, 获得目标化合物: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ , ppm 3.78 (s, 3H) 6.61 (dd, J = 8.15, 1.83Hz, 1H) 7.14-7.19 (m, 1H) 7.28 (t, J = 8.15Hz, 1H) 7.34 (t, J = 2.15Hz, 1H) 7.64 (dd, J = 9.35, 6.69Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.84 (br. s., 2H) 7.72 (d, J = 1.89Hz, 1H) 8.11 (br. s., 1H) 10.67 (br. s., 1H) 13.29 (br. s., 1H); MS m/z = 452.1 (M+1)。

[0679] 实施例 1-38

[0680] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]}-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-(6-甲基-吡啶-3-基)-胺。

[0681]

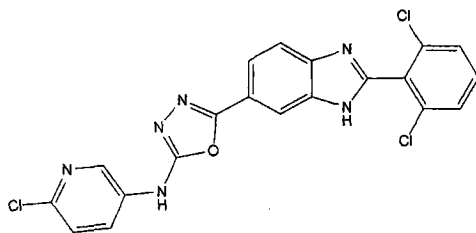


[0682] 将 3-氨基-6-甲基-吡啶 (66mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 混合, 搅拌 4hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 3 天。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 45 分钟。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (50mL), 用水 (10mL) 和 1N NaOH (10mL) 萃取。合并水层, 将其静置过夜。过滤合并的水层, 用 Et₂O 洗涤固体。将固体悬浮于沸腾的甲苯/EtOAc 中。将悬浮液冷却至 4℃, 收集固体。用 Et₂O 洗涤。通过反相 HPLC 纯化固体 (20-65% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.46 (s, 3H) 7.33 (d, J = 8.34Hz, 1H) 7.64-7.68 (m, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.73 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.86 (br. s., 2H) 8.04 (dd, J = 8.40, 2.46Hz, 1H) 8.13 (br. s., 1H) 8.70 (d, J = 2.53Hz, 1H) 10.88 (br. s., 1H); MS m/z = 437.0 (M+1)。

[0683] 实施例 1-39

[0684] (6-氯代-吡啶-3-基)-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]}-[1,3,4] 噁二唑-2-基}-胺。

[0685]

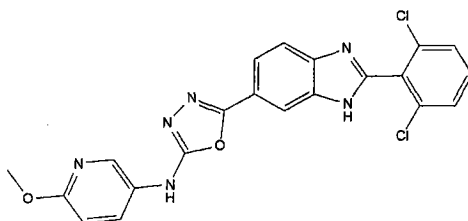


[0686] 将 3-氨基-6-氯代-吡啶 (78mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 混合, 搅拌 4hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 3 天。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 45 分钟。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (50mL), 用水 (10mL) 和 1N NaOH (10mL) 萃取。合并水层, 将其静置过夜。蒸发有机相。过滤合并的水层, 用 Et₂O 洗涤收集的固体。合并获自有机相残留物的固体, 通过反相 HPLC 纯化产物 (20-65% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.56 (d, J = 8.72Hz, 1H) 7.63-7.68 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.86 (br. s., 2H) 8.13 (br. s., 1H) 8.16 (dd, J = 8.78, 2.97Hz, 1H) 8.64 (d, J = 2.91Hz, 1H) 11.16 (s, 1H) 13.31 (br. s., 1H); MS m/z = 458.9 (M+1)。

[0687] 实施例 1-40

[0688] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-胺。

[0689]

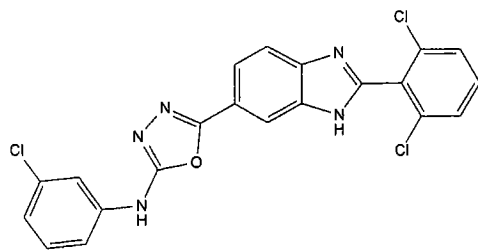


[0690] 将 3-氨基-6-甲氧基-吡啶 (64uL, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合, 搅拌 3hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。加热至 80℃ 1hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (50mL), 用水萃取 (10mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。用热 EtOAc/ 甲苯研磨浓缩物, 获得白色固体。将固体悬浮于饱和的 NaHCO₃ 并剧烈搅拌。收集固体, 通过硅胶色谱纯化 (10-100% EtOAc/HEP, 0-50% MeOH/DCM), 获得目标化合物, 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.84 (s, 3H) 6.89 (d, J = 8.84Hz, 1H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, J = 1.64Hz, 1H) 7.76 (互变异构体, d, J = 8.46Hz, 1H) 7.81 (互变异构体, dd, J = 8.46, 1.26Hz, 1H) 7.85-7.92 (mixture of 互变异构体 s, m, 1H) 7.96-8.01 (m, 1H) 8.03 (互变异构体, s, 1H) 8.16 (互变异构体, s, 1H) 8.44 (s, 1H) 10.63 (s, 1H) 13.28 (s, 1H); MS m/z = 453.0 (M+1)。

[0691] 实施例 1-41

[0692] (3-氯代-苯基)-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0693]

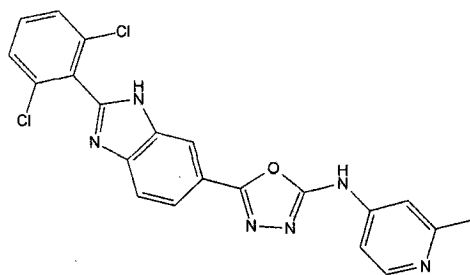


[0694] 向 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (150mg, 0.466mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 3-氯代苯基异硫氰酸酯 (69 μ L, 0.512mmol), 搅拌 1.75hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 30 分钟。于室温下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释反应物 (50mL), 用水 (10mL) 和 1N NaOH (10mL) 萃取。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。合并水层。冷却至 4℃, 过滤。合并固体, 将其悬浮于沸腾的甲苯/EtOAc 中。将悬浮液冷却至 4℃, 过滤。用 Et₂O 洗涤固体。干燥, 获得目标化合物, 为白色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.07 (ddd, J = 7.96, 2.02, 0.76Hz, 1H) 7.40 (t, J = 8.15Hz, 1H) 7.50-7.55 (m, 1H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.75-7.91 (m, 3H) 8.11 (br. s., 1H) 10.99 (br. s., 1H) 13.28 (br. s., 1H); MS m/z = 457.9 (M+1)。

[0695] 实施例 1-42

[0696] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]}-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(2-甲基-吡啶-4-基)-胺。

[0697]

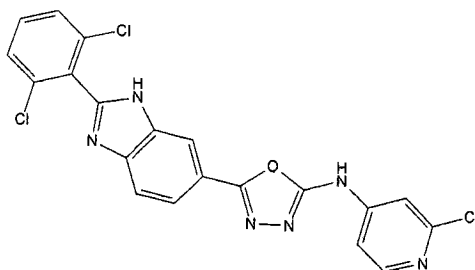


[0698] 将 4-氨基-3-甲基-吡啶 (66mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 混合, 搅拌过夜。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1.5mL)。加热至 80℃ 1hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩物溶于沸腾的甲苯/EtOAc 中, 冷却至 4℃。收集获得的沉淀物, 通过反相 HPLC 纯化 (20-45% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物, 为浅黄色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 100℃) δ ppm 2.46 (s, 3H) 7.36 (dd, J = 5.75, 2.14Hz, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.59-7.67 (m, 3H) 7.81 (d, J = 8.68Hz, 1H) 7.87 (dd, J = 8.44, 1.47Hz, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.27 (d, J = 5.69Hz, 1H); MS m/z = 437.0 (M+1)。

[0699] 实施例 1-43

[0700] (2-氯代-吡啶-4-基)-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]}-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0701]

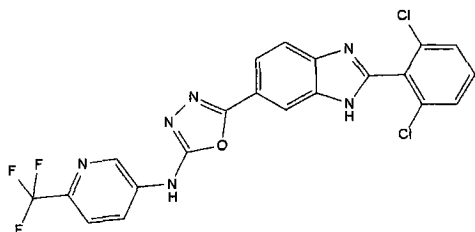


[0702] 将 4-氨基-3-氯代-吡啶 (78mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合, 搅拌过夜。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1.5mL)。加热至 80℃ 1hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。通过反相 HPLC 纯化浓缩物 (25-40% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物, 为黄色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 7.51 (d, J = 4.17Hz, 1H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.73 (dd, J = 7.39, 1.96Hz, 2H) 7.75-7.87 (m, 1H) 7.87-7.95 (m, 1H) 8.07 (互变异构体, br. s., 1H) 8.19 (互变异构体, br. s., 1H) 8.29 (d, J = 5.68Hz, 1H) 11.58 (br. s., 1H) 13.32 (br. s., 1H); MS m/z = 456.9 (M+1)。

[0703] 实施例 1-44

[0704] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-胺。

[0705]

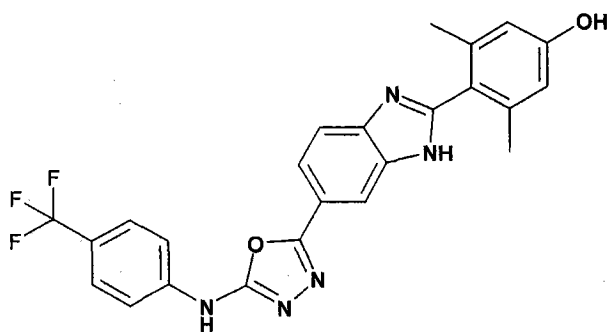


[0706] 将 3-氨基-6-三氟甲基-吡啶 (98mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合, 搅拌过夜。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 6.5hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。通过硅胶色谱纯化残留物 (3-6% MeOH/DCM), 获得目标化合物, 为灰白色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.68 (m, 1H) 7.71 (d, J = 1.01Hz, 1H) 7.73 (t, J = 1.77Hz, 1H) 7.78 (互变异构体, d, J = 8.59Hz, 1H) 7.82-7.87 (互变异构体, m, 1H) 7.90-7.94 (m, 1H) 7.96 (d, J = 8.72Hz, 1H) 8.08 (互变异构体, d, J = 0.88Hz, 1H) 8.21 (互变异构体, s, 1H) 8.38 (d, J = 8.59Hz, 1H) 8.90 (d, J = 2.27Hz, 1H) 11.51 (s, 1H) 13.32 (d, J = 2.91Hz, 1H); MS m/z = 490.9 (M+1)。

[0707] 实施例 1-45

[0708] 3,5-二甲基-4-{6-[5-(4-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯酚。

[0709]



[0710] A. 4-[5-(4-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-N,N-二甲基苯胺。

[0711] 向 30mL 小瓶中加入 0.5g (3.01mmol) 3,4-二氨基苯酞肼、25mL DCM 和 0.61g (3.01mmol) 4-三氟甲基-苯基异硫氰酸酯。将其于室温下搅拌 72h。将该粉红色悬浮液真空浓缩,直接用于下一步反应。MS(m/z) 370.0M(+1), $t_R = 1.10$, Meth 10。向 20mL 闪烁瓶中加入 1.03g (2.61mmol) 粗品、10mL DMF 和 0.55g (2.87mmol) EDCI。将其于 60℃ 搅拌 3h。加入水,过滤固体。直接用于下一步反应。MS(m/z) 336.0M(+1), $t_R = 1.24$, Meth 10

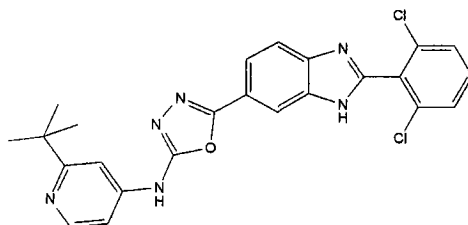
[0712] B. 3,5-二甲基-4-{6-[5-(4-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯酚。

[0713] 目标化合物根据与中间体 2 步骤 A 类似的方法制备。但是,向反应混合物中加入 EtOAc 和水,过滤固体,获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.04 (s, 6H) 6.59 (s, 2H) 7.73-7.84 (m, 5H) 8.05 (br. s., 1H) 9.62 (s, 1H) 11.15 (s, 1H) 12.85 (br. s., 1H)。MS(m/z) 466.0M(+1), $t_R = 1.37$, Meth 10

[0714] 实施例 1-46

[0715] (2-叔丁基-吡啶-4-基)-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0716]

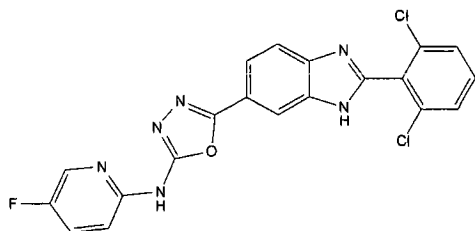


[0717] 将 4-氨基-3-叔丁基-吡啶 (91mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合,搅拌过夜。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酞肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 6.5hr。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后,用 EtOAc 稀释反应物 (75mL),用水萃取 (10mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。硅胶色谱纯化残留物 (3-6% MeOH/DCM),随后通过反相 HPLC 纯化 (20-60% ACN/H₂O+5mM NH₄OH),获得目标化合物,为浅黄色固体:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9H) 7.41 (dd, J = 5.49, 1.33Hz, 1H) 7.63-7.73 (m, 4H) 7.78 (互变异构体, d, J = 8.46Hz, 1H) 7.81-7.86 (互变异构体, m, 1H) 7.91 (m, 1H) 8.06 (互变异构体, d, J = 0.88Hz, 1H) 8.19 (互变异构体, s, 1H) 8.41 (d, J = 5.56Hz, 1H) 11.13 (s, 1H) 13.31 (d, J = 4.29Hz, 1H); MSm/z = 479.8 (M+1)。

[0718] 实施例 1-47

[0719] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(5-氟-吡啶-2-基)-胺.

[0720]

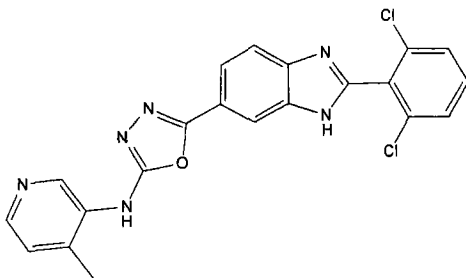


[0721] 将 2-氨基-5-氟-吡啶 (68mg, 0.606mmol) 溶于 CHCl_3 (15mL) 和饱和的 NaHCO_3 (15mL) 的两相溶液中。向有机相中加入硫光气 (46 μ L, 0.606mmol), 将反应物剧烈搅拌 1hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (146mg, 0.455mmol), 搅拌 7hr。加入另外的 2-氨基-5-氟-吡啶 (68mg, 0.606mmol), 搅拌过夜。过滤反应物, 用 DCM 洗涤收集的固体。浓缩滤液中的有机相, 合并固体。加入 DMF (3mL) 和 EDCI (174mg, 0.910mmol), 将反应物加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 1hr。将反应物冷却至室温, 用 EtOAc (75mL) 稀释, 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。浓缩物经硅胶色谱纯化 (3-6% MeOH/DCM), 随后通过反相 HPLC 纯化 (20-60% ACN/ H_2O +5mM NH_4OH), 获得目标化合物, 为白色固体: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ . ppm 7.62-7.68 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, $J = 1.77\text{Hz}$, 1H) 7.74-7.94 (m, 3H) 8.01 (dd, $J = 9.22, 3.66\text{Hz}$, 1H) 8.05 (互变异构体, s, 1H) 8.19 (互变异构体, s, 1H) 8.35 (d, $J = 3.03\text{Hz}$, 1H) 11.37 (br. s., 1H) 13.29 (s, 1H); MS $m/z = 441.7 (\text{M}+1)$ 。

[0722] 实施例 1-48

[0723] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(4-甲基-吡啶-3-基)-胺.

[0724]

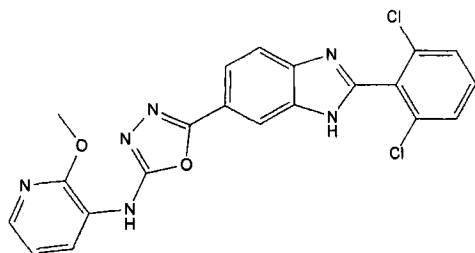


[0725] 将 3-氨基-4-甲基-吡啶 (66mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合, 搅拌 7.5hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐肼 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 3 天。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。通过反相 HPLC 纯化残留物 (30-45% ACN/ H_2O +5mM NH_4OH), 获得目标化合物, 为浅黄色固体: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.35 (s, 3H) 7.30 (d, $J = 4.80\text{Hz}$, 1H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.72 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.83 (br. s., 2H) 7.98-8.19 (m, 1H) 8.24 (d, $J = 4.80\text{Hz}$, 1H) 8.98 (s, 1H) 9.95 (br. s., 1H) 13.28 (br. s., 1H); MS $m/z = 436.9 (\text{M}+1)$ 。

[0726] 实施例 1-49

[0727] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-胺。

[0728]

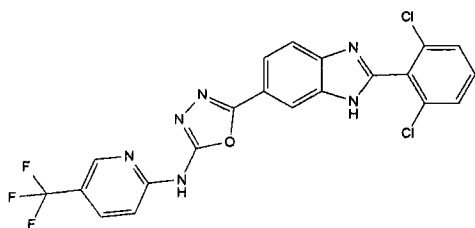


[0729] 将 2-甲氧基-3-氨基-吡啶 (75mg, 0.606mmol) 和二-咪唑-1-基-甲硫酮 (108mg, 0.606mmol) 在 DMF (1.5mL) 中混合, 搅拌 7.5hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (150mg, 0.466mmol) 和 DMF (1mL)。搅拌 3 天。加入 EDCI (179mg, 0.932mmol), 加热至 80℃ 1hr。冷却后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。通过反相 HPLC 纯化残留物 (35-50% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物, 为浅棕褐色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.98 (s, 3H) 7.07 (dd, J = 7.77, 4.99Hz, 1H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.72 (d, J = 1.89Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.74-7.92 (m, 3H) 8.00-8.23 (m, 1H) 8.42 (dd, J = 7.83, 1.64Hz, 1H) 10.12 (br. s., 1H) 13.30 (br. s., 1H); MS m/z = 452.9 (M+1)。

[0730] 实施例 1-50

[0731] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-胺。

[0732]

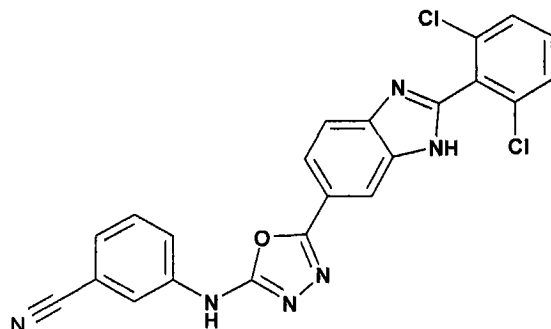


[0733] 将 2-氨基-5-三氟甲基-吡啶 (164mg, 1.01mmol) 溶于 CHCl₃ (25mL) 和饱和的 NaHCO₃ (25mL) 的两相溶液中。向有机相中加入硫光气 (78uL, 1.01mmol), 将反应物剧烈搅拌 2.5hr。分离各相, 用 CHCl₃ (25mL) 萃取水相。浓缩合并的有机相, 将浓缩物溶于 DMF (3mL)。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酐 (250mg, 0.778mmol), 搅拌过夜。加入 EDCI (298mg, 1.56mmol), 加热至 80℃ 4hr。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。通过反相 HPLC 纯化浓缩物 (35-50% ACN/H₂O+5mM NH₄OH), 获得目标化合物, 为奶油色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.63-7.68 (m, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.72 (d, J = 1.77Hz, 1H) 7.76-7.87 (m, 1H) 7.88-7.94 (m, 1H) 8.04-8.30 (m, 3H) 8.72 (br. s., 1H) 11.87 (br. s., 1H) 13.31 (br. s., 1H); MS m/z = 491.8 (M+1)。

[0734] 实施例 1-51

[0735] 3-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-苄腈。

[0736]



[0737] A. 3-[5-(3,4-二氨基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基]-苄腈.

[0738] 目标化合物根据与实施例 1-45 步骤 A 类似的方法制备。MS(m/z) 293.0M(+1), $t_R = 1.03$, Meth 10

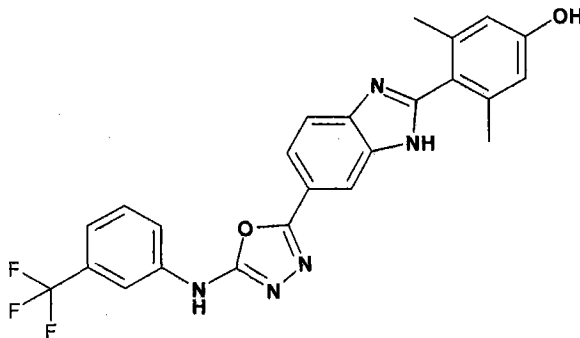
[0739] B. 3-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基氨基}-苄腈.

[0740] 目标化合物根据与中间体 1 步骤 B 类似的方法制备。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.61(d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H) 7.70-7.79(m, 2H) 7.81-7.85(m, 2H) 7.89(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 0.5H) 7.94-8.05(m, 2.5H) 8.16-8.24(m, 1.5H) 8.31(br. s., 0.5H) 11.28(br. s., 1H) 13.43(br. s., 1H)。MS(m/z) 446.9M(+1), $t_R = 1.28$, Meth 10

[0741] 实施例 1-52

[0742] 3,5-二甲基-4-{6-[5-(3-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯酚.

[0743]



[0744] A. 4-[5-(3-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺.

[0745] 目标化合物根据与实施例 1-45 步骤 A 类似的方法制备。MS(m/z) 336.0M(+1), $t_R = 1.24$, Meth 10

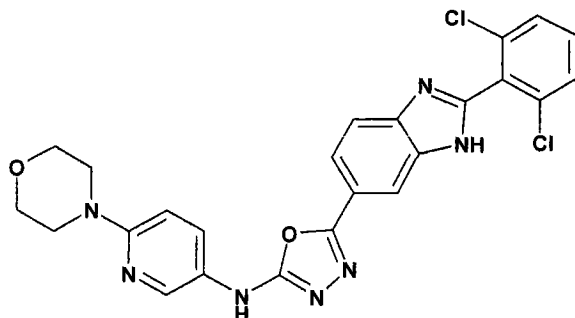
[0746] B. 3,5-二甲基-4-{6-[5-(3-三氟甲基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯酚.

[0747] 目标化合物根据与中间体 1 步骤 B 类似的方法制备。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.98(d, $J = 2.91\text{Hz}$, 6H) 6.53(s, 2H) 7.31(d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H) 7.53-7.62(m, 1.5H) 7.67-7.72(m, 0.5H) 7.77(t, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H) 7.91(s, 0.5H) 8.05(d, $J = 3.79\text{Hz}$, 1.5H) 9.56(d, $J = 5.05\text{Hz}$, 1H) 11.02(s, 1H) 12.74(d, $J = 8.34\text{Hz}$, 1H)。MS(m/z) 465.7M(+1), $t_R = 1.35$, Meth 10

[0748] 实施例 1-53

[0749] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-胺。

[0750]



[0751] A. 4-[5-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺。

[0752] 目标化合物根据实施例 1-45 步骤 A 制备。MS(m/z) 353.9M(+1), $t_R = 0.77$, Meth 10

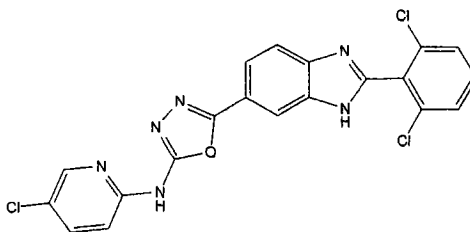
[0753] B. {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-胺。

[0754] 目标化合物根据与中间体 1 步骤 B 类似的方法制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.34-3.39(m, 4H) 3.67-3.74(m, 4H) 6.92(d, J = 9.09Hz, 1H) 7.61-7.66(m, 1H) 7.68-7.80(m, 3H) 7.83-7.91(m, 2H) 8.01(br. s., 0.5H) 8.13(s, 0.5H) 8.39(d, J = 2.65Hz, 1H) 10.43(s, 1H) 13.26(br. s., 1H)。MS(m/z) 507.7M(+1), $t_R = 1.12$, Meth 10

[0755] 实施例 1-54

[0756] (5-氯代-吡啶-2-基)-{5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-胺。

[0757]



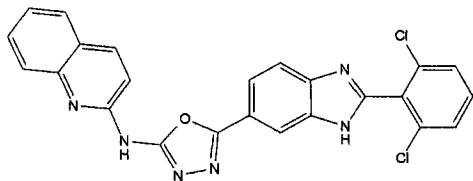
[0758] 将 2-氨基-5-氯代-吡啶 (130mg, 1.01mmol) 溶于 CHCl₃ (25mL) 和饱和的 NaHCO₃ (25mL) 的两相溶液中。向有机相中加入硫光气 (46 μ L, 0.606mmol), 将反应物剧烈搅拌 2hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (250mg, 0.778mmol), 搅拌过夜。过滤反应物。用 CHCl₃ (25mL) 萃取水相。浓缩合并的有机相, 合并固体。蒸发溶剂得到黄色固体。加入 DMF (3mL) 和 EDCI (307mg, 1.60mmol), 将反应物加热至 80°C 1.5hr。将反应物冷却至室温。用 EtOAc (75mL) 稀释, 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。将浓缩物溶于 DMSO (2mL), 用水稀释 (50mL)。将混合物冷却至 4°C, 收集沉淀物。在甲苯/ACN/MeOH 中重结晶, 获得目标化合物, 为奶油色固体: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.62-7.68(m, 1H) 7.70(s, 1H) 7.72(d, J = 2.02Hz, 1H) 7.75-7.85(m, 1H) 7.85-7.93(m, 1H) 7.97-8.03(m, 2H) 8.06(互变异构体, s, 1H) 8.19(互变异构体, s, 1H) 8.39(dd, J = 2.21,

0.95Hz, 1H) 11.50 (br. s., 1H) 13.30 (br. s., 1H); MS $m/z = 456.9 (M+1)$ 。

[0759] 实施例 1-55

[0760] {5-[2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-基]-[1,3,4]噁二唑-2-基}-喹啉-2-基-胺。

[0761]

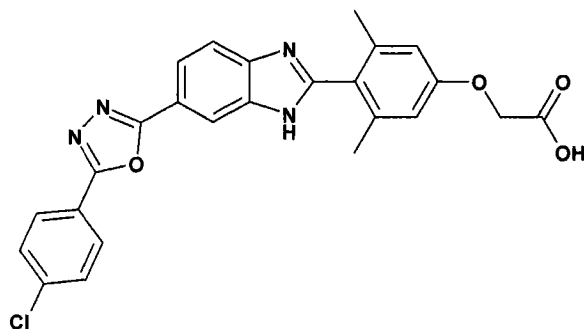


[0762] 将 2-氨基-喹啉 (88mg, 0.607mmol) 溶于 CHCl_3 (15mL) 和饱和的 NaHCO_3 (15mL) 的两相溶液中。向有机相中加入硫光气 (47 μL , 0.607mmol), 将反应物剧烈搅拌 3hr。加入 2-(2,6-二氯代-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸酰肼 (150mg, 0.467mmol), 搅拌过夜。过滤反应物。用 CHCl_3 (20mL) 萃取水相。浓缩合并的有机相, 合并固体。蒸发溶剂。加入 EDCI (96mg, 0.500mmol) 和 DMF (3mL)。加热至 80°C 1hr。冷却至室温后, 用 EtOAc 稀释反应物 (75mL), 用水萃取 (15mL)。有机相经硫酸钠干燥并浓缩。通过反相 HPLC 纯化浓缩物 (35-65% ACN/ H_2O +5mM NH_4OH), 获得目标化合物, 为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.19 (br. s., 1H) 7.45 (m, 1H) 7.55-7.64 (m, 3H) 7.69-7.75 (m, 2H) 7.82 (d, $J = 7.83\text{Hz}$, 2H) 8.05 (dd, $J = 8.46, 1.52\text{Hz}$, 1H) 8.16 (d, $J = 9.35\text{Hz}$, 1H) 8.32 (br. s., 1H); MS $m/z = 473.0 (M+1)$ 。

[0763] 实施例 1-56

[0764] (4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸 (16a)。

[0765]



[0766] A. (4-{6-[N'-(4-氯代-苯甲酰基)-胍基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯。

[0767] 向 .300g (.847mmol) 2-(4-甲氧基羰基甲氧基-2,6-二甲基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 6mL DMF 的溶液中加入 .1338mL (.847mmol) 叔-丁基苯胺、.1953g (1.02mmol) EDCI 和 .1374g (1.02mmol) HOBt。将该棕色溶液于室温下搅拌 18h。向混合物中加入 EtOAc 和水, 过滤固体, 获得目标化合物。直接用于下一步反应。MS (m/z) 507.1M(+1), $t_R = 1.13$, Meth 10

[0768] B. (4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯。

[0769] 向 5mL 微波瓶中加入 .2010g (.369mmol) (4-{6-[N'-(4-氯代-苯甲酰基)-胍基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯。

基)-肼基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸甲酯、5mL THF 和 .1890g(.793mmol)burgess 试剂。将悬浮液置于 150 °C 的微波中 20 分钟。将该淡棕色溶液浓缩,残留物经硅胶纯化 (ACN/DCM,1 : 9-5 : 5),获得目标化合物。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.10(s,6H)3.72(s,4H)4.86(s,2H)6.81(s,2H)7.68-7.74(m, 2.5H)7.87(d, J = 8.46Hz,0.5H)7.97-8.04(m,1H)8.15-8.24(m,2.5H)8.45(s, 0.5H)12.93(d, J = 15.66Hz,1H)。MS(m/z)489.1M(+1), t_R = 1.40, Meth 10

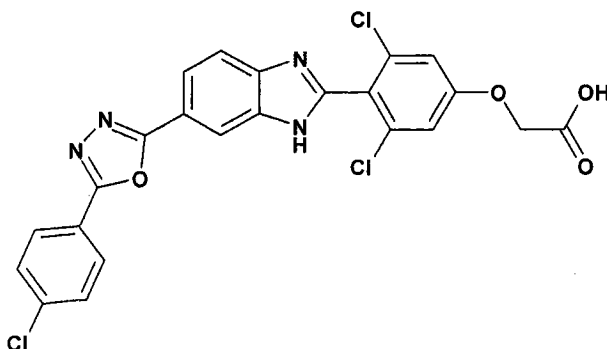
[0770] C. (4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯氧基)-乙酸。

[0771] 目标化合物根据与中间体 2 步骤 B 类似的方法制备。但是采用 LiOH。1HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.10(s,6H)4.72(s,2H)6.78(s,2H)7.71(d, J = 8.72Hz, 2.5H)7.82-7.91(m,0.5H)8.00(br. s.,1H)8.14-8.27(m,2.5H)8.45(br. s.,0.5H)12.97(d, J = 17.68Hz,1.7H)。MS(m/z)475.1M(+1), t_R = 1.06, Meth 10

[0772] 实施例 1-57

[0773] (3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸。

[0774]



[0775] A. 4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-2,6-二氯代-苯甲醛。

[0776] 于 0 °C, 向 250mL rbf 加入 10.0g(61.3mmol)3,5-二氯代苯酚、120mLDMF, 随后搅拌 10 分钟。然后加入 9.1887g(135mmol)咪唑, 将该深黄色溶液于 0 °C 搅拌 10 分钟。然后加入 10.1770g(67.5mmol)t-BDMS-Cl, 在 1 分钟内由浅黄色变得澄清, 将其自 0 °C 至室温搅拌 18h。冷却至 0 °C, 加入 120mL 水, 搅拌 10 分钟。用 EtOAc 萃取, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。在硅胶上纯化 (EtOAc/Hep,0 : 10-1 : 9), 获得目标化合物。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm-0.00(s,6H)0.73(s,9H)6.70(d, J = 1.89Hz,2H)6.99(t, J = 1.83Hz,1H)。

[0777] B. 2,6-二氯代-4-羟基-苯甲醛。

[0778] 于 -78 °C, 向 500mL rbf 中加入 80mL THF、15.5054g(55.9mmol)4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-2,6-二氯代-苯甲醛, 搅拌 10 分钟。然后在 25 分钟内滴加 41.1423mL(57.6mmol)仲-丁基锂, 于 -78 °C 搅拌 1.5h。向主要是黄色的悬浮液中加入 6.4682mL(83.9mmol)DMF。将黄色溶液于 -78 °C 搅拌 5h。向反应混合物中加入 1mL MeOH 和 60mL 1N HCl, 将其温热至室温 18h。将棕色溶液调节至 pH 4, 用 EtOAc 萃取, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。固体自有机相中析出, 过滤, 用 DCM 洗涤, 获得目标化合物。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.93(s,2H)10.24(s,1H)11.45(s,1H)。MS(m/z)191.0M(+1), t_R = 1.07, Meth 10

[0779] C. 3,5-二氯代-4-甲酰基-苯氧基)-乙酸甲酯。

[0780] 向 1.0346g(5.42mmol)2,6-二氯代-4-羟基-苯甲醛和 4mL DMSO 的溶液中加入 .6176mL(6.50mmol) 甲基-溴-乙酸酯。然后加入 .5315g(.710mmol)K₂CO₃ 和 .1235g(.0710mmol)Cs₂CO₃。将其于室温下搅拌 72h。加入 50mL 水,过滤固体,用 300mL 水洗涤,获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.71(s, 3H) 5.03(s, 2H) 7.27(s, 2H) 10.27(s, 1H)。MS(m/z) 263.0M(+1), t_R = 1.21, Meth 10

[0781] D. 2-(2,6-二氯代-4-甲氧基羰基甲氧基-苯基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0782] 向 .7854g(5.16mmol)1,2-二氨基苯甲酸、1.3580(5.16mmol)3,5-二氯代-4-甲酰基-苯氧基)-乙酸甲酯的 10mL DMSO 溶液中分次加入 .1255g(.774mmol)FeCl₃。将该深棕色溶液于室温下在空气中搅拌 6h。反应混合物用 EtOAc 萃取,然后用水、盐水洗涤,自有机相和水相中过滤固体,获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.75(s, 3H) 5.06(s, 2H) 7.37(s, 2H) 7.54-7.96(m, 2H) 8.08-8.35(m, 1H) 12.79(br. s., 1H) 13.23(d, J = 16.42Hz, 1H)。MS(m/z) 395.0M(+1), t_R = 0.81, Meth 10

[0783] E. (3,5-二氯代-4-{6-[N'-(4-氯代-苯甲酰基)-肼基羰基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯。

[0784] 目标化合物根据与实施例 1-56 步骤 A 类似的方法制备。MS(m/z) 549.0M(+1), t_R = 1.12, Meth 10

[0785] F. (3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸甲酯。

[0786] 目标化合物根据与实施例 1-56 步骤 B 类似的方法制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.73(s, 3H) 5.04(s, 2H) 7.37(s, 2H) 7.72(d, J = 8.59Hz, 2H) 7.77(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 7.92(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 8.00-8.09(m, 1H) 8.17-8.22(m, 2H) 8.31(s, 0.5H) 8.49(s, 0.5H) 13.28(d, J = 11.12Hz, 1H)。MS(m/z) 531.0M(+1), t_R = 1.43, Meth 10

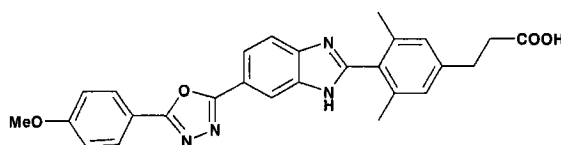
[0787] G. (3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯氧基)-乙酸。

[0788] 目标化合物根据与实施例 1-56 步骤 C 类似的方法制备。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.01(s, 2H) 7.43(s, 2H) 7.83(d, J = 8.59Hz, 2H) 7.90(br. s., 1H) 8.04(d, J = 6.95Hz, 1H) 8.17(d, J = 7.45Hz, 1H) 8.31(d, J = 8.46Hz, 2H) 8.43(br. s., 1H) 8.61(d, J = 3.66Hz, 1H) 13.45(d, J = 12.76Hz, 1H)。MS(m/z) 516.9M(+1), t_R = 1.08, Meth 10

[0789] 实施例 1-58

[0790] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0791]



[0792] A. 4-甲氧基-苯甲酸 N'-(4-氨基-3-硝基苯甲酰基)-酰肼

[0793] 向 4-氨基-3-硝基苯甲酸 (3.64g, 20mmol) 的 DMF (50mL) 溶液中加入 HOBT (2.70g, 20mmol) 和 EDCI (3.83g, 20mmol)。加入后,将溶液于 25℃ 搅拌 10 分钟,然后加入 4-甲氧

基苯甲酸酐肼 (3.32g, 20mmol), 随后加入 NEt_3 (8.35mL, 60mmol)。将溶液于 25℃ 搅拌过夜, 加入水。过滤获得的悬浮液, 固体用水洗涤。黄色固体减压干燥, 经快速色谱纯化 (庚烷 / EtOAc = 1 : 3), 获得目标化合物。MS : m/z 331 (M+1)。

[0794] B. 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基苯基胺

[0795] 将 4-甲氧基苯甲酸 N' -(4-氨基-3-硝基苯甲酰基)-酐肼 (750mg, 2.27mmol) 和 Burgess 试剂 (1.62g, 6.81mmol) 的 THF (15mL) 溶液于 150℃ 微波照射 20 分钟。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化 (庚烷 / EtOAc = 1 : 3), 获得目标化合物, 为黄色固体。MS : m/z 313 (M+1)。

[0796] C. 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺

[0797] 将 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基苯基胺 (1.0g, 3.21mmol) 在 80mL EtOH/THF (1 : 1) 中的溶液于 1 个大气压下在 PtO_2 (100mg) 存在下氢化 2-4h。通过硅藻土过滤催化剂, 用 EtOH 和 THF 洗涤。减压除去溶剂, 获得目标化合物, 为黄色固体。MS : m/z 283 (M+1)。

[0798] D. (E)-3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯

[0799] 向 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺 (564mg, 2.0mmol) 和 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯 (436mg, 2.0mmol) (实施例 1-60, 步骤 C) 在 10mL DMF 和 1mL 水中溶液中加入过硫酸氢钾 (824mg, 1.34mmol), 将混合物于室温下搅拌 20 分钟。加入乙酸乙酯, 搅拌一会儿, 然后加入水。分离有机层, 水层用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水、盐水洗涤, 硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂, 获得目标化合物。MS : m/z 481 (M+1)。

[0800] E. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯

[0801] 将 (E)-3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯 (1.0g) 在 40mL EtOH/THF (1 : 1) 中的溶液于 1 个大气压下在 5% Pd/C (300mg) 存在下氢化 3h。通过硅藻土过滤催化剂, 用 EtOH 和 THF 洗涤。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化 (庚烷 / EtOAc = 1 : 2), 获得目标化合物。MS : m/z 483 (M+1)。

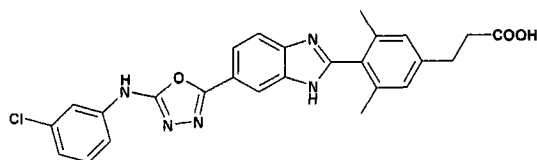
[0802] F. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0803] 向 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯的 MeOH (10mL) 溶液中加入 1N NaOH (10mL)。混合物于室温下搅拌 2h, 然后将获得的溶液采用 1N HCl 小心地酸化至 pH 3-4。过滤获得的沉淀物, 用水洗涤, 减压干燥, 获得目标化合物。MS : m/z 469.1 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD) : 8.40 (s, 宽峰, 1H), 8.15-8.08 (m, 3H), 7.81 (s, 宽峰, 1H), 7.16 (d, $J = 8.97\text{Hz}$, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.15 (s, 6H)。

[0804] 实施例 1-59

[0805] 3-(4-{6-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0806]



[0807] A. 2,2,2-三氟-N-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-乙酰胺

[0808] 于 -78°C 、氮气环境下,向N-(4-溴-3,5-二甲基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(美国专利6,391,865)(14.0g, 47.3mmol)的THF(200mL)溶液中缓慢加入甲基锂/LiBr(44.1mL的1.5M的 Et_2O 溶液,66.2mmol)。搅拌5分钟后,于 -78°C 向反应溶液中缓慢加入 sec-BuLi (47.3mL的1.4M的环己烷溶液,66.2mmol)。5分钟后,缓慢加入无水DMF(25.5mL, 331mmol),然后将溶液温热至 25°C ,30分钟后,反应混合物用水淬灭。水层用 CH_2Cl_2 萃取,合并的有机层用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂,获得目标化合物,为黄色固体。MS :m/z 246(M+1)。

[0809] B. 4-氨基-2,6-二甲基苯甲醛

[0810] 将上面的2,2,2-三氟-N-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-乙酰胺在MeOH(30mL)和1N NaOH(30mL)中的混合物于室温下搅拌过夜。向该悬浮液中加入100mL水,过滤固体,用水洗涤,干燥。水层用EtOAc萃取,有机层用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂,残留物经快速色谱纯化(庚烷/EtOAc = 4 : 1),获得目标化合物。MS :m/z 150(M+1)。

[0811] C. 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯

[0812] 向4-氨基-2,6-二甲基苯甲醛(1.0g, 6.71mmol)在足量的于 0°C 搅拌的42% HBF_4 中的悬浮液中缓慢加入 NaNO_2 (463mg, 6.71mmol)的水(5mL)溶液。于 0°C 30分钟后,加入MeOH(20mL),随后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (229mg)和丙烯酸甲酯(1155mg, 13.42mmol)。将反应混合物加热至 80°C 30分钟,然后将悬浮液通过硅藻土过滤,用 CH_2Cl_2 洗涤。滤液用 CH_2Cl_2 萃取,有机层用水、盐水洗涤,硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂,残留物经快速色谱纯化(庚烷/EtOAc = 10 : 1-5 : 1),获得目标化合物。MS :m/z 219(M+1)。

[0813] D. 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯

[0814] 将3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯(900mg, 4.1mmol)和10% Pd/C(90mg)在 CH_2Cl_2 (20mL)中溶液于1个大气压下氢化过夜。通过硅藻土过滤催化剂,用 CH_2Cl_2 洗涤。减压除去溶剂,残留物经快速色谱纯化(庚烷/EtOAc = 5 : 1),获得目标化合物。MS :m/z 221(M+1)。

[0815] E. 4-氨基-3-硝基苯甲酸酰肼

[0816] 向4-氨基-3-硝基苯甲酸(1.64g, 9mmol)的THF(25mL)悬浮液中加入二异丙基碳二亚胺(1.13g, 9mmol)。将混合物于室温下搅拌15分钟,向获得的黄色溶液中加入肼(600mg, 18mmol)。将获得的橙色悬浮液于室温下搅拌2h。过滤固体,用THF洗涤二次,获得目标化合物:MS :m/z 195.1(M-1)。

[0817] F. [5-(4-氨基-3-硝基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-(3-氯代苯基)-胺

[0818] 向4-氨基-3-硝基苯甲酸酰肼(320mg, 1.63mmol)的DMF(8mL)溶液中加入3-氯代异硫氰酸酯(277mg, 1.63mmol)。将混合物于室温下搅拌2h,然后加入EDCI(627mg, 3.26mmol),将混合物于 65°C 搅拌5h。将混合物冷却,然后倒入水中。过滤沉淀物,用水洗涤,减压干燥,获得目标化合物,为橙色固体。MS :m/z 330.1(M-1)。

[0819] G. 4-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺

[0820] 将 [5-(4-氨基-3-硝基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-(3-氯代苯基)-胺 (245mg, 0.74mmol) 和 PtO_2 (50mg) 的 MeOH (30mL) 悬浮液于 1 个大气压下氢化 4h。通过硅藻土过滤催化剂, 滤液减压蒸发, 获得目标化合物。它可以直接用于下一步反应。

[0821] H. 3-(4-{6-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯

[0822] 向 4-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺 (210mg, 0.7mmol) 和 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (169mg, 0.77mmol) (获自步骤 D) 的 DMSO (2.5mL) 溶液中加入 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (86mg, 0.14mmol), 将混合物于室温下搅拌 72h。将混合物倒入水中, 过滤获得的沉淀物, 用水洗涤。固体经快速色谱纯化, 采用 10% MeOH/ CH_2Cl_2 作为洗脱剂, 获得目标化合物, 为棕褐色固体。MS: m/z 502.0 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ppm 12.91 (m, 0.6H), 10.93 (s, 0.3H), 10.48 (dd, 0.3H), 8.33 (s, 0.4H), 8.13 (s, 0.6H), 7.89-7.73 (M, 2.3H), 7.68 (d, 0.3H), 7.59 (d, 0.4H), 7.52 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 1H), 7.08 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。

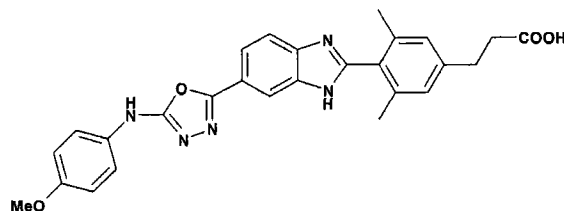
[0823] I. 3-(4-{6-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0824] 向 3-(4-{6-[5-(3-氯代苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (190mg, 0.38mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中加入 1.0N NaOH (1.14mL, 1.14mmol), 将混合物于室温下搅拌 24h。减压除去溶剂, 加入水。获得的溶液用 EtOAc 洗涤, 向水相中加入 1.0N HCl (1.14mL)。混合物用 EtOAc 萃取, 有机相经硫酸钠干燥。减压除去溶剂, 获得的胶状物用 MeCN 研磨, 获得目标化合物, 为米色固体。MS: m/z 488.1 (M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ppm 12.91 (s, 宽峰, 0.6H), 12.12 (s, 宽峰, 0.7H), 10.93 (s, 0.6H), 8.17-7.95 (m, 1H), 7.90-7.65 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 9.47\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.12-7.05 (m, 3H), 2.84 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.10 (s, 6H)。

[0825] 实施例 1-60

[0826] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0827]



[0828] A. 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-硝基苯基胺

[0829] 目标化合物根据与实施例 1-59 步骤 E、F 和 G 类似的方法制备, 在步骤 F 中采用 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯。

[0830] B. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸甲酯

[0831] 向 4-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-2-硝基苯基胺 (320mg,

0.98mmol) 和 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (215mg, 0.98mmol) (获自实施例 1-60, 步骤 D) 的 EtOH (10mL) 混合物中加入连二亚硫酸钠 (511mg, 2.94mmol) 的水 (4mL) 溶液, 将混合物于 70°C 搅拌 5h。将混合物冷却至室温后, 加入氢氧化铵。混合物用 EtOAc 萃取 (2×), 合并的有机层经硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 残留物经色谱纯化, 采用 80-100% EtOAc/庚烷作为洗脱剂梯度洗脱, 获得目标化合物。MS :m/z 498.1 (M+1)。

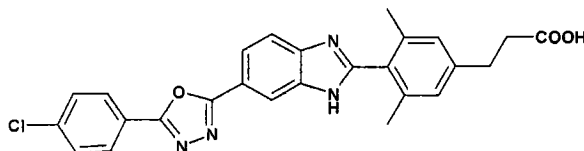
[0832] C. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基氨基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0833] 目标化合物根据与实施例 1-59 步骤 I 类似的方法制备。MS :m/z 482.1 (M+1)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ ppm 13.00 (s, 宽峰, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.97Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.97 (d, J = 8.97Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.09 (s, 6H)。

[0834] 实施例 1-61

[0835] 3-(4-{6-[5-(4-氯代苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0836]

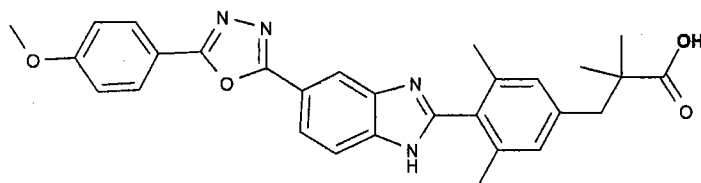


[0837] 目标化合物根据与实施例 1-58 类似的方法制备, 在步骤 A 中采用 4-氯代苯甲酸酐肼, 在步骤 D 中采用 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (实施例 1-60, 步骤 D)。MS :m/z 473.7 (M+1)。¹H-NMR (MeOD) : δ ppm 8.43 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.72Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.46Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.84Hz, 2H), 7.10 (s, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0838] 实施例 1-62

[0839] 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸

[0840]



[0841] A. 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[0842] 向搅拌的 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (根据实施例 1-60 制备, 2.2g, 10mmol) 和 乙-1,2-二醇 (1.86g, 30mmol) 的甲苯 (50mL) 溶液中加入 p-TsOH·H₂O (38mg, 0.2mmol), 溶液采用 Dean-Stark 设备回流过夜。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 采用庚烷/EtOAc (5 : 1) 作为洗脱剂, 获得 3-(4-[1,3]二氧戊环-2-基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯, 为无色油状物。

[0843] 在氮气环境下, 向冷却至 -78°C 的 3-(4-[1,3]二氧戊环-2-基-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (2.0g, 7.55mmol) 的 THF (30mL) 溶液中缓慢加入 LDA (16.8mL 的 1.8M THF

溶液, 30.2mmol)。30 分钟后, 向该溶液中缓慢加入 MeI (4.29g, 30.2mmol)。将溶液于 -78℃ 搅拌 30 分钟, 然后反应混合物用水淬灭。水层用 EtOAc 萃取, 有机层用水、盐水洗涤, 硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 采用庚烷 /EtOAc (5 : 1) 作为洗脱剂, 获得 3-(4-[1,3] 二氧戊环-2-基-3,5-二甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯, 为无色油状物。

[0844] 向搅拌的 3-(4-[1,3] 二氧戊环-2-基-3,5-二甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (1.7g, 5.8mmol) 的丙酮 (20mL) 和水 (0.3mL) 溶液中加入 Amberlyst-15 (233mg)。将悬浮液于室温下搅拌过夜, 过滤悬浮液, 用丙酮洗涤。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 采用庚烷 /EtOAc (5 : 1) 洗脱, 获得 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-2,2-二甲基丙酸甲酯, 为浅黄色油状物。

[0845] 目标化合物的另一种合成方法如下。

[0846] 将 Zn-Cu 对在无水甲苯和二甲基乙酰胺 (12.5 : 1v/v) 中于室温下剧烈搅拌, 同时将氮气吹入混合物 15 分钟。通过注射器加入 3-碘-2,2-二甲基丙酸甲酯 (1.35 当量), 在氮气环境下, 将反应混合物于 110℃ (油浴温度) 加热 5h。将其冷却至 70 度, 加入 1.0 当量的 4-甲酰基-3,5-二甲基苯基三氟甲磺酸酯, 随后加入 Pd(PPh₃)₄ (3mol%) 的无水甲苯溶液。将反应物于相同温度下搅拌 4h 直到 LCMS 分析显示原料三氟甲磺酸酯完全消耗。将其冷却至室温, 过滤除去不溶物。将滤液置于分液漏斗中, 用 1N HCl 和盐水洗涤。硫酸镁干燥有机层并真空浓缩。浓缩物经柱色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯), 获得需要的产物。LCMS : 方法 10, 保留 Time = 1.41min, (M+H)⁺ = 249.2。

[0847] B. 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[0848] 将过硫酸氢钾 (420mg, 0.683mmol) 加至 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (250mg, 1.00mmol) 和 4-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺 (根据实施例 1-59 制备, 300mg, 1.06mmol) 在 DMF (8mL) 和水 (0.8mL) 的混合物中, 将混合物于室温下搅拌 18h。将混合物在 EtOAc 和水之间分配。EtOAc 萃取液用盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩, 经色谱纯化, 获得目标化合物。m/z 511.3 (MH⁺)。

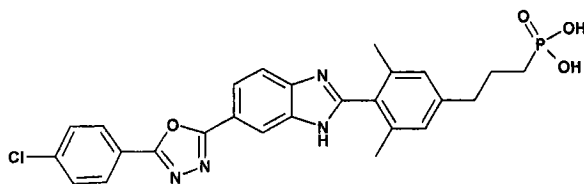
[0849] C. 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸

[0850] 将 3-(4-{5-[5-(4-甲氧基-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (340mg, 0.667mmol) 和含水 1M NaOH (5mL, 5mmol) 的 MeOH (5mL) 溶液于室温下搅拌 18h, 然后于 50℃ 搅拌 1h。将混合物冷却至室温后, 通过加入 3M HCl 将混合物缓慢酸化至 pH 2~3。产物沉淀, 自溶液分离。将固体溶于少量的 DMSO, 通过 HPLC (碱性) 纯化, 获得目标化合物, 为固体。1H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ ppm 8.55-8.45 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.30 (s, 6H)。m/z 497.2 (MH⁺)。

[0851] 实施例 1-63

[0852] [3-(4-{6-[5-(4-氯代苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙基]-膦酸

[0853]



[0854] A. [(E)-3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-烯丙基]-磷酸二乙酯

[0855] 向 4-氨基-2,6-二甲基苯甲醛 (3.0g, 20.1mmol) (实施例 1-60, 步骤 B) 在于 0℃ 搅拌的足量的 42% HBF_4 中的悬浮液中缓慢加入 NaNO_2 (1.39g, 20.1mmol) 的水 (10mL) 溶液。于 0℃ 搅拌 30 分钟后, 加入 MeOH (50mL), 随后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (677mg) 和二乙烯烯丙基磷酸酯 (5.38g, 30.2mmol)。将反应混合物加热至 80℃ 30 分钟, 悬浮液通过硅藻土过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤。滤液用 CH_2Cl_2 萃取, 合并的有机层用水、盐水洗涤, 硫酸镁干燥并过滤。减压除去溶剂, 残留物经快速色谱纯化, 采用庚烷/EtOAc (先用 10 : 1-5 : 1, 然后 100% EtOAc) 梯度洗脱, 获得目标化合物, 为浅黄色油状物。MS : m/z 311 (M+1)。

[0856] B. [(E)-3-(4-{6-[5-(4-氯代苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-烯丙基]-磷酸二乙酯

[0857] 目标化合物根据与实施例 1-59 (步骤 A-E) 类似的方法制备, 在步骤 A 中采用 4-氯代苯甲酸酰肼, 在步骤 D 中采用 [(E)-3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-烯丙基]-磷酸二乙酯。

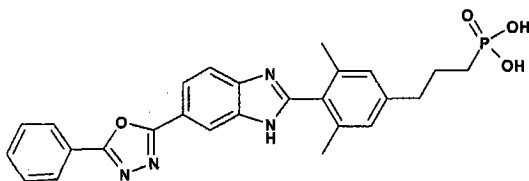
[0858] C. [3-(4-{6-[5-(4-氯代苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙基]-磷酸

[0859] 向 [(E)-3-(4-{6-[5-(4-氯代苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-烯丙基]-磷酸二乙酯 (1.44g, 2.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (15mL) 溶液中加入三甲基甲硅烷基溴 (1.62mL, 12.5mmol), 将混合物于室温下搅拌 18h。减压除去溶剂, 残留物经反相 HPLC 纯化, 采用含有 0.7% NH_4OH 的 0-80% MeCN/水梯度洗脱, 获得目标化合物。MS : m/z 523.1 (M+1)。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 8.46 (s, 0.6H), 8.19 (d, J = 8.59Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.21Hz, 1H), 7.88 (s, 宽峰, 0.4H), 7.72 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.05 (s, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.41 (m, 2H)。

[0860] 实施例 1-64

[0861] (3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-丙基)-磷酸

[0862]

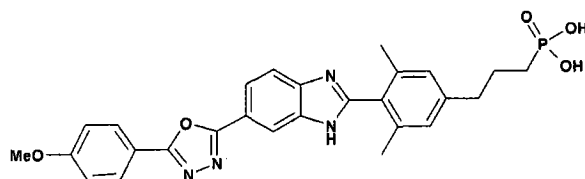


[0863] 根据实施例 1-63 (步骤 B 和 C), 目标化合物作为氢化和水解步骤的副产物分离得到。MS : m/z 489.1 (M+1)。 ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ ppm 13.06 (s, 宽峰, 1H), 8.45 (s, 宽峰, 0.6H), 8.28-8.15 (m, 2.4H), 8.01 (d, J = 8.21Hz, 1H), 7.94-7.62 (m, 4H), 7.05 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

[0864] 实施例 1-65

[0865] [3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙基]-膦酸

[0866]

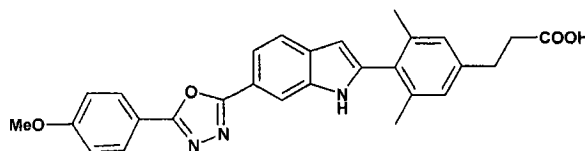


[0867] 目标化合物根据与实施例 1-58 类似的方法制备,在步骤 D 中采用 [(E)-3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-烯丙基]-膦酸二乙基酯(实施例 1-63,步骤 A)。MS:m/z 519.1(M+1)。 $^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ ppm 8.53(s,1H),8.32(d, J = 10.23Hz,1H),8.13(d, J = 8.97Hz,2H),7.98(d, J = 7.96Hz,1H),7.18(s,3H),7.16(s,1H),3.92(s,3H),2.78(t,2H),2.23(s,6H),1.97(m,2H),1.71(m,2H)。

[0868] 实施例 1-66

[0869] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0870]



[0871] A. 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸苄基酯

[0872] 向 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸(2.0g,7.69mmol)、苄基醇(796 μ L,832mg,7.69mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(9.4mg,77 μ mol)的二氯甲烷(5mL)混合物中加入 DCC(1.59g,7.71mmol),将混合物于室温下搅拌 3h。过滤混合物,滤液浓缩。残留物经色谱纯化,采用 0-30%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,获得目标化合物,为油状物。

[0873] B. 4-{(E)-2-[4-((E)-2-甲氧基羰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-乙烯基}-3-硝基苯甲酸苄基酯

[0874] 将 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸苄基酯(2.06g,5.88mmol)和三苯膦(1.54g,5.87mmol)在 DMF(10mL)中的混合物于 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 1h。然后向该溶液中加入 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基苯基)-丙烯酸甲酯(1.28g,5.86mmol)(实施例 1-60,步骤 C)和碳酸钾(1.63g,11.8mmol),将混合物于 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 18h。将混合物倒入乙酸乙酯中,用水萃取一次,盐水萃取 5 次。干燥有机层,过滤,加压除去溶剂。残留物经色谱纯化,采用 0-40%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,获得目标化合物。

[0875] C. 2-[4-((E)-2-甲氧基羰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-1H-吡啶-6-甲酸苄基酯

[0876] 将 4-{(E)-2-[4-((E)-2-甲氧基羰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-乙烯基}-3-硝基苯甲酸苄基酯(1.87g,3.97mmol)和亚磷酸三甲基酯(5.0mL,5.26g,42mmol)的混合物于 110 $^{\circ}\text{C}$ 加热 3h。减压除去溶剂,残留物经色谱纯化,采用 10-50%庚烷/乙酸乙酯梯度洗脱,获得目标化合物。

[0877] D. 2-[4-(2-甲氧基羰基乙基)-2,6-二甲基苯基]-1H-吡啶-6-甲酸

[0878] 将 2-[4-((E)-2-甲氧基羰基乙烯基)-2,6-二甲基苯基]-1H-吡啶-6-甲酸苄基酯 (950mg, 2.16mmol) 和 10% 披钨炭 (95mg) 在 100mL 1 : 1 乙酸乙酯 / 乙醇中的混合物在氢气囊中搅拌 18h。通过硅藻土过滤催化剂, 减压除去滤液, 获得目标化合物。MS :m/z 352.2(M+1); 保留时间 = 1.35min (方法 10)。

[0879] E. 3-(4-{6-[N'-(4-甲氧基苯甲酰基)-肼基羰基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸甲酯

[0880] 向 2-[4-(2-甲氧基羰基乙基)-2,6-二甲基苯基]-1H-吡啶-6-甲酸 (200mg, 570 μ mol) 和 HOBT (85mg, 630 μ mol) 的 THF (10mL) 混合物中加入 EDCI (164mg, 860 μ mol), 将溶液于室温下搅拌 10 分钟。然后加入 4-甲氧基苯甲酸酐肼 (104mg, 630 μ mol) 的 THF (5mL) 溶液, 将混合物于室温下搅拌 18h。减压除去溶剂, 残留物经色谱纯化, 采用 50-90% 庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱, 获得目标化合物。

[0881] F. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯

[0882] 将 3-(4-{6-[N'-(4-甲氧基苯甲酰基)-肼基羰基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-丙酸甲酯 (220mg, 440 μ mol) 和 Burgess 试剂 (210mg, 880 μ mol) 在 THF (10mL) 中的混合物在微波设备中于 150°C 加热 30 分钟。减压除去溶剂, 残留物经色谱纯化, 采用 30-70% 庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱, 获得目标化合物。

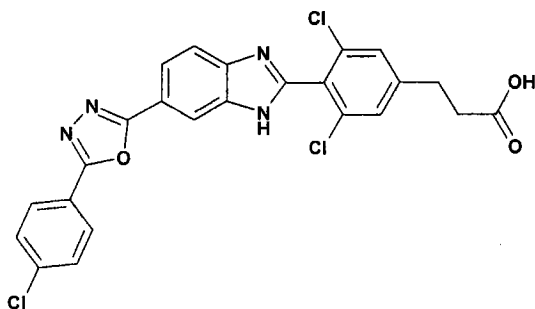
[0883] G. 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸

[0884] 将 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基苯基)-丙酸甲酯 (35mg, 73 μ mol) 和 1N NaOH (174 μ L, 174 μ mol) 在 5mL 2 : 1 水 / 甲醇和 5mL THF 中的混合物于 50°C 加热 4h。减压除去溶剂, 残留物与水一起搅拌, 采用 174 μ L 1N HCl 中和。过滤沉淀物, 用水洗涤, 干燥, 获得目标化合物。H¹-NMR (DMSO-d₆) : δ ppm 12.17 (s, 宽峰, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.76 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.4Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.6Hz, 2H), 2.12 (s, 6H)。MS :m/z 468.2(M+1); 保留时间 = 1.33min (方法 10)。高分辨率 MS (M+H) : 理论值 468.1923, 实测值 468.1918。

[0885] 实施例 1-67

[0886] 3-(3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸

[0887]



[0888] A. 3-(3,5-二氯代-4-甲酰基-苯基)-丙酸叔-丁基酯。

[0889] 将 3,5-二氯代-碘-苯 (5g, 18mmol) 于室温下在 DMF (50mL) 溶液中搅拌 5 小时, 该溶液含有丙烯酸叔丁基酯 (6.5mL, 2.5eq)、四丁基氯化铵水合物 (5.1g, 1eq)、乙酸钾 (5.4g, 3eq) 和乙酸钡 (II) (~200mg, 30mol%)。反应混合物真空浓缩, 在水和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯部分经硫酸镁干燥, 经硅胶短柱过滤。硅胶柱采用 10% 乙酸乙酯/正庚烷洗涤, 蒸发后, 获得 3-(3,5-二氯代-苯基)-丙烯酸叔丁基酯, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (s, 9H) 6.69 (d, J = 16.04Hz, 1H) 7.49 (d, J = 16.04Hz, 1H) 7.59 (t, J = 1.89Hz, 1H) 7.81 (d, J = 1.77Hz, 2H)。向 3-(3,5-二氯代-苯基)-丙烯酸叔丁基酯 (4g, 14mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液中加入氧化铂 (800mg), 向反应混合物充入氮气。连接氢气瓶, 于室温下剧烈搅拌过夜。除去过量的氢气后, 通过硅藻土垫过滤混合物除去催化剂, 蒸发获得的溶液, 获得 3-(3,5-二氯代-苯基)-丙酸叔丁基酯, 为油状物 (3.8g; 94% 分离收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.41 (s, 9H) 2.52 (s, 2H) 2.85 (s, 2H) 7.08 (s, 2H) 7.18 (s, 1H)。

[0890] 于 -78°C, 向 3-(3,5-二氯代-苯基)-丙酸叔丁基酯 (1g, 3.6mmol) 的 THF (50mL) 溶液中滴加 s-丁基锂 (1.4M 环己烷溶液; 5.7mL, 2.2eq)。将获得的红色均匀溶液在氮气环境下、-78°C 搅拌 1 小时, 此时加入 DMF (560mL, 2eq)。30 分钟后, 采用饱和的氯化铵溶液于 -78°C 淬灭反应物。移除冰浴, 将反应物温热至室温。真空蒸发除去挥发物, 在水和乙酸乙酯之间分配。合并的乙酸乙酯部分经硫酸镁干燥, 适当地上样于硅胶柱上。色谱纯化后分离获得 600mg 目标化合物 (20% 乙酸乙酯/正庚烷等度洗脱)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.35-1.44 (m, 10H) 2.55 (t, J = 7.45Hz, 2H) 2.90 (t, J = 7.45Hz, 2H) 7.23 (s, 2H) 10.45 (s, 1H)。

[0891] B. 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基胺。

[0892] 向 20mL 微波瓶中加入 1.00g (2.99mmol) 4-氯代-苯甲酸 N'-(4-氨基-3-硝基-苯甲酰基)-酰肼 (实施例 1-28 中的 A)、12mL THF 和 1.9934g (8.36mmol) burgess 试剂。将悬浮液置于 150°C 的微波中 30 分钟。向橙/黄色悬浮液中加入 5mL MeOH, 过滤收集沉淀物, 得到目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.31 (d, J = 8.97Hz, 1H) 7.80 (d, J = 8.59Hz, 2H) 8.12-8.19 (m, 2.7H) 8.25 (d, J = 8.59Hz, 2H) 8.77 (d, J = 2.02Hz, 1H)。MS (m/z) 317.0M(+1), t_R = 1.33, Meth 10

[0893] B. 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺。

[0894] 向 25mL rbf 中加入 .4137g (1.31mmol) 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基胺、4mL THF/EtOH (1:1)。抽真空 3 $\times$, 然后加入 .1655g PtO₂ (40% 重量比) 在 2mL THF/EtOH (1:1) 中的浆状物。充入 H₂ 3 $\times$ 。将其于室温下搅拌 18h。加入 10mL DCM 和硅藻土, 将其搅拌 1h, 然后通过硅藻土垫过滤, 采用 20mL DCM 洗涤。真空浓缩, 获得目标化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4.85 (br. s., 1.7H) 5.31 (br. s., 1.7H) 6.62 (d, J = 8.08Hz, 1H) 7.19 (dd, J = 8.08, 1.89Hz, 1H) 7.26 (d, J = 2.02Hz, 1H) 7.66-7.70 (m, 2H) 8.02-8.06 (m, 2H)。MS (m/z) 287.2M(+1), t_R = 1.18, Meth 10

[0895] C. 3-(3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸叔丁基酯。

[0896] 向 20mL 闪烁瓶中加入 .3783g (1.32mmol) 4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-苯-1,2-二胺、.4000g (1.32mmol) 3-(3,5-二氯代-4-甲酰基-苯基)-丙

酸叔-丁基酯(步骤A)和6mL DMSO。向该深棕色溶液中加入.0321g(.198mmol)FeCl₃。将其在空气中搅拌72h。用EtOAc萃取,用水、盐水洗涤,硫酸钠干燥。硅胶纯化(ACN/DCM,1:9-4:6),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39(s, 9H) 2.64(t, J = 7.33Hz, 2H) 2.92(t, J = 7.26Hz, 2H) 7.60(s, 2H) 7.72(d, 2H) 7.78(d, J = 8.59Hz, 0.5H) 7.92(d, J = 8.46Hz, 0.5H) 8.00-8.09(m, 1H) 8.17-8.22(m, 2H) 8.31(s, 0.5H) 8.50(s, 0.5H) 13.32(d, J = 11.24Hz, 1H)。MS(m/z) 571.1M(+1), t_R = 1.59, Meth 10

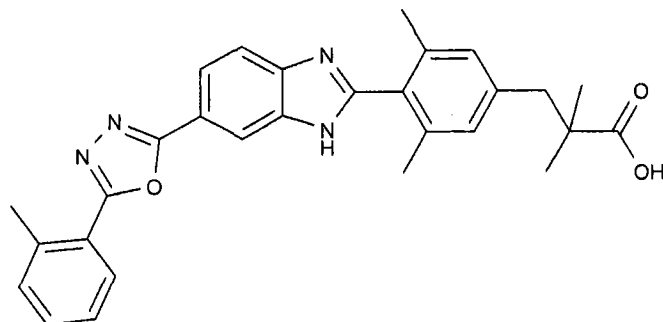
[0897] D. 3-(3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸。

[0898] 向100mL rbf中加入.090g(.157mmol)3-(3,5-二氯代-4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-苯基)-丙酸叔-丁基酯、几滴苯甲醚和3mL 4M HCl的1,4-二氧六环溶液。将该紫色溶液于室温下搅拌72h。浓缩反应混合物,残留物经碱性HPLC纯化(ACN/.005mM H₂O-NH₄OH, 2.5:7.5-8:2),获得目标化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.78(t, J = 7.45Hz, 2H) 3.07(t, J = 7.33Hz, 2H) 7.75(s, 2H) 7.84-7.89(m, 2H) 7.99(d, J = 7.45Hz, 1H) 8.20(dd, J = 8.46, 1.39Hz, 1H) 8.32-8.37(m, 2H) 8.56(br. s., 1H)。MS(m/z) 515.0M(+1), t_R = 1.19, Meth 10

[0899] 实施例1-68

[0900] 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-o-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸

[0901]



[0902] A. 2-[4-(2-甲氧基羰基-2-甲基-丙基)-2,6-二甲基-苯基]-3H-苯并咪唑-5-甲酸。

[0903] 将7.6g 3,4-二氨基苯甲酸在120mL DMF中于室温下搅拌。将其采用12.4g 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯(实施例1-62的中间体A)处理,随后加入15g过硫酸氢钾在60mL DMF中浆状物。将反应物于室温下搅拌3h,加入60mL水,将pH调节至6。加入另外一部分150mL水,过滤收集获得的沉淀物。收集的沉淀物用水洗涤,真空干燥,获得目标化合物。

[0904] B. 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-o-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸甲酯。

[0905] 在氮气环境下,将EDC(380mg,1.98mmol)和HOBt(268mg,1.98mmol)加至搅拌的2-[4-(2-甲氧基羰基-2-甲基-丙基)-2,6-二甲基-苯基]-3H-苯并咪唑-5-甲酸(626mg,1.65mmol)和2-甲基-苯甲酸酰肼(248mg,1.65mmol)的DMF(6mL)溶液中。LC/MS显示羧酸消失,用EtOAc稀释反应物(60mL),用水萃取(20mL),随后用盐水萃取(10mL)。

有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。将残留物溶于 DMF (6mL), 加入 Burgess 试剂 (1.18g, 4.95mmol)。通过微波照射将混合物加热至 150℃ 15 分钟。用 EtOAc 稀释反应物 (100mL), 用水萃取 (25mL)。用饱和的 NaHCO₃ (2×25mL) 萃取有机相, 随后用盐水萃取 (20mL)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。硅胶色谱纯化残留物 (10-45% ACN/DCM), 获得目标化合物, 为黄色油状物: (M+H)+495.3。

[0906] C. 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-*o*-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸。

[0907] 将 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-*o*-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (286mg, 0.578mmol) 溶于 THF (2.9mL)/MeOH (2.9mL)。加入 1N NaOH (2.9mL), 搅拌 4h。加入 NaOH (102mg, 2.55mmol) 的水 (1mL) 溶液。LC/MS 显示酯消失, 浓缩反应物。通过加入 1N HCl (5.4mL) 酸化至 pH 1.5。过滤收集固体, 在真空箱中于 40℃ 干燥。采用 DCM 研磨固体, 获得目标化合物, 为白色固体: (M+H)+481.0。

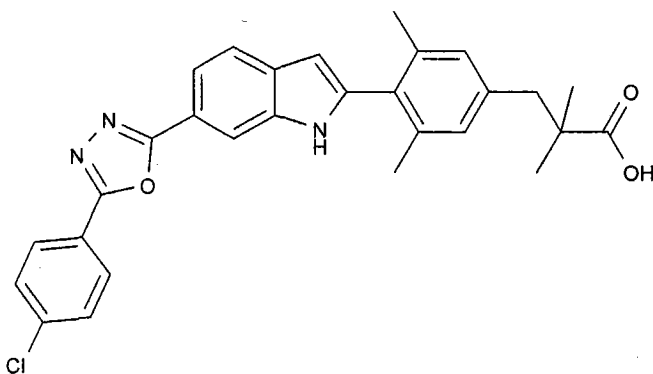
[0908] D. 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-*o*-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸钠。

[0909] 将 3-{3,5-二甲基-4-[6-(5-*o*-甲苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-苯基}-2,2-二甲基-丙酸 (162mg, 0.337mmol) 悬浮于 EtOH (2mL), 加入 1N NaOH (337μL)。加入 EtOH (2mL), 加热至 50℃ 1.5h。减压下浓缩悬浮液。将残留物再悬浮于水中, 蒸发溶剂。将固体在真空箱中于 40℃ 干燥, 获得目标化合物, 为棕褐色粉末: ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 6H) 2.15 (s, 6H) 2.77 (s, 3H) 2.86 (s, 2H) 7.08 (s, 2H) 7.40-7.55 (m, 3H) 7.82 (br. s., 1H) 8.07-8.15 (m, 2H) 8.41 (br. s., 1H); (M+H)+481.3。

[0910] 实施例 1-69

[0911] 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸

[0912]



[0913] A. 2-(4-溴甲基-3-硝基-苯基)-5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4]噁二唑

[0914] 向 100mL 圆底烧瓶中加入 2.1g (12.3mmol) 4-氯代苯甲酸酐肼、3.20g (12.3mmol) 4-溴甲基-3-硝基苯甲酸、3.54g (18.5mmol) EDC 和 200mL DCM。将其于室温下搅拌 18h。除去 2/3 的 DCM, 加入水, 过滤白色固体, 用 Et₂O 洗涤, 获得 3-硝基-4-溴甲基-苯甲酸 N'-(4-氯代-苯甲酰基)-酐肼, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 4.99 (s, 1H) 5.12 (s, 1H) 7.59-7.64 (m, 2H) 7.91-7.95 (m, 2H) 7.96 (d, J = 8.21Hz, 1H) 8.22-8.29 (m, 1H) 8.57 (dd, J = 6.57, 1.77Hz, 1H) 10.76 (s, 1H) 10.94 (dd,

J = 5.18, 0.88Hz, 1H)。MS(m/z) 413.9M(+1), t_R = 1.28, Meth 10。向 500mL 圆底烧瓶中加入 4.95g(12.0mmol) 3-硝基-4-溴甲基-苯甲酸 N'-(4-氯代-苯甲酰基)-酰肼、6.09g(36.0mmol) DMC 和 100mL DCE。5 分钟内向该浅黄色溶液中缓慢加入 6.70mL(48.0mmol) Et₃N。将该深绿色溶液于 40℃ 搅拌 30 分钟, 然后冷却至室温再搅拌 18h。除去溶剂, 经硅胶柱纯化, 10-30% EtOAc/Hep 洗脱, 获得目标化合物, 为黄色固体。MS(m/z) 350.0M(+1), 保留 Time = 1.51, 方法 10。

[0915] B. 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基}-乙烯基)-3,5-二甲基-苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯。

[0916] 将 2-(4-溴甲基-3-硝基-苯基)-5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑 (894mg, 2.27mmol) 和 PPh₃ (656mg, 2.50mmol) 在 DMF (13mL) 中混合, 在氮气环境下加热至 4.5h。加入 3-(4-甲酰基-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (实施例 1-62 的中间体 A, 675mg, 2.72mmol) 和 K₂CO₃ (627mg, 4.54mmol), 继续于 95℃ 加热 6.5h。将反应物冷却至室温。采用 EtOAc (150mL) 稀释冷却的反应物, 用水萃取 (50mL)。硫酸钠干燥有机层, 蒸发溶剂。经硅胶色谱纯化获得的油状物 (10-45% EtOAc/HEP), 获得黄色固体: (M+H)+546.1。

[0917] C. 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯。

[0918] 将 3-[4-((E)-2-{4-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-2-硝基-苯基}-乙烯基)-3,5-二甲基-苯基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (245mg, 0.449mmol) 在亚磷酸三乙基酯 (6mL) 中调为浆状物, 在氮气环境下加热至 160℃ 2h。减压浓缩反应物。浓缩物经硅胶色谱纯化 (5-35% EtOAc/HEP), 获得 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯, 为黄色固体: (M+H)+514.3。

[0919] D. 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸。

[0920] 将 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (262mg, 0.510mmol) 悬浮于 MeOH (2.6mL) / 1N NaOH (2.6mL) 中, 加热至 50℃ 3h。加入 THF (2.6mL), 加热至 50℃ 15h。加入 1N NaOH (2.6mL)、THF (2.6mL) 和 NaOH (225mg, 5.63mmol) 的水 (1mL) 溶液。于 50℃ 加热反应物直到 LC/MS 观察不到酯。减压浓缩反应物。采用 1N HCl 调节 pH 至 2。过滤收集获得的沉淀物, 采用 Et₂O 洗涤固体, 获得浅黄色固体: (M+H)+500.2。

[0921] E. 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸钠盐。

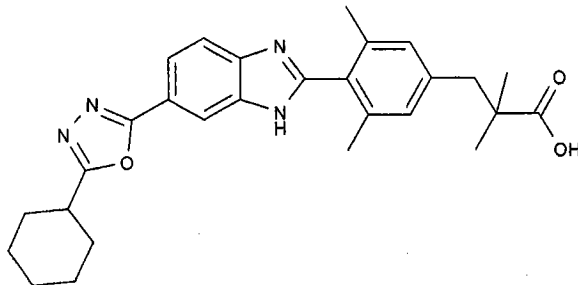
[0922] 将 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸 (183mg, 366μmol) 悬浮于 EtOH (2mL), 缓慢加入 1N NaOH (336μL)。搅拌 2h 后在氮气流下蒸发溶剂。将残留物再悬浮于 Et₂O/DCM, 在氮气流下蒸发溶剂。在真空箱中于 40℃ 将获得的固体干燥过夜, 获得 3-(4-{6-[5-(4-氯代-苯基)-[1,3,4] 噁二唑-2-基]-1H-吡啶-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸的钠盐, 为棕褐色固体: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93(s, 6H) 2.08(s, 6H) 2.67(s, 2H) 6.45(br. s., 1H) 6.98(s, 2H) 7.64-7.87(m, 4H) 8.08(s, 1H) 8.13-8.24(m, 2H) 11.69(br.

s., 1H); (M+H)+500.1.

[0923] 实施例 1-70

[0924] 3-{4-[6-(5-环己基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3,5-二甲基-苯基}-2,2-二甲基-丙酸

[0925]

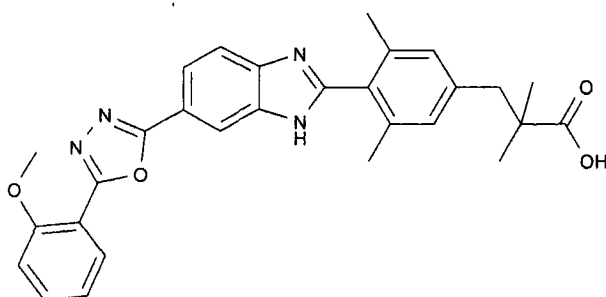


[0926] 根据与实施例 1-68 类似的制备方法,制备目标化合物。采用环己烷甲酸酐肼。3-{4-[6-(5-环己基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-1H-苯并咪唑-2-基]-3,5-二甲基-苯基}-2,2-二甲基-丙酸钠盐的色谱数据;1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 1.11(s, 6H) 1.32-1.61(m, 3H) 1.66-1.83(m, 3H) 1.90(dt, $J = 13.04, 3.33$ Hz, 2H) 2.14(s, 6H) 2.16-2.26(m, 2H) 2.86(s, 2H) 3.03-3.12(m, 1H) 7.08(s, 2H) 7.77(d, $J = 8.46$ Hz, 1H) 7.99(dd, $J = 8.46, 1.52$ Hz, 1H) 8.29(s, 1H); (M+H)+473.3。

[0927] 实施例 1-71

[0928] 3-(4-{6-[5-(2-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸

[0929]

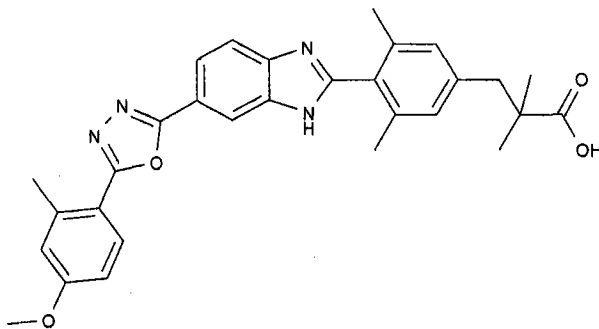


[0930] 根据与实施例 1-68 类似的制备方法,制备目标化合物。采用 2-甲氧基苯甲酸酐肼。3-(4-{6-[5-(2-甲氧基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸钠盐的色谱数据;1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.96(s, 6H) 2.07(s, 6H) 2.72(s, 2H) 3.97(s, 3H) 6.99(s, 2H) 7.17(td, $J = 7.55, 0.95$ Hz, 1H) 7.31(d, $J = 8.08$ Hz, 1H) 7.63(ddd, $J = 8.65, 7.26, 1.77$ Hz, 1H) 7.74(br. s., 1H) 7.89(d, $J = 8.34$ Hz, 1H) 7.99(dd, $J = 7.70, 1.77$ Hz, 1H) 8.23(br. s., 1H) 13.20(br. s., 1H); (M+H)+497.0。

[0931] 实施例 1-72

[0932] 3-(4-{6-[5-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-1H-苯并咪唑-2-基}-3,5-二甲基-苯基)-2,2-二甲基-丙酸

[0933]



[0934] 根据与实施例 1-68 类似的制备方法, 制备目标化合物。采用 4- 甲氧基 -2- 甲基 - 苯甲酸酐肼。3-(4-{6-[5-(4- 甲氧基 -2- 甲基 - 苯基) - [1,3,4] 噁二唑 -2- 基] -1H- 苯并咪唑 -2- 基} -3,5- 二甲基 - 苯基) -2,2- 二甲基 - 丙酸钠盐的色谱数据; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96 (s, 6H) 2.07 (s, 6H) 2.71 (s, 5H) 3.86 (s, 3H) 6.95-7.08 (m, 4H) 7.74 (br. s., 1H) 7.93 (d, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H) 8.07 (d, $J = 8.72\text{Hz}$, 1H) 8.28 (br. s., 1H) 13.13 (br. s., 1H); (M+H) +511.2。

[0935] 综上所述, 应当理解的是, 尽管在本文中为了说明的目的已经描述了本发明的具体实施方案, 然而在不背离本发明精神和范围的情况下可以进行各种修改。

[0936] 因此, 本发明仅受权利要求的限定。