

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680035936.1

[51] Int. Cl.

A61K 31/4245 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 24 日

[11] 公开号 CN 101272784A

[22] 申请日 2006.9.26

[21] 申请号 200680035936.1

[30] 优先权

[32] 2005.9.29 [33] EP [31] 05021277.8

[86] 国际申请 PCT/EP2006/009303 2006.9.26

[87] 国际公布 WO2007/039177 英 2007.4.12

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.28

[71] 申请人 塞诺菲-安万特股份有限公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 S·凯尔 M·乌尔曼

P·伯恩纳尔德里 M·格莱恩

W·文德勒 K·尚德罗斯 李 岚

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 贾士聪

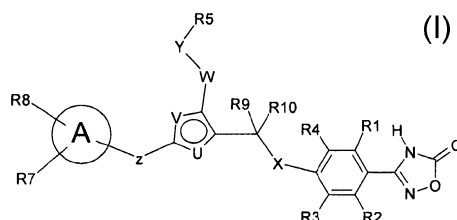
权利要求书 9 页 说明书 171 页 按照条约第 19 条的修改 9 页

[54] 发明名称

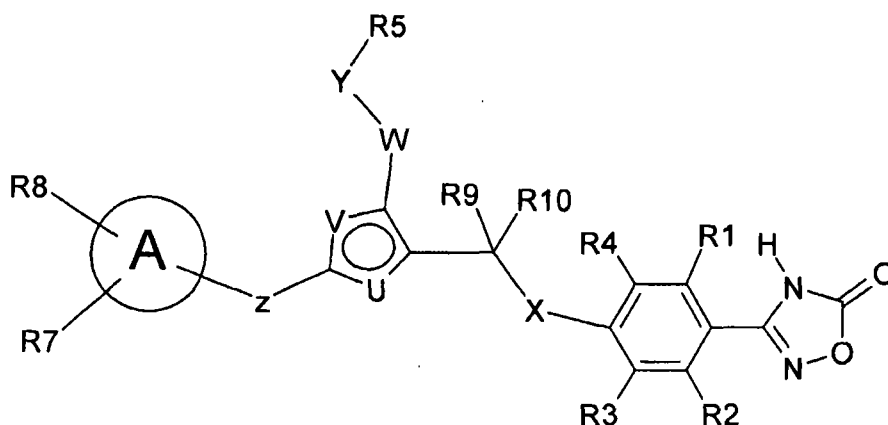
苯基-和吡啶基-1,2,4-噁二唑酮衍生物、
它们的制备方法和它们作为药物的用途

[57] 摘要

本发明涉及表现出 PPAR δ 激动剂活性的苯基-1,2,4-噁二唑酮衍生物的所有其立体异构形式和任意比例的混合物以及其生理学上可接受的盐和互变异构形式。本发明描述了式(I)化合物,其中各原子团如所定义的那样,以及它们生理学上可接受的盐和它们的制备方法。这些化合物适合用于治疗 and/或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍以及其中涉及胰岛素抵抗的障碍、中枢和外周神经系统的脱髓鞘障碍和其它神经变性障碍。



1. 式 I 化合物



式 I

其中

B 是 C(R4)或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基、SCH3、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2, R3, R4 独立地是

H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH3、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)杂芳基环;

X 是 O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-S;

U 和 V 中的一个 N, 另一个是 S 或 O;

W 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基, 它们是未取代的或者被 OH 和 F 单-、二-或三-取代;

Y 是价键、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚

烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C15)杂芳基，其中烷基和亚烷基可以被(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代，其中烷基和亚烷基可以被 F 取代 1 至 5 次，并且其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、Cl、Br、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代；

R6 是 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基，它们是未取代的或者被 F 和 O-(C0-C4)-亚烷基-H 单-、二-或三-取代；

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C9)-杂环烷基、(C3-C9)-杂环烯基或(C5-C9)-杂芳基，其可以另外含有 1 至 3 个杂原子 N、O、S，并且其是未取代的或者被 F、CF₃、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、OH、CH₂-OH、SO₂-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH₂、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基和(C5-C15)杂芳基单-或二-取代；

Z 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基、(C2-C8)亚炔基、(C1-C6)亚烷基-O-(C1-C6)烷基；

A 是(C3-C13)环烷基或(C4-C15)杂环烷基、(C4-C15)杂环烯基或(C5-C15)杂芳基环；

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO₂，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代，芳基是未取代的或者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代；

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)亚烷基-(C5-C15)杂芳基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烷基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烯基，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代，芳基和杂芳基是未取代的或

者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代；
所有其立体异构形式和任意比例的混合物，以及其生理学上可接受的盐和互变异构形式。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物，其中

B 是 C(R4)或 N；

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代；

R2 是 H；

R3 是 H 或卤素；

R4 是 H；

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)芳基-或(C5-C6)杂芳基环；

X 是 O、O-CH₂；

U 和 V 中的一个 N，另一个是 S 或 O；

W 是价键、(C1-C5)亚烷基；

Y 是价键、O、N(R6)；

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C14)芳基；

R6 是 H、(C1-C8)烷基；

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C9)-杂环烷基，其是未取代的或者被 CF₃ 单取代；

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基；

A 是(C3-C8)环烷基、(C5-C6)杂环烷基或(C5-C12)杂芳基环；

R7 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、S(O)₂CF₃、(C6-C12)芳基，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代，芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代；

R8 是 H；

R9 是 H、(C1-C6)烷基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基(C0-C6)亚烷基

-(C5-C15)杂芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代;

R10 是 H。

3. 权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 CH 或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2, R4 是 H;

R3 是 H 或 F;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)-芳基或(C5-C6)杂芳基;

X 是 O、OCH₂;

V 是 N 且

U 是 O、S;

W 是价键、(C1-C4)亚烷基;

Y 是价键、O、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C4)烷基;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃ 和苯基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基;

A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基、S(O)₂CF₃, 其中烷基和亚烷基是未取代的

或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;

R9 是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基、亚烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R10 是 H。

4. 权利要求 1 至 3 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 C(R4);

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2, R4 是 H;

R3 是 H、F;

X 是 O、S;

V 是 N 且

U 是 O、S;

W 是价键、(C1-C4)亚烷基;

Y 是价键、O、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代, 其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C4)烷基;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基、(C3-C6)-杂环烯基或(C5-C6)-杂芳基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃、苯基和(C5-C6)杂芳基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚炔基、(C1-C4)亚烷基-O-(C1-C4)烷基;

A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-苯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基。

5. 权利要求 1 至 4 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 H、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃ 或环丙基。

6. 权利要求 1 至 5 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 OCH₃、OCHF₂ 或 OCH₂CF₃。

7. 权利要求 1 至 5 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 H、F、Cl、CH₃ 或环丙基。

8. 权利要求 1 至 7 所述的式 I 化合物, 其中

R2 和 R3 是 H。

9. 权利要求 1 至 8 所述的式 I 化合物, 其中

X 是 O 或 O-CH₂-。

10. 权利要求 1 至 9 所述的式 I 化合物, 其中

V 是 N 且 U 是 O; 或者

V 是 N 且 U 是 S。

11. 权利要求 1 至 10 所述的式 I 化合物, 其中

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起构成(C3-C7)-杂环烷基, 其可以另外含有 1 至 2 个杂原子 N、O、S, 其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃ 或 OCH₃ 单-或二-取代。

12. 权利要求 1 至 11 所述的式 I 化合物, 其中

Z 是价键。

13. 权利要求 1 至 12 所述的式 I 化合物, 其中
R7 是 H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OCH₃、苯基; R8 是 H。

14. 权利要求 1 至 13 所述的式 I 化合物, 其中
R9 是乙基、CF₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂-苯基、CH₂-(4-F-苯基)、CH₂-吡啶基,
R10 是 H。

15. 权利要求 1 至 14 所述的式 I 化合物, 其中
A 是环己基,
R7 是 4-CF₃,
R8 是 H,
R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂。

16. 权利要求 1 至 15 所述的式 I 化合物, 其中
W 是 -CH₂-,
Y 是价键,
R5 是 H。

17. 权利要求 1 至 16 所述的式 I 化合物, 其中
B 是 C(R₄);
R1 是 H、F、Cl;
R₂, R₃, R₄ 是 H;
X 是 O 或 O-CH₂;
V 是 N;
U 是 S;
W 是 -CH₂-;
Y 是价键;
R5 是 H;
Z 是价键;
A 是吡啶基或环己基;
R7 是 CF₃;

R8 是 H;

R9 是 CH₂-CH₃、CF₃、CF₂-CH₂-CH₃、CH₂-4F-苯基、CH₂-吡啶基,

R10 是 H。

18. 权利要求 1 至 17 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 C(R₄);

R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂;

R₂, R₄ 是 H;

R₃ 是 H 或 F;

X 是 O;

V 是 N;

U 是 O 或 S;

W 是价键或 -CH₂-;

Y 是价键或 N(R₆);

R₅ 是 CH₃;

R₆ 是 CH₃;

R₅ 和 R₆ 与它们所键合的氮一起构成哌啶环, 其被 CF₃ 取代;

Z 是价键;

A 是环己基;

R₇ 是 4-CF₃;

R₈ 是 H;

R₉ 是 H 或乙基;

R₁₀ 是 H。

19. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物。

20. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物和一种或多种对代谢紊乱或常常与之有关的障碍具有有利作用的活性物质。

21. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式

I 化合物和一种或多种抗糖尿病药。

22. 药物，其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物和一种或多种脂质调控剂。

23. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

24. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防其中涉及胰岛素抵抗的障碍的用途。

25. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防糖尿病、包括预防与之有关的后遗症的用途。

26. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防血脂异常和它们的后遗症的用途。

27. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防可能与代谢综合征有关的病症的用途。

28. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物用于治疗 and/或预防中枢和外周神经系统的脱髓鞘障碍和其它神经变性障碍的用途。

29. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的化合物与至少一种其它活性化合物组合用于治疗脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

30. 权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的化合物与至少一种其它活性化合物组合用于治疗其中涉及胰岛素抵抗的障碍的用途。

31. 制备包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的化合物的药物的方法，其包括混合活性化合物与药学上适合的载体和将该混合物制成适于施用的形式。

苯基-和吡啶基-1,2,4-噁二唑酮衍生物、它们的制备方法 和它们作为药物的用途

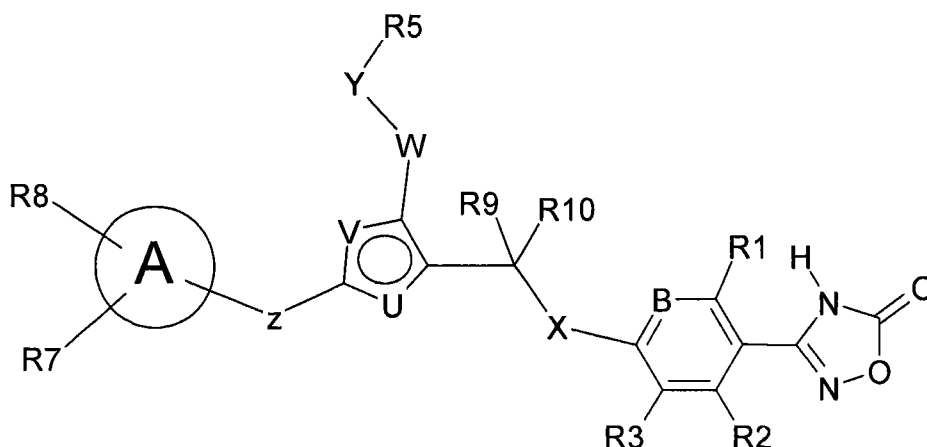
本发明涉及显示 PPAR δ 激动剂活性的噁二唑酮类和它们生理学上可接受的盐和生理学功能衍生物。

PPAR δ 激动剂在现有技术中已有描述(例如 WO 01/00603、WO 02/092590、WO 2004/080943、WO 2005/054213和WO2005/097786)。在DE 101 12 768 A1中公开了作为凝血因子Xa抑制剂的包含噁二唑酮特征的化合物,在WO 96/13264中公开了口服降血糖剂。从WO 97/40017已知具有与杂环连接的苯基的化合物是具有磷酸酪氨酸识别单位的分子的调控剂。在WO96/34851中描述了作为角鲨烯合成酶和蛋白质法尼基转移酶抑制剂的苯衍生物。

本发明的目的是提供一些化合物,所述化合物使得可对脂质和/或碳水化合物代谢进行治疗上可利用的调控,从而适合用于预防和/或治疗诸如 2 型糖尿病和动脉粥样硬化等疾病和其各种后遗症。本发明的另一个目的是治疗中枢和外周神经系统的脱髓鞘性障碍和其它神经变性障碍。

已经发现了一系列调控 PPA 受体活性的化合物。这些化合物特别适合于活化 PPAR δ 或 PPAR δ 和 PPAR α ,但是有可能相对活化因具体化合物而异。

本发明的化合物如式 I 所述:



式 I

其中

B 是 C(R4)或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基、SCH₃、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2, R3, R4 独立地是

H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH₃、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)杂芳基环;

X 是 O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-S;

U 和 V 中的一个 N, 另一个是 S 或 O;

W 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基, 它们是未取代的或者被 OH 和 F 单-、二-或三-取代;

Y 是价键、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C15)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷

基-H 单-、二-或三-取代, 其中烷基和亚烷基可以被 F 取代 1 至 5 次, 并且其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、Cl、Br、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基, 它们是未取代的或者被 F 和 O-(C0-C4)-亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C9)-杂环烷基、(C3-C9)-杂环烯基或(C5-C9)-杂芳基, 其可以另外含有 1 至 3 个杂原子 N、O、S, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、OH、CH₂-OH、SO₂-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH₂、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基和(C5-C15)杂芳基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基、(C2-C8)亚炔基、(C1-C6)亚烷基-O-(C1-C6)烷基;

A 是(C3-C13)环烷基或(C4-C15)杂环烷基、(C4-C15)杂环烯基或(C5-C15)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO₂, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代;

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)亚烷基-(C5-C15)杂芳基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烷基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烯基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基和杂芳基是未取代的或者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代;

所有其立体异构形式和任意比例的混合物, 以及其生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中：

B 是 CH；

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH₃、CN，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代；

R2, R3, R4 独立地是

H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH₃、CN，其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代；

X 是 O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-S；

U 和 **V** 中的一个为 N，另一个为 S 或 O；

W 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基，它们是未取代的或者被 OH 和 F 单-、二-或三-取代；

Y 是价键、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R₆)；

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C15)杂芳基，其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代，其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、Cl、Br、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代；

R6 是 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基，它们是未取代的或者被 F 和 O-(C0-C4)-亚烷基-H 单-、二-或三-取代；

R5 和 **R6** 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R₆))构成(C3-C9)-杂环烷基、(C3-C9)-杂环烯基或(C5-C9)-杂芳基，其可以另外含有 1 至 3 个杂原子 N、O、S，并且其是未取代的或者被 F、CF₃、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、CH₂-OH、SO₂-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH₂、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基和(C5-C15)杂芳基

单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基、(C2-C8)亚炔基、(C1-C6)亚烷基-O-(C1-C6)烷基;

A 是(C3-C13)环烷基或(C4-C15)杂环烷基、(C4-C15)杂环烯基或(C5-C15)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO₂, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代;

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)亚烷基-(C5-C15)杂芳基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烷基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烯基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

所有其立体异构形式和任意比例的混合物, 以及其生理学上可接受的盐和互变异构形式。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中:

B 是 C(R4)或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2 是 H;

R3 是 H 或卤素;

R4 是 H;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)芳基-或(C5-C6)杂芳基环;

X 是 O、O-CH₂;

U 和 V 中的一个为 N, 另一个为 S 或 O;

W 是价键、(C1-C5)亚烷基;

- Y** 是价键、O、N(R6);
- R5** 是H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C14)芳基;
- R6** 是H、(C1-C8)烷基;
- R5** 和 **R6** 与它们所键合的氮原子一起($Y = N(R6)$)构成(C3-C9)-杂环烷基, 其是未取代的或者被CF₃单取代;
- Z** 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基;
- A** 是(C3-C8)环烷基、(C5-C6)杂环烷基或(C5-C12)杂芳基环;
- R7** 是H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、S(O)₂CF₃、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代;
- R8** 是H;
- R9** 是H、(C1-C6)烷基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基(C0-C6)亚烷基-(C5-C15)杂芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代;
- R10** 是H。
- 本发明的另一个实施方案是式I化合物, 其中一个或多个取代基具有下列含义:
- B** 是CH或N;
- R1** 是H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被F单-、二-或三-取代;
- R2, R4** 是H;
- R3** 是H或F;
- R2** 和 **R3** 与它们所键合的C-原子一起构成(C6)-芳基或(C5-C6)杂芳基;
- X** 是O、OCH₂;
- V** 是N, 且
- U** 是O、S;

- W 是价键、(C1-C4)亚烷基;
- Y 是价键、O、N(R6);
- R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;
- R6 是 H、(C1-C4)烷基;
- R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起($Y = N(R6)$)构成(C3-C6)-杂环烷基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃ 和苯基单-或二-取代;
- Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基;
- A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;
- R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基、S(O)₂CF₃, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;
- R9 是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基、亚烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;
- R10 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中一个或多个取代基具有下列含义:

- B 是 C(R4);
- R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 优选 H、F、Cl、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基;
- R2, R4 是 H;
- R3 是 H、F;
- X 是 O、S;

- V 是 N, 且
- U 是 O、S;
- W 是价键、(C1-C4)亚烷基;
- Y 是价键、O、N(R6);
- R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代, 其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;
- R6 是 H、(C1-C4)烷基;
- R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基、(C3-C6)-杂环烯基或(C5-C6)-杂芳基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃、苯基和(C5-C6)杂芳基单-或二-取代;
- Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚炔基、(C1-C4)亚烷基-O-(C1-C4)烷基;
- A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;
- R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;
- R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-苯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中一个或多个取代基具有下列含义:

- B 是 CH;
- R1 是卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH₃、

- CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;
- R1 是 F、Cl、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基;
- R2, R3, R4 是 H;
- X 是 O、S;
- V 是 N, 且
- U 是 O、S;
- W 是价键、(C1-C4)亚烷基;
- Y 是价键、O、N(R6);
- R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代, 其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;
- R6 是 H、(C1-C4)烷基;
- R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基、(C3-C6)-杂环烯基或(C5-C6)-杂芳基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃、苯基和(C5-C6)杂芳基单-或二-取代;
- Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚炔基、(C1-C4)亚烷基-O-(C1-C4)烷基;
- A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;
- R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;
- R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-苯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 H、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃ 或环丙基。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 H、F 或 OCH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 F 或 OCH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 OCH₃、OCHF₂ 或 OCH₂CF₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 H、F、Cl、CH₃ 或环丙基。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 Cl 或 CH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 Cl。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 F。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是环丙基。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 O-CHF₂。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 O-CH₂-CF₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂，且 R3 是 F。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中

R2 和 R3 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)芳基-或(C5)杂芳基环。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子和携带它们的环一起构成萘或喹啉环。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
**B 是 C(R4)，且
R4 是 H。**

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
X 是 O 或-O-CH₂-。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
X 是 O。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
X 是-O-CH₂-。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
**V 是 N，U 是 O；或者
V 是 N，U 是 S。**

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
**V 是 N，且
U 是 S。**

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
W 是-CH₂-。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
Y 是价键。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
Y 是 N(R6)。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中
R5 是 H、CH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R6 是 H、CH₂CH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起构成(C₃-C₇)-杂环烷基, 其可以另外含有 1 至 2 个杂原子 N、O、S, 例如吡咯烷、吗啉、硫吗啉、硫吗啉-1-氧化物、硫吗啉-1-二氧化物、哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷、2,3-二氢-1H-异吲哚、哌嗪-2-酮, 优选哌啶, 它们是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃ 或 OCH₃ 单-或二-取代。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 Z 是价键。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 A 是 5-至 6-元环烷基、杂环烷基、杂环烯基、杂芳基环, 例如环己基、哌啶、吡啶、苯并噻吩、吡唑、喹啉。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R7 位于 Z 的对位或 1-4-位, 如果 A 是 6-元环的话。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R7 是 H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OCH₃、苯基; R8 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R9 是乙基、CF₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂-苯基、CH₂-(4-F-苯基)、CH₂-吡啶基, 且 R10 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R9 是 CH₂-(4-F-苯基)。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R9 是 CH₂-(2-吡啶基)。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中 R9 是 CF₂-CH₂-CH₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 R9 是 CF₃。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 A 是环己基，
R7 是 4-CF₃，
R8 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 A 是环己基，
R7 是 4-CF₃，
R8 是 H，且
R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 A 是 3-吡啶基，
R7 是 6-CF₃，
R8 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 W 是 -CH₂-,
Y 是价键，且
R5 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 W 是 -CH₂-,
Y 是 N(R₆)，且
R5 和 R6 与它们所键合的氮一起构成哌啶基，其被 CF₃ 取代。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物，其中 B 是 C(R₄)；
R1 是 Cl；
R₂, R₃, R₄ 是 H；
X 是 O；

V 是 N;

U 是 S;

W 是 -CH₂-;

Y 是价键或 O;

R₅ 是 H、CH₃;

Z 是价键;

A 是吡啶-4-基、吡啶-2-基或吡啶-3-基;

R₇ 是 CF₃ 或苯基;

R₈ 是 H; 且

R₉, R₁₀ 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中

B 是 C(R₄);

R₁ 是 H、F、Cl;

R₂, R₃, R₄ 是 H;

X 是 O 或 O-CH₂;

V 是 N;

U 是 S;

W 是 -CH₂-;

Y 是价键;

R₅ 是 H;

Z 是价键;

A 是吡啶基或环己基;

R₇ 是 CF₃;

R₈ 是 H;

R₉ 是 CH₂-CH₃、CF₃、CF₂-CH₂-CH₃、CH₂-4F-苯基、CH₂-吡啶基, 且

R₁₀ 是 H。

本发明的另一个实施方案是式 I 化合物, 其中

B 是 C(R4);

R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂;

R2, R4 是 H;

R3 是 H 或 F;

X 是 O;

V 是 N;

U 是 O 或 S;

W 是价键或 -CH₂-;

Y 是价键或 N(R6);

R5 是 CH₃;

R6 是 CH₃;

R5 和 R6 与它们所键合的氮一起构成哌啶环, 其被 CF₃ 取代;

Z 是价键;

A 是环己基;

R7 是 4-CF₃;

R8 是 H;

R9 是 H 或乙基;

R10 是 H。

本发明的进一步的实施方案是下列化合物:

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(顺式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

- 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-4-{2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(2-环戊基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-乙氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(顺式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-

苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-二乙基氨基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-[2-氯-4-(2-环己基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-{4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基甲氧基]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

- 3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式,1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮
- 3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

- 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{5-氟-2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{2-二氟甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{5-氟-2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮
- 3-{2-二氟甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

本发明也涵盖本文所述的发明的优选方面的全部组合。

本文所用的术语烷基在广义上被理解为表示饱和的烃残基，它可以是线性的，即直链的，或者是支链的。如果没有另外定义，烷基具有 1 至 8 个碳原子。“-(C1-C8)-烷基”的实例是含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烷基残基，有甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基或辛基、所有这些残基的正-异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、叔丁基或叔戊基。术语“-(C0-C8)-烷基”是含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烃残基，其中术语“-C0-烷基”是共价键。所有这些规定也适用于术语亚烷基。

本文所用的术语烯基在广义上被理解为表示具有 1 至 4 条双键的烃残基，它可以是线性的，即直链的，或者是支链的。如果没有另外定义，烯基具有 2 至 8 个碳原子。“-(C2-C8)-烯基”的实例是含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烯基残基，例如有乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或 1,3-戊二烯基。所有这些规定也适用于术语亚烯基。

本文所用的术语炔基在广义上被理解为表示具有 1 至 4 条叁键的烃残基，它可以是线性的，即直链的，或者是支链的。如果没有另外定义，炔基具有 2 至 8 个碳原子。“-(C2-C8)-炔基”的实例是含有 2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的炔基残基，例如有乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基。所有这些规定也适用于术语亚炔基。

如果烷基作为另一残基上的取代基出现，所有这些规定也适用，例如在烷氧基残基、烷氧基羰基残基或芳基烷基残基中。

如果没有另外定义，烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、炔基和亚炔基是未取代的或者彼此独立地被适合的基团单-、二-或三-取代，所述适合的基团例如：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、O-(C0-C6)-烷基、O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C12)环烷基、O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、

SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO₂-(C1-C4)烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环, 其中芳基环或杂环的环是未取代的或者被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H 单-或二-取代; N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H-(C1-C6)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环, 其中芳基环或杂环的环是未取代的或者被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF₅、CONH₂ 单-或二-取代。

术语环烷基被理解为表示在单-或二-环的稠合的、桥连的或螺环的环中含有 3 至 13 个碳原子的饱和的烃环。(C3-C13)-环烷基的实例是含有 3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 个环碳原子的环烷基残基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基或环十二烷基。术语环烷基也包括其中任意上述环烷基环与苯环稠合的二环基团，例如二氢化茚和 1,2,3,4-四氢萘。

术语环烯基被理解为表示在单-或二-环的稠合或桥连的环中含有 3 至 8 个碳原子的不饱和的烃环，其中一条、两条或三条双键不以导致芳族系统的方式位于环状烷基内。不饱和环烯基的实例有环戊烯基或环己烯基，其可以经由任意碳原子键合。术语环烯基也包括其中任意上述环烯基环与苯环稠合的二环基团，例如 1,2-二氢萘、1,4-二氢萘和 1H-茚。

如果没有另外定义，环烷基或环烯基是未取代的或者彼此独立地被适合的基团单-、二-或三-取代，所述适合的基团例如：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C1-C6)亚烷基-H、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C1-C6)环烷基、CON((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C3-C6)烷基、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-(C0-C6)-烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、

SO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO₂-(C1-C4)烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环，其中芳基环或杂环的环是未取代的或者被 F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H 单-或二-取代；

N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H-(C1-C6)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环，其中芳基或杂环的环是未取代的或者被 F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF₅、CONH₂ 单-或二-取代。

术语“芳基”被理解为表示在单-或二-环的环中含有 6 至 14 个碳原子的芳族烃环。(C6-C14)-芳基环的实例有苯基、萘基例如 1-萘基和 2-萘基、

联苯基例如 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基、蒽基或茛基。联苯基环、萘基环和特别是苯基环是芳基环的进一步的实施方案。

术语杂环被理解为表示在单-或二-环的稠合的、桥连的或螺环的环中含有 3 至 15 个碳原子饱和的(杂环烷基)、部分不饱和的(杂环烯基)或不饱和的(杂芳基)烃环,其中这 3 至 15 个环碳原子中的 1 至 5 个碳原子被杂原子如氮、氧或硫代替,其中杂原子可以进一步被氧化,例如 $N=O$ 、 $S=O$ 、 SO_2 。杂环的实例有吡啶基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸烷基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、氮丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并噻喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卟唑基、4aH-卟唑基、卟啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧戊环基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧化[1,3,4]噁噻嗪基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡啶基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,4-氧氮杂萘基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、氧硫杂蒽基(phenoxathiinyl)、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、

四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫吗啉基、噻吩基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

杂环的环是未取代的或者被适合的基团单-、二-或三-取代，所述适合的基团例如：F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、CO-O-(C1-C4)烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C1-C6)亚烷基-H、CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C1-C6)环烷基、CON((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C3-C6)烷基、(C2-C6)-烯基、(C2-C6)-炔基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-(C0-C6)-烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-O-(C1-C4)烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、O-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、O-CO-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、S-(C1-C4)烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、S-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、S-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO-(C1-C4)烷基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、SO₂-(C1-C4)烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、

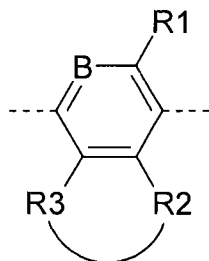
SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、SO₂-N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环,其中芳基环或杂环的环是未取代的或者被F、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H单-或二-取代;

N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-H-(C1-C6)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-O-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C6-C12)-芳基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、N((C0-C4)亚烷基-H)-CO-N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环,其中芳基或杂环的环是未取代的或者被F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C1-C6)-烷基、(C1-C6)-烷基、N((C0-C4)-亚烷基-H)-(C0-C4)-亚烷基-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C1-C6)-烷基、SF₅、CONH₂单-或二-取代。

术语“R₅和R₆与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R₆))可以构成(C3-C9)-杂环,其例如可以另外含有1至3个杂原子”表示可以从例如以下化合物衍生的杂环结构:吡咯烷、吗啉、硫吗啉、哌啶、哌嗪、氮杂环丁烷、2,3-二氢-1H-异吲哚、哌嗪-2-酮、氮杂环丁烷、异二氢吲哚、2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷、硫吗啉1-氧化物、硫吗啉1,1-二氧化物、哌啶-4-

酮、哌啶-3-酮、高哌啶、高哌嗪、高吗啉、2,3,6,7-四氢-(1H)-1,4-二氮杂革-5(4H)-酮、4-噁唑烷、氮杂环丁烷-3-酮、噻唑烷、噻唑烷 1-氧化物、噻唑烷 1,1-二氧化物、4-咪唑烷酮、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪、1,4-二氮杂二环[4.3.0]壬烷、2-氮杂-5-氧杂二环[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.1]庚烷、二氮杂二环[4.4.0]癸烷、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]-吡啶、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶、3,8-二氮杂-二环[3.2.1]辛烷、八氢-吡咯并[3,4-c]吡咯、2,5-二氮杂二环[2.2.2]辛烷、4-螺-[3-(N-甲基-2-吡咯烷酮)]-哌啶、2,8-二氮杂-螺[5.5]十一烷、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷、3,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷、2,8-二氮杂-螺[4.5]癸烷、2,7-二氮杂-螺[3.5]壬烷、2,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷、2,7-二氮杂-螺[4.5]癸烷、1-氧杂-4,9-二氮杂-螺[5.5]十一烷、1-氧杂-4,8-二氮杂-螺[5.5]十一烷。

术语“R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)杂芳基环”



表示总计包含 10 至 14 个(芳基)或者 9 至 14 个(杂芳基)环原子的二环的芳族或杂芳基环。

术语“氧代残基”或“=O”表示诸如羰基(-C(O)-)或亚硝基(-N=O)等残基。

卤素是氟、氯、溴或碘。

式 I 化合物中存在的光学活性碳原子可以彼此独立地具有 R 构型或 S 构型。式 I 化合物可以以绝对映体或纯非对映体的形式或者以对映体和/或非对映体的混合物的形式、例如以外消旋物的形式存在。本发明涉及绝对映体和对映体混合物以及纯非对映体和非对映体混合物。本发明包括两种或两种以上式 I 的立体异构体的混合物，其包括任意比例的立体异构体混合物。在式 I 化合物可以以 E 异构体或 Z 异构体(或者顺式异

构体或反式异构体)存在的情况下,本发明涉及纯 E 异构体和纯 Z 异构体以及任意比例的 E/Z 混合物。本发明也涵盖式 I 化合物的所有互变异构形式。

包括 E/Z 异构体在内的非对映体可以被分离为单个的异构体,例如通过色谱法进行分离。外消旋物可以通过常规方法被分离为两种对映体,例如通过在手性相上进行的色谱法或者通过拆分法、例如通过用旋光活性酸或碱所获得的非对映体盐的结晶进行分离。也可以采用立体化学均一的原料或者利用立体选择性反应获得立体化学均一的式 I 化合物。

式 I 化合物可以以它们的外消旋物、外消旋混合物、纯对映体、非对映体和非对映体混合物形式以及它们的互变异构形式存在。本发明涵盖式 I 化合物的所有这些异构形式和互变异构形式。这些异构形式可以通过已知方法获得,即使在一些情况下没有具体描述也是如此。

因为它们在水中的溶解度大于初始或基础化合物,所以药学上可接受的盐特别适合于医药应用。这些盐必须具有药学上可接受的阴离子或阳离子。本发明化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐有无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸的盐以及有机酸如例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸和酒石酸的盐。适合的药学上可接受的碱盐有铵盐、碱金属盐(如钠和钾盐)、碱土金属盐(如镁和钙盐)以及氨丁三醇(2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇)、二乙醇胺、赖氨酸或乙二胺的盐。

具有药学上不可接受的阴离子的盐如例如三氟乙酸盐同样属于本发明的范围,它们作为有用的中间体可用于制备或纯化药学上可接受的盐和/或用在非治疗性、例如体外应用中。

本文所用的术语“生理学功能衍生物”表示本发明式 I 化合物的任意生理学上耐受的衍生物,例如酯,施用于哺乳动物、例如人后其能够(直接或间接)生成式 I 化合物或其活性代谢产物。

生理学功能衍生物也包括本发明化合物的前体药物,如例如 H. Okada

等人, *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 57-61 所述。这类前体药物可以被体内代谢为本发明的化合物。这些前体药物本身可以具有活性或不具有活性。

本发明的化合物也可以以各种多晶型形式存在, 例如无定形和结晶多晶型形式。本发明化合物的所有多晶型形式都属于本发明的范围, 是本发明的另一方面。

下文所有对“式 I 化合物”的称谓均表示如上所述的式 I 化合物以及如本文所述的它们的盐、溶剂合物和生理学功能衍生物。

用途

本发明进一步涉及式 I 化合物和其药物组合物作为 PPAR 配体的用途。本发明的 PPAR 配体适合作为 PPAR 活性的调控剂。

过氧化物酶体增植物-活化受体(PPAR)是能够被配体活化且属于核激素受体种类的转录因子。存在三种 PPAR 同工型, 即 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR δ (与 PPAR β 相同), 它们被不同的基因所编码(过氧化物酶体增植物-活化受体(PPAR): 结构、活化机理和各种功能(Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR): structure, mechanisms of activation and diverse functions): Motojima K, *Cell Struct Funct.* 1993 年 10 月; 18(5): 267-77)。

在人中, PPAR γ 存在三种变体, 即 PPAR γ_1 、 γ_2 和 γ_3 , 这是交替使用启动子和示差 mRNA 剪接的结果。不同的 PPAR 具有不同的组织分布, 调控不同的生理功能。PPAR 在大量基因的调节的各方面扮演关键角色, 这些基因的产物直接或间接地在脂质和碳水化合物代谢中起关键作用。因此, 例如, PPAR α 受体在肝脏脂肪酸异化或脂蛋白代谢中发挥重要作用, 而 PPAR γ 例如在调节脂肪细胞分化中起关键作用。然而, 另外, PPAR 也参与很多其它生理过程的调节, 包括与碳水化合物或脂质代谢没有直接联系的那些。各种脂肪酸、脂肪酸衍生物和合成化合物能在不同程度上调控不同 PPAR 的活性。关于功能、生理作用和病理生理学的相关综述, 参见: Berger, J.等人, *Annu. Rev. Med.*, 2002, 53, 409-435; Wilson, T.等人, J.

Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S.等人, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E.和 Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32)。

在三种 PPAR-同工型中, PPAR δ 的生理功能一直是个谜。首先提出的 PPAR δ 的药理角色是调节胆固醇内环境稳定。表明有一定选择性的 PPAR δ 配体 L-165041 在糖尿病动物模型中升高血浆胆固醇(Berger J.等人, J. Biol. Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D.等人, FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336)。在肥胖的胰岛素抵抗性恒河猴中, 强效的选择性 PPAR δ 配体 GW501516 升高 HDL-胆固醇, 降低血浆 LDL-胆固醇、甘油三酯和胰岛素水平(Oliver, W.等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5311)。双重 PPAR δ /PPAR α 激动剂 YM-16638 在恒河猴和短尾猴中显著降低血浆脂质(Goto, S.等人, Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178), 在健康志愿者的两周的临床试验中以相似的方式发挥作用(Shimokawa, T.等人, Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92)。更新的出版物强调, PPAR δ 是治疗血脂异常(dyslipidemia)、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、动脉粥样硬化和 X 综合征的重要靶标(Wang,Y-X.等人, Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S.等人, FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T.等人, PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst, D.等人, BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U.等人, Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H.等人, Science, 2003, 302, 453-457)。除了其作为脂质-、葡萄糖-和胆固醇-代谢调节剂的作用以外, 已知 PPAR δ 还在胚胎发育、植入和骨生成中扮演角色(Lim, H.和 Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z.等人, Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H.等人, J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32)。众多出版物证明, PPAR δ 触发角质细胞的增殖和分化, 这反映了它在皮肤障碍和伤口愈合中的角色(Di-Poi, N.等人, J Steroid Biochem Mol Biol., 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S.等人, Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8),

83-91)。PPAR δ 似乎在 CNS 中被显著表达；但是其很多功能仍然未被发现。不过异常有趣的是发现 PPAR δ 在啮齿动物少突胶质细胞(CNS 中主要产生脂质的细胞)中被表达(J. Granneman 等人, J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)。而且, 也发现 PPAR δ 选择性激动剂在小鼠培养物中显著增加少突胶质髓磷脂基因表达和髓鞘直径(I. Saluja 等人, Glia, 2001, 33, 194-204)。因而, PPAR δ 活化剂可用于治疗脱髓鞘性疾病和髓鞘形成障碍性疾病(dysmyelinating disease)。如 WO 2005/097098 所述可以证明过氧化物酶体增殖物活化受体 δ 激动剂用于治疗 MS 和其它脱髓鞘性疾病的用途。

脱髓鞘性病征表现为髓鞘的丢失, 髓鞘是覆盖很多神经纤维的多层致密的脂质和蛋白质。这些层是由中枢神经系统(CNS)的少突胶质和外周神经系统(PNS)的施万细胞所提供的。在患有脱髓鞘性病征的患者中, 脱髓鞘可能是不可逆的; 其通常伴有或者继之以轴突变性, 并且经常伴有或者继之以细胞变性。脱髓鞘可以是神经元损伤或髓磷脂本身损伤的结果 - 无论是由于异常免疫应答、局部损伤、局部缺血、代谢障碍、毒性物质, 还是由于病毒感染(Prineas 和 McDonald, 脱髓鞘性疾病 (Demyelinating Diseases). Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers 和 Berkow 编辑, The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

中枢脱髓鞘(CNS 的脱髓鞘)发生在多种病症中, 病因经常不确定, 其已被称为原发性脱髓鞘性疾病。其中, 多发性硬化(MS)是最普遍的。其它原发性脱髓鞘性疾病包括肾上腺脑白质营养不良(ALD)、肾上腺脊髓神经病、AIDS-空泡性脊髓病、HTLV-相关性脊髓病、莱伯遗传性视神经萎缩(Leber's hereditary optic atrophy)、进行性多灶性脑白质病(PML)、亚急性硬化性全脑炎、吉-巴综合征和热带痉挛性轻截瘫。另外, 还有其中脱髓鞘可发生在 CNS 中的急性病症, 例如急性播散性脑脊髓炎(ADEM)和急性病毒性脑炎。此外, 急性横贯性脊髓炎也可以导致脱髓鞘, 急性横贯性脊髓炎是一种其中未知原因的急性脊髓横断影响一个或多个相邻胸段中的灰质

和白质的综合征。此外，其中形成髓磷脂的神经胶质细胞受损的障碍包括脊髓损伤、神经病和神经损伤。

本发明涉及适合用于调控 PPAR 活性、尤其是 PPAR δ 和 PPAR α 活性的式 I 化合物。根据调控特性，式 I 化合物适合用于治疗、控制和预防下文所述的适应症，并且适合用于许多其它与之有关的药学应用(例如参见 Berger, J.等人, Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T.等人, J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S.等人, Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. 等人, 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S.等人, Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P.等人, Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254)。

这类化合物特别适合用于治疗和/或预防：

1. - 脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍
 - 其中涉及胰岛素抵抗的障碍
2. 糖尿病，尤其是2型糖尿病，包括预防与其相关的后遗症。

就此而言，具体的方面有

 - 高血糖，
 - 胰岛素抵抗的改善，
 - 葡萄糖耐量的改善，
 - 胰腺 β 细胞的保护，
 - 大血管和微血管障碍的预防
3. 血脂异常和其后遗症例如动脉粥样硬化、冠心病、脑血管障碍等，尤其是以下列因素中的一种或多种为特征的那些(但不局限于此):
 - 高血浆甘油三酯浓度、高餐后血浆甘油三酯浓度，
 - 低HDL胆固醇浓度，
 - 低ApoA脂蛋白浓度，
 - 高LDL胆固醇浓度，
 - 小密度LDL胆固醇颗粒，
 - 高ApoB脂蛋白浓度

4. 各种其它可能与代谢综合征相关的病症，如：

- 肥胖(过重)，包括向心性肥胖，
- 血栓形成、易凝和促血栓形成阶段(动脉和静脉)，
- 高血压，
- 心力衰竭，例如(但不局限于)心肌梗死、高血压性心脏病或心肌病后心力衰竭

5. 其中涉及炎性反应的障碍或病症：

- 动脉粥样硬化，例如(但不局限于)冠状动脉硬化，包括心绞痛或心肌梗死、中风，
- 血管再狭窄或再阻塞，
- 慢性炎症性肠病，例如克隆病和溃疡性结肠炎，
- 哮喘，
- 红斑狼疮(LE)或炎性风湿性障碍，例如类风湿性关节炎，
- 其它炎性状态

6. 细胞周期或细胞分化过程障碍

- 脂肪细胞肿瘤，
- 脂瘤样癌(lipomatous carcinoma)，例如脂肉瘤，
- 实体瘤和赘生物，例如(但不局限于)胃肠道癌、肝癌、胆管癌和胰腺癌、内分泌肿瘤、肺癌、肾癌和尿道癌、生殖道癌、前列腺癌等，
- 急性和慢性骨髓增生性障碍和淋巴瘤，
- 血管生成，

7. 中枢和外周神经系统的脱髓鞘性障碍和其它神经变性障碍，包括：

- 阿尔茨海默病，
- 多发性硬化，
- 帕金森病，
- 肾上腺脑白质营养不良(ALD)
- 肾上腺脊髓神经病
- AIDS-空泡性脊髓病

- HTLV-相关性脊髓病
- 莱伯遗传性视神经萎缩
- 进行性多灶性脑白质病(PML)
- 亚急性硬化性全脑炎
- 吉-巴综合征
- 热带痉挛性轻截瘫
- 急性播散性脑脊髓炎(ADEM)
- 急性病毒性脑炎
- 急性横贯性脊髓炎
- 脊髓和脑创伤
- 沙-马-图病

8. 皮肤障碍和/或伤口愈合过程障碍:

- 红斑鳞屑性皮肤病(erythematous-squamous dermatoses), 例如银屑病,
- 寻常痤疮,
- 由PPAR调控的其它皮肤障碍和皮肤学病症,
- 湿疹和神经性皮炎,
- 皮炎, 例如脂溢性皮炎或日光性皮炎,
- 角膜炎和角化病, 例如脂溢性角化病、老年角化病、光化性角化病、光诱发的角化病(photo-induced keratoses)或毛囊角化病,
- 瘢痕瘤和瘢痕瘤预防,
- 疣, 包括湿疣或尖锐湿疣,
- 人乳头瘤病毒(HPV)感染例如性病乳头瘤(venereal papillomata)、病毒性疣例如传染性软疣、粘膜白斑病,
- 丘疹性皮炎, 例如扁平苔癣,
- 皮肤癌, 例如基底细胞癌、黑素瘤或皮肤T-细胞淋巴瘤,
- 局限性良性表皮肿瘤, 例如皮肤角化病、表皮痣,
- 冻疮,
- 伤口愈合

9. 其它障碍

- 高血压,
- 胰腺炎,
- X综合征,
- 多囊卵巢综合征(PCOS),
- 哮喘,
- 骨关节炎,
- 红斑狼疮(LE)或炎性风湿性障碍, 例如类风湿性关节炎,
- 脉管炎,
- 消瘦(恶病质),
- 痛风,
- 缺血/再灌注综合征,
- 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。

制剂

式 I 化合物达到所需生物学效应所必需的量取决于多种因素, 例如所选择的具体化合物、预期用途、施用方式和患者的临床情况。日剂量一般为 0.001mg 至 100mg(通常 0.01mg 至 50mg)/天/千克体重, 例如 0.1-10mg/kg/天。静脉内剂量可以是例如 0.001mg 至 1.0mg/kg, 其可适宜地以 10ng-100ng/kg/分钟输注施用。用于这些目的的适合的输液可含有例如每毫升 0.1ng 至 10mg、通常 1ng 至 10mg。单剂量可含有例如 1mg 至 10g 活性成分。因此, 注射用安瓿可含有例如 1mg 至 100mg, 可口服施用的单剂量制剂如胶囊剂或片剂可含有例如 0.05-1000mg, 通常 0.5-600mg。就上述病症的治疗而言, 式 I 化合物可以以化合物本身的形式被使用, 但是它们优选地是含有可接受的载体的药物组合物的形式。当然载体必须是可接受的, 含义是其与组合物中的其它成分相容并且对患者的健康无害。载体可以是固体或液体或者是固体和液体, 优选地与化合物一起配制成单剂量, 例如片剂, 其可含有 0.05%-95%重量的活性成分。也可以存在包括其它式 I 化

合物在内的其它药学活性物质。本发明的药物组合物可以通过已知的制药方法之一制备，这些方法基本上由混合各成分与药理学可接受的载体和/或赋形剂组成。

本发明的药物组合物是适于口服、直肠、局部、经口(例如舌下)和胃肠外(例如皮下、肌肉、皮内或静脉内)施用的那些，但是最适合的施用方式在每种个体情况下取决于所要治疗的病症的性质与严重性和在每种情况中使用的式 I 化合物的性质。包衣制剂和包衣缓释制剂也被本发明的范围所涵盖。优选耐酸-和耐胃液-制剂。适合的耐胃液的包衣包括醋酐纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服施用的合适的药物制剂可以是独立单元例如胶囊剂、扁囊剂、吮吸片(suckable tablet)或片剂的形式，其各自含有确定量的式 I 化合物；粉末或颗粒的形式；在水性或非水性液体中的溶液或混悬液的形式；或者水包油型或油包水型乳剂的形式。如已经提及的那样，这些组合物可以用任何适合的制药方法来制备，所述方法包括其中使活性成分与载体(其可以包含一种或多种另外的成分)相接触的步骤。组合物一般是通过将活性成分与液体和/或研细的固体载体进行均匀和均质混合、之后如果必要将该产品成型来制备的。因此，例如，片剂可以通过将化合物的粉末或颗粒(在适宜的情况下还包含一种或多种另外的成分)压制或模制来制备。压制片可以通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的化合物(在适宜的情况下其混合有粘合剂、助流剂、惰性稀释剂和/或一种(或多种)表面活性剂/分散剂)在合适的机器中进行压片来制备。模制片可以通过将粉末形式的并且用惰性液体稀释剂润湿的化合物在合适的机器中进行模制来制备。

适于经口(舌下)施用的药物组合物包括含有式 I 化合物和矫味剂、通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶的吮吸片以及包含在惰性基质如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的所述化合物的软锭剂(pastille)。

适于胃肠外施用的药物组合物优选包括式 I 化合物的无菌水性制剂，其优选与预期接受者的血液等张。这些制剂优选静脉内施用，但是也可通

过皮下、肌内或皮内注射进行施用。这些制剂可优选通过将化合物与水混合并使所得溶液无菌和与血液等张来制备。本发明的注射用组合物一般含有 0.1-5 重量%的活性化合物。

适于直肠施用的药物组合物优选是单剂量栓剂的形式。它们可通过将式 I 化合物与一种或多种常规的固体载体例如可可脂混合并且将所得混合物成形来制备。

适于局部用于皮肤的药物组合物优选是软膏剂、乳膏剂、洗剂、糊剂、喷雾剂、气雾剂或油的形式。可使用的载体有矿脂、羊毛脂、聚乙二醇、醇和这些物质中两种或两种以上的组合。活性成分一般以组合物重量的 0.1-15%、例如 0.5-2% 的浓度存在。

也可以透皮施用。适于透皮使用的药物组合物可以是适于与患者表皮长期紧密接触的单贴剂的形式。该类贴剂适宜地含有溶解和/或分散在胶粘剂中或分散在聚合物中的在酌情缓冲的水性溶液中的活性成分。合适的活性成分浓度为约 1% 至 35%，优选地为约 3% 至 15%。活性成分特别是可以通过电转运或离子电渗疗法被释放，如例如 *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986) 中所述。

式 I 化合物的特点在于对代谢障碍的有利作用。它们有益地影响脂质和糖代谢，特别是它们甘油三酯水平，适合用于预防和治疗 II 型糖尿病和动脉粥样硬化以及它们的多种后遗症。

与其它药物的组合

本发明的化合物可单独施用或者与一种或多种另外的药理学活性物质组合施用。本发明的化合物特别是可以与具有相似药理学作用的活性物质组合施用。例如，它们可以与对代谢紊乱或经常与之有关的障碍具有有利作用的活性物质组合施用。这类药物的实例有

1. 降血糖的药物，抗糖尿病药，
2. 治疗血脂异常的活性成分，
3. 抗动脉粥样硬化药物，

4. 抗肥胖剂,
5. 抗炎活性成分,
6. 治疗恶性肿瘤的活性成分,
7. 抗血栓形成活性成分,
8. 治疗高血压的活性成分,
9. 治疗心力衰竭的活性成分, 和
10. 治疗和/或预防由糖尿病导致的或者与糖尿病有关的并发症的活性成分,
11. 治疗神经变性疾病的活性成分,
12. 治疗中枢神经系统障碍的活性成分,
13. 治疗药物、烟碱和酒精成瘾的活性成分
14. 镇痛药

它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用, 特别是用于实现活性的协同性提高。活性成分组合的施用可以通过将活性成分分别施用于患者或者以其中多种活性成分存在于一种药物制剂中的组合产品的形式来进行。

对于组合制剂而言, 特别适合的其它活性成分有:

在 Rote Liste 2006, 第 12 章中提到的所有抗糖尿病药; 在 Rote Liste 2006, 第 1 章中提到的所有减肥剂/食欲抑制剂; 在 Rote Liste 2006, 第 58 章中提到的所有降脂剂。它们可以与本发明的式 I 化合物组合使用, 特别是用于实现活性的协同性提高。活性化合物组合可以通过将活性化合物分别施用于患者或者以其中多种活性化合物存在于一种药物制剂中的组合制剂的形式来进行。下文列举的大多数活性化合物都公开在 USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001 中。

抗糖尿病药包括: 所有胰岛素和胰岛素衍生物, 例如 Lantus® (参见 www.lantus.com) 或 HMR 1964 或 WO 2005005477(诺和诺德公司(Novo Nordisk))中所述的那些; 速效胰岛素(参见 US 6,221,633); 可吸入胰岛素, 例如 Exubera®; 或口服胰岛素, 例如 IN-105 (Nobex)或 Oral-lyn™ (杰雷

克斯生物技术公司 (Generex Biotechnology)); GLP-1 衍生物, 例如 Exenatide、Liraglutide 或在诺和诺德公司 A/S 的 WO 98/08871 或 WO2005027978 中、在泽兰公司(Zealand)的 WO 01/04156 中或在博福-益普生制药有限公司(Beaufour-Ipsen)的 WO 00/34331 中公开的那些、醋酸普兰林肽(Symlin; 阿米林制药公司(Amylin Pharmaceuticals)); 以及口服有效的降血糖活性成分。

活性化合物优选地包括

磺酰脲类,

双胍类,

氯茴苯酸类(meglitinides),

噁二唑烷二酮类,

噻唑烷二酮类,

葡糖苷酶抑制剂,

糖原磷酸化酶抑制剂,

胰高血糖素拮抗剂,

葡糖激酶活化剂,

果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂,

葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)调控剂,

谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂,

GLP-1 激动剂,

钾通道开放剂, 例如在诺和诺德公司 A/S 的 WO 97/26265 和 WO 99/03861 中公开的那些,

二肽基肽酶 IV (DPP-IV)的抑制剂,

胰岛素增敏剂,

参与刺激葡糖异生(gluconeogenesis)和/或糖原分解的肝酶的抑制剂,

葡萄糖摄取、葡萄糖转运和葡萄糖反吸收(backresorption)的调控剂,

11 β -HSD1 的抑制剂,

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)的抑制剂,

钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2(SGLT1, SGLT2)的调控剂,
改变脂质代谢的化合物, 如抗高脂血(antihyperlipidemic)活性成分和抗脂
血(antilipidemic)活性成分,
减少食物摄取或食物吸收的化合物,
增加热产生的化合物,
PPAR 和 RXR 调控剂, 和
作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 HMGCoA 还原酶抑制剂
例如辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他
汀、罗苏伐他汀或 L-659699 组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与胆固醇吸收抑制剂例如依
泽替米贝、替奎安、帕马昔、FM-VP4(二氢谷甾醇/菜油甾醇抗坏血酰磷酸
酯; 福布斯医药技术公司(Forbes Medi-Tech), WO2005042692)、MD-0727
(麦克百公司(Microbia Inc.), WO2005021497)组合施用或者与
WO2002066464(寿制药株式会社(Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.))、
WO2005062824(默克公司(Merck & Co.))或 WO2005061451 和
WO2005061452(阿斯利康公司(AstraZeneca AB))中所述的化合物组合施
用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 PPAR γ 激动剂例如罗格列
酮、吡格列酮、JTT-501、GI 262570、R-483 或 CS-011(利格列酮
(rivoglitazone))组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 PPAR α 激动剂例如
GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101 或 DRF-10945 组合施
用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与混合型 PPAR α/γ 激动剂例
如莫格他唑(muraglitazar)、tesaglitazar、naveglitazar、LY-510929、
ONO-5129、E-3030 或者 WO00/64888、WO00/64876、WO03/020269、
WO2004075891、WO2004076402、WO2004075815、WO2004076447、

WO2004076428、WO2004076401、WO2004076426、WO2004076427、WO2006018118、WO2006018115 和 WO2006018116 或 J.P. Berger 等人, *TRENDS in Pharmacological Sciences* 28(5), 244-251, 2005 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 PPAR δ 激动剂例如 GW-501516 或者 WO2005097762、WO2005097786、WO2005097763 和 WO2006029699 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 metaglidasen 或与 MBX-2044 或其它部分 PPAR γ 激动剂/拮抗剂组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与贝特类例如非诺贝特、氯贝特或苯扎贝特组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 MTP 抑制剂例如英普他派、BMS-201038、R-103757 或者 WO2005085226 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 CETP 抑制剂例如 torcetrapib 或 JTT-705 组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与胆汁酸吸收抑制剂(例如参见 US 6,245,744、US 6,221,897 或 WO00/61568)例如 HMR 1741 或者 DE 10 2005 033099.1 和 DE 10 2005 033100.9 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与聚合型胆汁酸吸附剂例如消胆胺或考来维仑组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 LDL 受体诱导剂(参见 US 6,342,512)例如 HMR1171、HMR1586 或者 WO2005097738 中所述的那些组合施用。

在一个实施方案中, 式 I 化合物与 Omacor®(ω -3 脂肪酸; 高度浓缩的二十碳五烯酸和二十二碳六烯酸的乙基酯)组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 ACAT 抑制剂例如阿伐麦布组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与抗氧化剂例如 OPC-14117、

普罗布考、生育酚、抗坏血酸、 β -胡萝卜素或硒组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与维生素例如维生素 B6 或维生素 B12 组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂蛋白脂酶调控剂例如 ibrolipim (NO-1886)组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 ATP-柠檬酸裂合酶抑制剂例如 SB-204990 组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与角鲨烯合成酶抑制剂例如 BMS-188494 或者 WO2005077907 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂蛋白(a)拮抗剂例如 gemcabene (CI-1027)组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 HM74A 受体激动剂例如烟酸组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与脂酶抑制剂例如奥利司他或西替利司他(cetilistat)(ATL-962)组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与胰岛素组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与磺酰脲类例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪或格列美脲组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与双胍类例如二甲双胍组合施用。

在本发明的另一个实施方案中,式 I 化合物与氯茴苯酸类例如瑞格列奈或那格列奈组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与噻唑烷二酮类例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮或者在 Dr. Reddy's Research Foundation 的 WO 97/41097 中公开的化合物、特别是 5-[[4-[(3,4-二氢-3-甲基-4-氧代-2-噻唑啉基甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂例如米格列醇或阿卡波糖组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与作用于 β 细胞的 ATP-依赖性钾通道的活性成分例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列吡嗪、格列美脲或瑞格列奈组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与一种以上的上述化合物组合施用,例如与磺酰脲类和二甲双胍组合施用、与磺酰脲类和阿卡波糖组合施用、与瑞格列奈和二甲双胍组合施用、与胰岛素和磺酰脲类组合施用、与胰岛素和二甲双胍组合施用、与胰岛素和曲格列酮组合施用、与胰岛素和洛伐他汀组合施用等。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与糖原磷酸化酶抑制剂例如 PSN-357 或 FR-258900 或者 WO2003084922、WO2004007455、WO2005073229-31 或 WO2005067932 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与胰高血糖素受体拮抗剂例如 A-770077、NNC-25-2504 或者 WO2004100875 或 WO2005065680 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中,式 I 化合物与葡萄糖激酶活化剂组合施用,所述葡萄糖激酶活化剂例如 RO-4389620、LY-2121260 (WO2004063179)、PSN-105、PSN-110、GKA-50 或者例如由 Prosidion 在 WO2004072031、WO2004072066、WO 05103021 或 WO 06016178 中所述的那些,由罗氏公司(Roche)在 WO 00058293、WO 00183465、WO 00183478、WO 00185706、WO 00185707、WO 01044216、GB 02385328、WO 02008209、WO 02014312、WO 0246173、WO 0248106、DE 10259786、WO 03095438、US 04067939 或 WO 04052869 中所述的那些,由诺和诺德公司在 EP 1532980、WO 03055482、WO 04002481、WO 05049019、WO 05066145 或 WO 05123132 中所述的那些,由默克万有制药公司(Merck/Banyu)在 WO 03080585、WO03097824、WO 04081001、WO 05063738 或 WO 05090332 中所述的那些,由礼来公司(Eli Lilly)在 WO 04063194 中所述的那些,或者由阿斯特捷利康公司(Astra Zeneca)在 WO 01020327、WO 03000262、WO 03000267、WO 03015774、WO 04045614、WO 04046139、

WO 05044801、WO 05054200、WO 05054233、WO 05056530、WO 05080359、WO 05080360 或 WO 05121110 中所述的那些。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与葡糖异生抑制剂例如 FR-225654 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与果糖-1,6-二磷酸酶(FBPase)抑制剂例如 CS-917 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 调控剂例如 KST-48 (D.-O. Lee 等人: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004))组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与谷氨酰胺:果糖-6-磷酸酰胺转移酶(GFAT)抑制剂例如 WO2004101528 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂组合施用，所述二肽基肽酶 IV 抑制剂例如维达列汀(vildagliptin) (LAF-237)、西他列汀(sitagliptin)(MK-0431)、saxagliptin (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X 或者 WO2003074500、WO2003106456、WO200450658、WO2005058901、WO2005012312、WO2005/012308、PCT/EP2005/007821、PCT/EP2005/008005、PCT/EP2005/008002、PCT/EP2005/008004、PCT/EP2005/008283、DE 10 2005 012874.2 或 DE 10 2005 012873.4 中所述的那些。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 11- β -羟基类固醇脱氢酶-1 (11 β -HSD1)抑制剂组合施用，所述 11- β -羟基类固醇脱氢酶-1 抑制剂例如 BVT-2733 或者例如 WO200190090-94、WO200343999、WO2004112782、WO200344000、WO200344009、WO2004112779、WO2004113310、WO2004103980、WO2004112784、WO2003065983、WO2003104207、WO2003104208、WO2004106294、WO2004011410、WO2004033427、WO2004041264、WO2004037251、WO2004056744、WO2004065351、WO2004089367、WO2004089380、WO2004089470-71、WO2004089896、

WO2005016877 或 WO2005097759 中所述的那些。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B)抑制剂例如 WO200119830-31、WO200117516、WO2004506446、WO2005012295 、 PCT/EP2005/005311 、 PCT/EP2005/005321 、 PCT/EP2005/007151、PCT/EP2005/ 或 DE 10 2004 060542.4 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与钠/葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 (SGLT1, SGLT2)的调控剂例如 KGA-2727、T-1095 和 SGL-0010 或者例如 WO2004007517、WO200452903、WO200452902、WO2005121161、WO2005085237、JP2004359630 中或 A. L. Handlon 在 Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与激素-敏感性脂酶(HSL)抑制剂例如 WO01/17981、WO01/66531、WO2004035550、WO2005073199 或 WO03/051842 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)抑制剂例如 WO199946262 、 WO200372197 、 WO2003072197 或 WO2005044814 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK)抑制剂例如 WO2004074288 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)抑制剂组合施用，所述糖原合成酶激酶-3 β 抑制剂例如 US2005222220、WO2004046117、WO2005085230、WO2005111018、WO2003078403、WO2004022544、WO2003106410、WO2005058908、US2005038023、WO2005009997、US2005026984、WO2005000836、WO2004106343、EP1460075、WO2004014910、WO2003076442、WO2005087727 或 WO2004046117 中所述的那些。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与蛋白激酶 C β (PKC β)抑制剂例如 ruboxistaurin 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与内皮素-A 受体拮抗剂例如 avosentan (SPP-301) 组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 “I- κ B 激酶” 抑制剂 (IKK 抑制剂) 例如 WO2001000610、WO2001030774、WO2004022553 或 WO2005097129 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与糖皮质激素受体调控剂例如 WO2005090336 中所述的那些组合施用。

在本发明的进一步实施方案中，式 I 化合物与下列物质组合施用：
CART 调控剂 (参见 “可卡因-苯丙胺调节的转录影响小鼠的能量代谢、焦虑和胃排空 (Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice)” Asakawa, A. 等人: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558);
NPY 拮抗剂，例如 {4-[(4-氨基喹唑啉-2-基氨基)甲基]-环己基甲基} 萘-1-磺酰胺盐酸盐 (CGP 71683A);
肽 YY 3-36 (PYY3-36) 或类似化合物，例如 CJC-1682 (经由 Cys34 与人血清白蛋白结合的 PYY3-36)、CJC-1643 (在体内与血清白蛋白结合的 PYY3-36 衍生物) 或者 WO2005080424 中所述的那些;
大麻素受体 1 拮抗剂，例如利莫那班、SR147778 或者例如 EP 0656354、WO 00/15609、WO 02/076949、WO2005080345、WO2005080328、WO2005080343、WO2005075450、WO2005080357、WO200170700、WO2003026647-48、WO200302776、WO2003040107、WO2003007887、WO2003027069、US6,509,367、WO200132663、WO2003086288、WO2003087037、WO2004048317、WO2004058145、WO2003084930、WO2003084943、WO2004058744、WO2004013120、WO2004029204、WO2004035566、WO2004058249、WO2004058255、WO2004058727、WO2004069838、US20040214837、US20040214855、US20040214856、WO2004096209、WO2004096763、WO2004096794、WO2005000809、WO2004099157、US20040266845、WO2004110453、WO2004108728、

WO2004000817、WO2005000820、US20050009870、WO200500974、WO2004111033-34、WO200411038-39、WO2005016286、WO2005007111、WO2005007628、US20050054679、WO2005027837、WO2005028456、WO2005063761-62、WO2005061509 或 WO2005077897 中所述的那些；
MC4 激动剂(例如[2-(3a-苄基-2-甲基-3-氧代-2,3,3a,4,6,7-六氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-1-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-1-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-酰胺；(WO 01/91752))或者 LB53280、LB53279、LB53278 或 THIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141 或者 WO2005060985、WO2005009950、WO2004087159、WO2004078717、WO2004078716、WO2004024720、US20050124652、WO2005051391、WO2004112793、WOUS20050222014、US20050176728、US20050164914、US20050124636、US20050130988、US20040167201、WO2004005324、WO2004037797、WO2005042516、WO2005040109、WO2005030797、US20040224901、WO200501921、WO200509184、WO2005000339、EP1460069、WO2005047253、WO2005047251、EP1538159、WO2004072076、WO2004072077 或 WO2006024390 中所述的那些；
食欲素(orexin)受体拮抗剂(例如 1-(2-甲基苯并噁唑-6-基)-3-[1,5]萘啶-4-基脲盐酸盐(SB-334867-A)或者例如 WO200196302、WO200185693、WO2004085403 或 WO2005075458 中所述的那些)；
组胺 H3 受体激动剂(例如 3-环己基-1-(4,4-二甲基-1,4,6,7-四氢咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)-丙烷-1-酮草酸盐(WO 00/63208)或者 WO200064884、WO2005082893 中所述的那些)；
CRF 拮抗剂(例如[2-甲基-9-(2,4,6-三甲基苯基)-9H-1,3,9-三氮杂芴-4-基]二丙基胺(WO 00/66585))；
CRF BP 拮抗剂(例如尿皮质素(urocortin))；
尿皮质素激动剂；
β3 激动剂(例如 1-(4-氯-3-甲磺酰基甲基苯基)-2-[2-(2,3-二甲基-1H-吡啶-6-基氧基)乙基氨基]乙醇盐酸盐(WO 01/83451))；

MSH(促黑激素)激动剂;

MCH(黑色素浓集激素)受体拮抗剂(例如 NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430 或者 WO2003/15769、WO2005085200、WO2005019240、WO2004011438、WO2004012648、WO2003015769、WO2004072025、WO2005070898、WO2005070925、WO2006018280、WO2006018279、WO2004039780、WO2003033476、WO2002006245、WO2002002744、WO2003004027 或 FR2868780 中所述的那些);

CCK-A 激动剂(例如{2-[4-(4-氯-2,5-二甲氧基苯基)-5-(2-环己基乙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-5,7-二甲基吲哚-1-基}乙酸三氟乙酸盐(WO 99/15525)、SR-146131 (WO 0244150)或 SSR-125180);

血清素再摄取抑制剂(例如右旋芬氟拉明);

混合型血清素能和去甲肾上腺素能化合物(例如 WO 00/71549);

5-HT 受体激动剂, 例如 1-(3-乙基苯并呋喃-7-基)哌嗪草酸盐(WO 01/09111);

5-HT_{2C} 受体激动剂(例如 APD-356、BVT-933 或者 WO200077010、WO20077001-02、WO2005019180、WO2003064423、WO200242304 或 WO2005082859 中所述的那些);

5-HT₆ 受体拮抗剂, 例如 WO2005058858 中所述的那些;

铃蟾肽受体激动剂(BRS-3 激动剂);

甘丙肽受体拮抗剂;

生长激素(例如人生长激素或 AOD-9604);

生长激素释放化合物(6-苄氧基-1-(2-二异丙氨基乙基氨基甲酰基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁酯(WO 01/85695));

生长激素促分泌物受体拮抗剂(ghrelin 拮抗剂), 例如 A-778193 或者 WO2005030734 中所述的那些;

TRH 激动剂(例如 EP 0 462 884);

解偶联蛋白 2 或 3 调控剂;

瘦素激动剂(参见例如 Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. 用作治疗肥胖的潜在手段的瘦素激动剂(Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity). *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881);

DA 激动剂(溴隐亭或 Doprexin);

脂酶/淀粉酶抑制剂(例如 WO 00/40569 中所述的那些);

二酰基甘油 O-酰基转移酶(DGAT)抑制剂, 例如 US2004/0224997、WO2004094618、WO200058491、WO2005044250、WO2005072740、JP2005206492 或 WO2005013907 中所述的那些;

脂肪酸合成酶(FAS)抑制剂, 例如 C75 或者 WO2004005277 中所述的那些;

肽胃泌酸调节素(oxyntomodulin);

油酰-雌酮;

或者甲状腺激素受体激动剂, 例如 KB-2115 或者 WO20058279、WO200172692、WO200194293、WO2003084915、WO2004018421 或 WO2005092316 中所述的那些。

在本发明的一个实施方案中, 另外的活性成分是瘦素; 例如参见“瘦素的治疗应用展望(Perspectives in the therapeutic use of leptin)”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622。

在本发明的一个实施方案中, 另外的活性成分是右旋苯丙胺或苯丙胺。

在本发明的一个实施方案中, 另外的活性成分是芬氟拉明或右旋芬氟拉明。

在本发明的另一个实施方案中, 另外的活性成分是西布曲明。

在本发明的一个实施方案中, 另外的活性成分是吗啡或苯丁胺。

在一个实施方案中, 式 I 化合物与膨胀剂(bulking agent)、优选不溶性膨胀剂(参见例如角豆胶(carob)/Caromax® (Zunft H J 等人, 用于治疗高胆固醇血症的角豆果肉制品(Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia), *ADVANCES IN THERAPY* (2001 年 9 月-10 月),

18(5), 230-6)组合施用。Caromax 是一种由位于 Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main 的诺维营养剂和食品添加剂有限公司(Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH)提供的含角豆胶的产品)。可以在一个制剂中或通过分别施用式 I 化合物和 Caromax®来实现与 Caromax®的组合。就此而言, Caromax®也可以以食物产品的形式施用, 例如以焙烤食品或早餐棒(muesli bar)的形式施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 PDE(磷酸二酯酶)抑制剂例如 WO2003/077949 或 WO2005012485 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 NAR-1(烟酸受体)激动剂例如 WO2004094429 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 CB2(大麻素受体)激动剂例如 US2005/143448 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与组胺 1 激动剂例如 WO2005101979 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 WO2006017504 中所述的丁氨苯丙酮组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与阿片类(opioid)拮抗剂例如 WO2005107806 或 WO2004094429 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与中性内肽酶抑制剂例如 WO200202513、WO2002/06492、WO 2002040008、WO2002040022 或 WO2002047670 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与 NPY(神经肽 Y)抑制剂例如 WO2002047670 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与钠/氢交换抑制剂例如 WO2003092694 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与糖皮质激素受体调控剂例如 WO2005090336 中所述的那些组合施用。

在本发明的一个实施方案中, 式 I 化合物与烟碱受体激动剂例如

WO2004094429 中所述的那些组合施用。

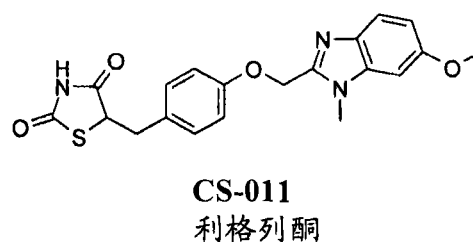
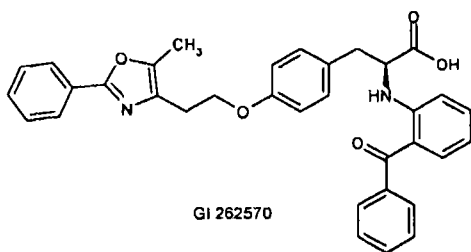
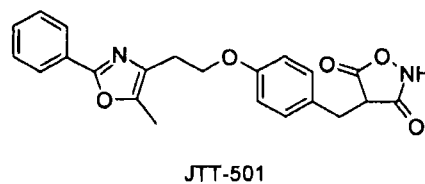
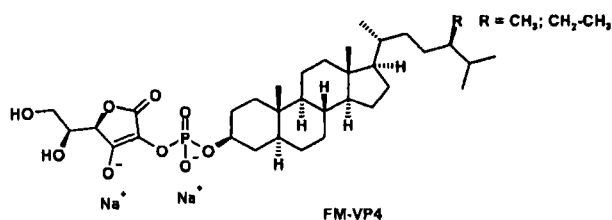
在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 NRI(去甲肾上腺素再摄取抑制剂)例如 WO2002053140 中所述的那些组合施用。

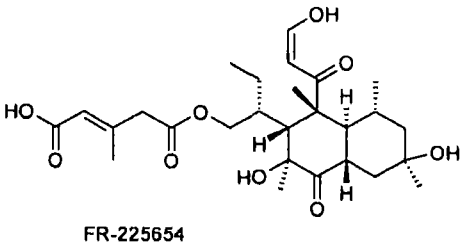
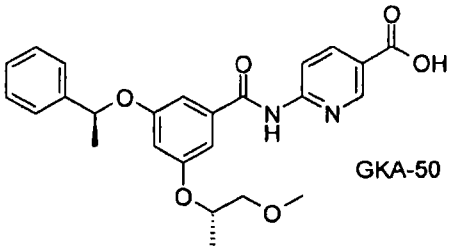
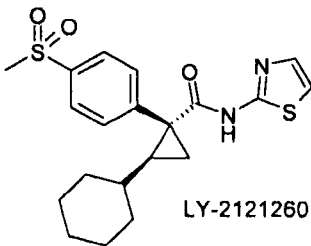
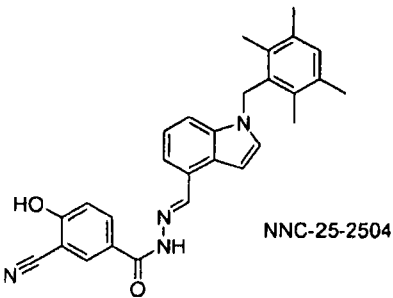
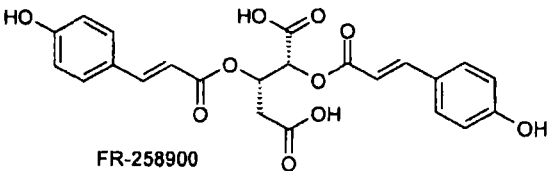
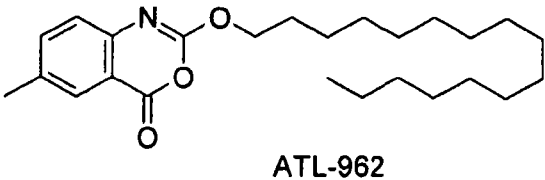
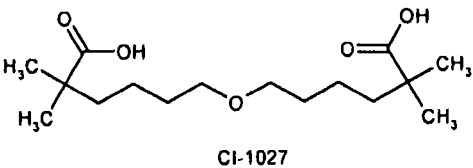
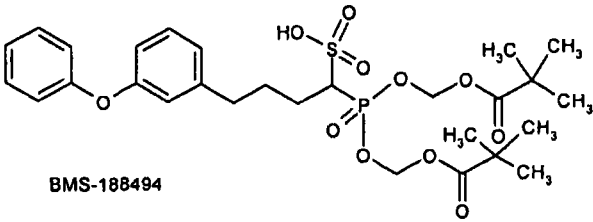
在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与 MOA(E- β -甲氧基丙烯酸酯)例如 segeline 或者例如 WO2002053140 中所述的那些组合施用。

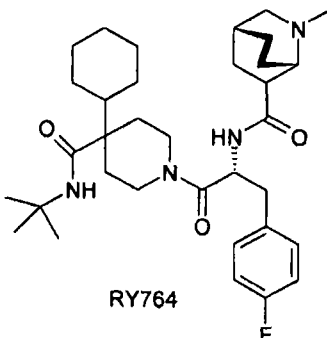
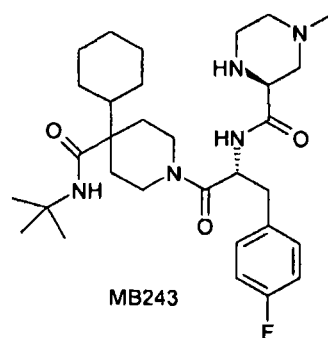
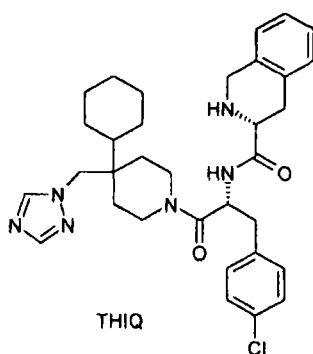
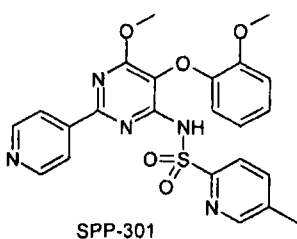
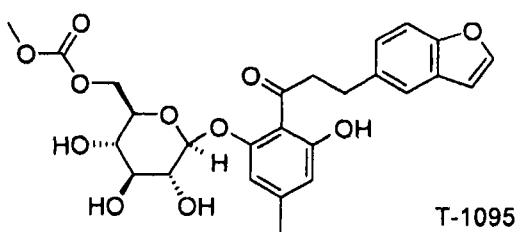
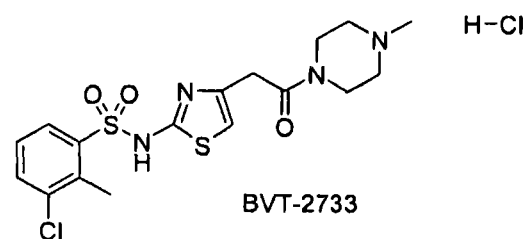
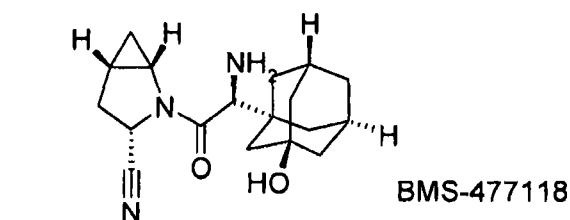
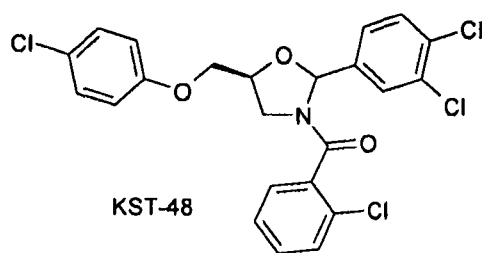
在本发明的一个实施方案中，式 I 化合物与抗血栓形成活性成分例如氯吡格雷组合施用。

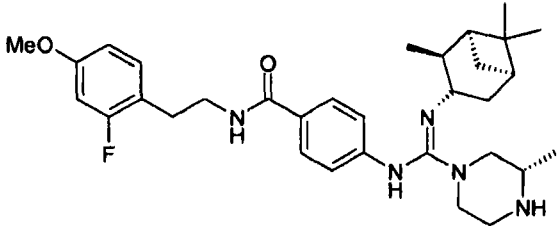
不言而喻，本发明的化合物与一种或多种上述化合物以及任选地一种或多种其它药理学活性物质的每种适合的组合均被包括在本发明的范围内。

以下给出了上述一些开发代码的结构式。

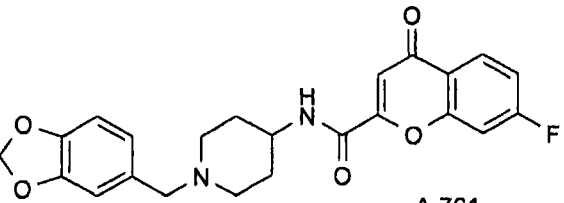




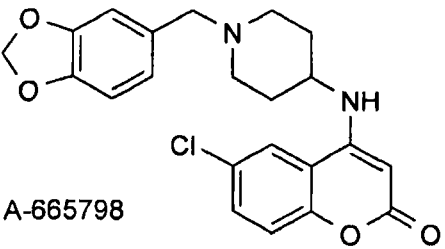




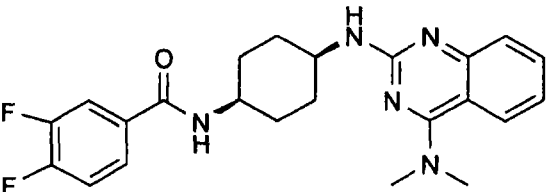
CHIR-785



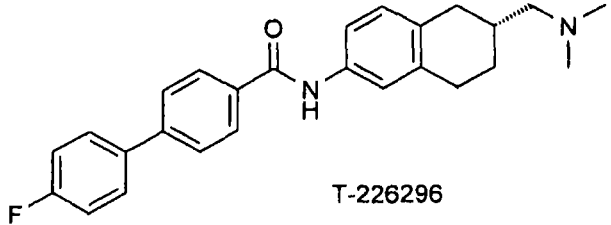
A-761



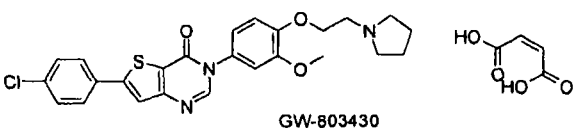
A-665798



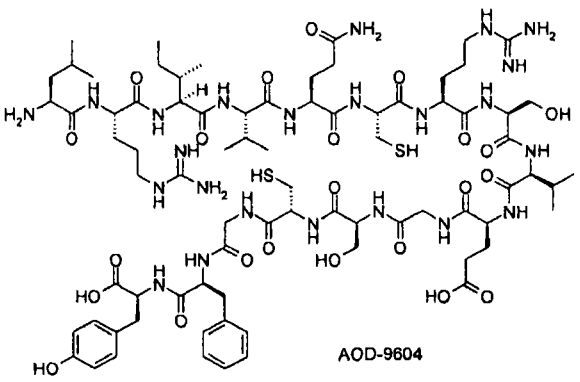
ATC-0175



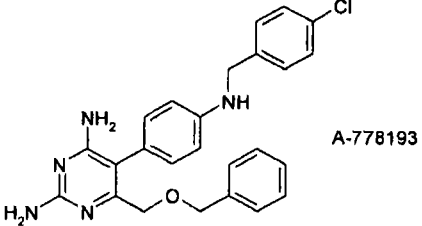
T-226296



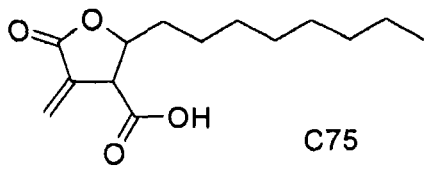
GW-803430



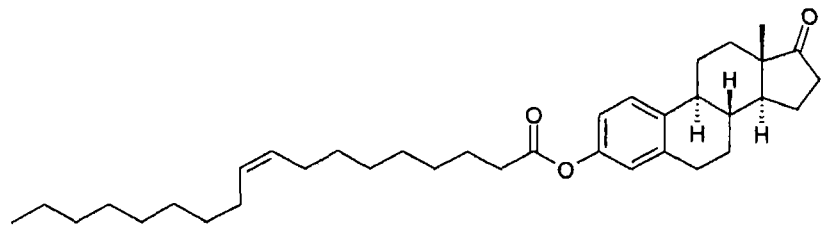
AOD-9604



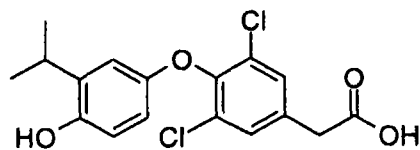
A-778193



C75



油酰-雌酮



KB-2115

如下测试化合物的活性:

在细胞 PPAR α 测定法中测定 PPAR 激动剂的 EC₅₀ 值

原理

使用在此称为 PPAR α 报道细胞系的稳定转染的 HEK 细胞系(HEK = 人胚胎肾)分析物质与人 PPAR α 结合并且以激动方式活化它的效力。其含有两种遗传元件,即荧光素酶报道元件(p δ M-GAL4-Luc-Zeo)和 PPAR α 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPAR α -LBD),后者依赖于 PPAR α 配体介导荧光素酶报道元件的表达。稳定并组成型表达的融合蛋白 GR-GAL4-人 PPAR α -LBD 在 PPAR α 报道细胞系的细胞核中经由 GAL4 蛋白部分结合稳定整合在该细胞系基因组中的荧光素酶报道元件 5'-上游的 GAL4 DNA 结合基序。如果在该测定法中使用排除了脂肪酸的胎牛血清(cs-FCS),则不存在 PPAR α 配体的情况下荧光素酶报道基因仅有微弱的表达。PPAR α 配体结合并活化 PPAR α 融合蛋白,由此刺激荧光素酶报道基因的表达。可经由适当的底物借助化学发光来检测形成的荧光素酶。

PPAR α 报道细胞系的构建

分两个阶段制备 PPAR α 报道细胞系。首先,构建荧光素酶报道元件,将其稳定转染到 HEK 细胞中。为此,在 68bp 长的最小 MMTV 启动子(登记号 V01175)的 5'-上游克隆酵母转录因子 GAL4 (登记号 AF264724)的五个结合位点。最小 MMTV 启动子节段含有 CCAAT 盒和 TATA 元件,目的是能够被 RNA 聚合酶 II 有效转录。类似于 Sambrook J.等人的描述(Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989),进行 GAL4-MMTV 构建体的克隆和测序。然后在 GAL4-MMTV 元件的 3'-下游克隆完整的 *Photinus pyralis* 基因(登记号 M15077)。测序后,将由五个 GAL4 结合位点、MMTV 启动子和荧光素酶基因组成的荧光素酶报道元件

重新克隆到赋予 zeocin 抗性的质粒中，目的是获得质粒 p δ M-GAL4-Luc-Zeo。按照 Ausubel, F. M.等人的说明(Current protocols in molecular biology, 第 1-3 卷, John Wiley & Sons, Inc., 1995)，将该载体转染到 HEK 细胞中。然后使用含有 zeocin 的培养基(0.5mg/ml)选择显示非常低的荧光素酶基因基础表达的适合的稳定的细胞克隆。

第二步，向所述稳定的细胞克隆中引入 PPAR α 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPAR α -LBD)。为此，首先连接编码糖皮质激素受体 N-末端 76 个氨基酸的 cDNA (登记号 P04150)与编码酵母转录因子 GAL4 的氨基酸 1-147 的 cDNA 节段(登记号 P04386)。在该 GR-GAL4 构建体的 3'-末端克隆人 PPAR α 受体的配体-结合结构域的 cDNA (氨基酸 S167-Y468; 登记号 S74349)。将以这种方式制备的融合构建体(GR-GAL4-人 PPAR α -LBD)重新克隆到质粒 pcDNA3 (美国英杰生命技术有限公司(Invitrogen))中，目的是在其中能够被巨细胞病毒启动子组成型表达。将该质粒用限制性内切核酸酶线性化，并稳定转染到前述含有荧光素酶报道元件的细胞克隆中。通过用 zeocin (0.5mg/ml)和 G418 (0.5mg/ml)进行选择来分离所得的含有荧光素酶报道元件并组成型表达 PPAR α 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPAR α -LBD)的 PPAR α 报道细胞系。

测定操作

用下述的 3 日测定法测定 PPAR α 激动剂的活性：

第 1 天

在 DMEM (#41965-039, 美国英杰生命技术有限公司)中培养 PPAR α 报道细胞系至 80%汇合，所述 DMEM 混合有下列添加剂：10% cs-FCS (胎牛血清；#SH-30068.03, 海克隆公司(Hyclone))、0.5mg/ml zeocin (#R250-01, 美国英杰生命技术有限公司)、0.5mg/ml G418 (#10131-027, 美国英杰生命技术有限公司)、1%青霉素-链霉素溶液(#15140-122, 美国英杰生命技术有限公司)和 2mM L-谷氨酰胺(#25030-024, 美国英杰生命技术有限公司)。在处于细胞培养培养箱中的标准细胞培养瓶(# 353112, 美国 BD 公司(Becton Dickinson))中于 37°C 下在 5% CO₂ 的存在下进行培养。将 80%-汇合的细

胞用 15ml PBS (#14190-094, 美国英杰生命技术有限公司)洗涤一次, 在 37°C 下用 3ml 胰蛋白酶溶液(#25300-054, 美国英杰生命技术有限公司)处理 2min, 用 5ml 所述 DMEM 吸收, 在细胞计数器中计数。稀释至 500,000 个细胞/ml 后, 在具有透明塑料底的 96 孔微量滴定板(#3610, 康宁公司 (Corning Costar))的每个孔接种 35,000 个细胞。在细胞培养培养箱中在 37°C 和 5% CO₂ 下将板孵育 24h。

第 2 天

将供试 PPAR α 激动剂溶于 DMSO, 浓度为 10mM。将该储备溶液稀释在与 5% cs-FCS (#SH-30068.03, 海克隆公司)、2mM L-谷酰胺 (#25030-024, 美国英杰生命技术有限公司)和前述抗生素(zeocin、G418、青霉素和链霉素)混合的 DMEM (#41965-039, 美国英杰生命技术有限公司)中。

在从 10 μ M 至 100pM 不等的 11 种不同浓度下测试供试物质。在 1 μ M 至 10pM 或者 100nM 至 1pM 的浓度范围内对更有效的化合物进行测试。

通过抽吸完全取出第 1 天接种的 PPAR α 报道细胞系的培养基, 立即向细胞中加入在培养基中稀释的供试物质。物质的稀释和加入是通过机器人(Beckman FX)进行的。在培养基中稀释的供试物质的最终体积是 96 孔微量滴定板的每个孔 100 μ l。该测定法中的 DMSO 浓度小于 0.1% v/v, 目的是避免溶剂的细胞毒性作用。

向每个板加入标准 PPAR α 激动剂, 其同样稀释成 11 种不同的浓度, 目的是证明该测定法在每个独立的板中的功能。将测定板在培养箱中于 37°C 和 5% CO₂ 下孵育 24h。

第 3 天

从培养箱中取出用供试物质处理的 PPAR α 报道细胞, 吸去培养基。通过向 96 孔微量滴定板的每个孔中吸移 50 μ l Bright Glo 试剂(来自普洛麦格公司(Promega))使细胞溶解。在室温下于暗处孵育 10 分钟后, 在发光计(Trilux, 来自华莱士公司(Wallac))中测量微量滴定板。微量滴定板的每个孔的测量时间是 1 秒。

评价

将来自发光计的原始数据转移到 Microsoft Excel 文件中。利用生产商 (IDBS) 所指定的 XL.Fit 程序计算 PPAR 激动剂的剂量-作用图和 EC50 值。

在该测定法中, 实施例 1 至 69 的化合物的 PPAR α EC50 值为 10nM 至 >33 μ M。本发明的式 I 化合物活化 PPAR α 受体。

在细胞 PPAR δ 测定法中测定 PPAR 激动剂的 EC50 值

原理

使用在此称为 PPAR δ 报道细胞系的稳定转染的 HEK 细胞系 (HEK = 人胚胎肾) 分析物质与人 PPAR δ 结合并且以激动方式活化它的效力。与针对 PPAR α 所描述的测定法类似, PPAR δ 报道细胞系也含有两种遗传元件, 即荧光素酶报道元件 (p δ M-GAL4-Luc-Zeo) 和 PPAR δ 融合蛋白 (GR-GAL4-人 PPAR δ -LBD), 后者依赖于 PPAR δ 配体介导荧光素酶报道元件的表达。稳定并组成型表达的融合蛋白 GR-GAL4-人 PPAR δ -LBD 在 PPAR δ 报道细胞系的细胞核中经由 GAL4 蛋白部分结合稳定整合在该细胞系基因组中的荧光素酶报道元件 5'-上游的 GAL4 DNA 结合基序。如果在该测定法中使用排除了脂肪酸的胎牛血清 (cs-FCS), 则在不存在 PPAR δ 配体的情况下荧光素酶报道基因仅有微弱的表达。PPAR δ 配体结合并活化 PPAR δ 融合蛋白, 由此刺激荧光素酶报道基因的表达。可经由适当的底物借助化学发光来检测形成的荧光素酶。

PPAR δ 报道细胞系的构建

稳定 PPAR δ 报道细胞系的产生基于稳定的 HEK-细胞克隆, 后者用荧光素酶报道元件稳定转染。这一步骤已经在以上的“PPAR α 报道细胞系的构建”一节中描述。第二步, 向该细胞克隆中引入 PPAR δ 融合蛋白 (GR-GAL4-人 PPAR δ -LBD)。为此, 首先连接编码糖皮质激素受体 N-末端 76 个氨基酸的 cDNA (登记号 P04150) 与编码酵母转录因子 GAL4 的氨基酸 1-147 的 cDNA 节段 (登记号 P04386)。在该 GR-GAL4 构建体的 3'-末端克隆人 PPAR δ 受体的配体-结合结构域的 cDNA (氨基酸 S139-Y441; 登记号 L07592)。将以这种方式制备的融合构建体 (GR-GAL4-人

PPAR δ -LBD)重新克隆到质粒 pcDNA3 (美国英杰生命技术有限公司)中, 目的是能够被巨细胞病毒启动子组成型表达。将该质粒用限制性内切核酸酶线性化, 并稳定转染到前述含有荧光素酶报道元件的细胞克隆中。通过用 zeocin (0.5mg/ml)和 G418 (0.5mg/ml)进行选择来分离所得的含有荧光素酶报道元件并组成型表达 PPAR δ 融合蛋白(GR-GAL4-人 PPAR δ -LBD)的 PPAR δ 报道细胞系。

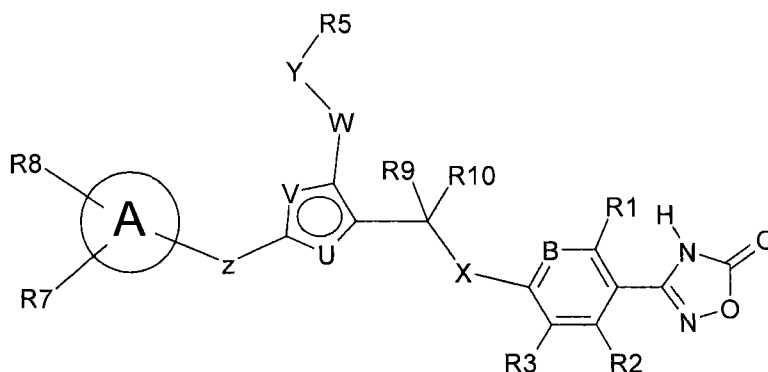
测定操作和评价

完全类似于已经针对 PPAR α 报道细胞系所述的程序在 3 日测定法中测定 PPAR δ 激动剂的活性, 不同的是使用 PPAR δ 报道细胞系和特异性 PPAR δ 激动剂作为标准以控制试验功效。

在该应用中, 测得实施例 1 至 69 的 PPAR 激动剂的 PPAR δ EC₅₀ 值为 0.3nM 至 > 10 μ M。本发明的式 I 化合物活化 PPAR δ 受体。

表 I 中所给出的实施例用于阐述本发明, 但不限制本发明。

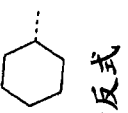
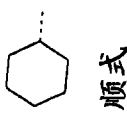
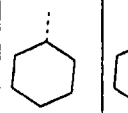
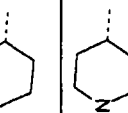
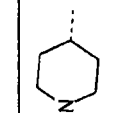
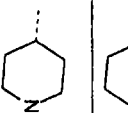
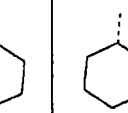
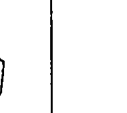
表 I

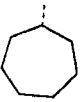
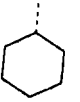
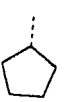
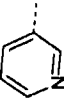
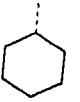
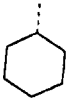
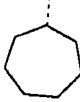
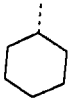
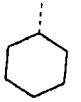


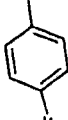
其中 R₈ 和 R₁₀ = H。

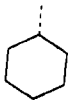
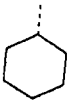
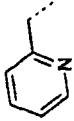
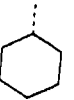
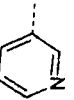
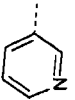
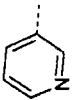
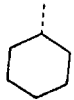
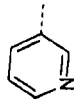
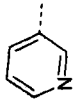
虚线表示连接点。

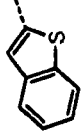
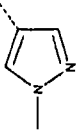
实施例	Z	A	B	X	W	U	V	R1	R2	R3	Y	R5	R6	R7	R9
1	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	价键	H	-	1-CH3	H
2	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	价键	H	-	H	H

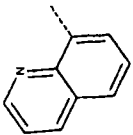
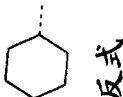
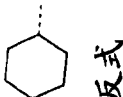
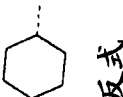
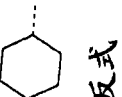
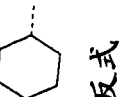
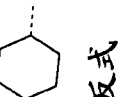
3a	价键		CH	O		-CH2-	O	N	Cl	H	H	价键	H	-		4-CF3	H
3b	价键		CH	O		-CH2-	O	N	Cl	H	H	价键	H	-		4-CF3	H
4	价键		CH	O		-CH2-	O	N	Cl	H	H	价键	H	-		4-OMe	H
5	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-		H	H
6	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-		N-SO2CF3	H
7	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-		N-CH2CF3	H
8	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-		N-Ph	H
9	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-		4-F	H
10	CH2CH2-		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-		H	H

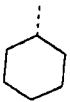
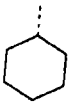
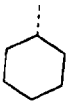
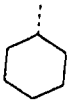
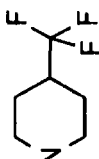
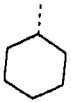
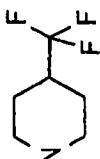
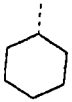
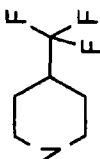
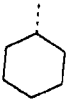
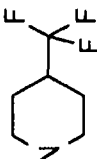
11	价键		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
12	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-(4-氯苯基)	H
13	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
14	价键		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	6-CF3	H
15	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH2CH3	-	H	H
16	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
17	价键		CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
18a	价键	 反式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H
18b	价键	 顺式	CH	O	-CH2-	O	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	4-CF3	H

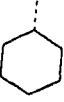
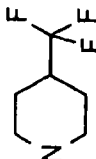
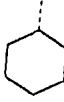
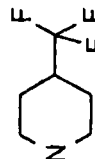
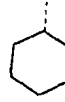
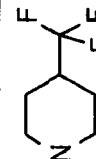
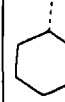
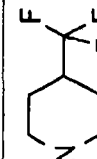
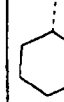
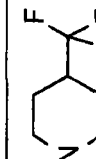
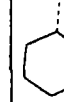
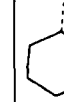
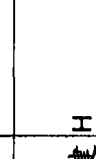
19	价键		CH	O		-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	H	H	H	H
20	价键		CH	O		-CH2-	O	N	Cl	H	H	N	-CH2CH3	-CH2CH3	H	H
21	价键		CH	O		bond	O	N	Cl	H	H	价键	H	-	H	H
22	CHCH-		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	O	-CH3	-	H	H
23	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	H
24	价键	 反式	CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CH2Ph
25	价键		CH	O		-(CH2)3-	S	N	Cl	H	H	O	-CH2Ph	-	6-CF3	H
26	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CH2CH3
27	价键		CH	O		-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	

28	价键		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CF3
29	价键		CH	O	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	4-CF3	
30	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CF3
31	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	F	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF3
32	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF3
33	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	-CF3	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CH2CH3
34	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CF3
35	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF3
36	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H		H	价键	-	6-CF3	-CF3

37	价键		N	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF3
38	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF3
39	价键	 反式	CH	-OCH2-	-CH2-	S	N		H	H	价键	H	-	4-CF3	-CF3
40	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
41	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	Cl	H	H	价键	H	-	6-CF3	-CF2-CH3
42	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	价键	-	6-CF3	-CF2-CH3
43	价键		CH	-OCH2-	-CH2-	S	N	H			H	价键	-	6-CF3	-CF2-CH3
44	价键		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	价键	H	-	H	H
45	价键		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	价键	H	-	H	H

46	价键		CH	O	-CH2-	S	N	H	Cl	H	价键	H	-	H	H	-CH2CH3
47	价键		CH	O	-CH2-	O	N	-OCH3	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CH2CH3	
48	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	价键	H	-	4-CF3	H	
49	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CH2CH3	
50	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	价键	H	-	4-CF3	H	
51	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	价键	H	-	4-CF3	-CH2CH3	
52	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	价键	H	-	4-CF3	H	

53	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H	价键	H	-	4-CF3	-CH2CH3
54	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	价键	H	-	4-CF3	H
55	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F	价键	H	-	4-CF3	-CH2CH3
56	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	--		4-CF3	H	
57	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	H	--		4-CF3	-CH2CH3	
58	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	--		4-CF3	H	
59	价键	 反式	CH	O	-CH2-	S	N	-OCH3	H	F	--		4-CF3	-CH2CH3	

60	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H			4-CF3	H	
61	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	-OCHF2	H	H			4-CF3	-CH2CH3	
62	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F			4-CF3	H	
63	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	-OCHF2	H	F			4-CF3	-CH2CH3	
64	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	F			4-CF3	-CH2CH3	
65	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	F	H	H			4-CF3	H	
66	价键		反式	CH	O		-CH2-	S	N	F	H	H			4-CF3	-CH2CH3	

67	价键		CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H		4-CF3	H	
68	价键		CH	O	-CH2-	S	N	F	H	H	H		4-CF3	-CH2CH3	
69	价键		CH	O	-CH2-	S	N	-OCH2CF3	H	H	H	价键	-	H	

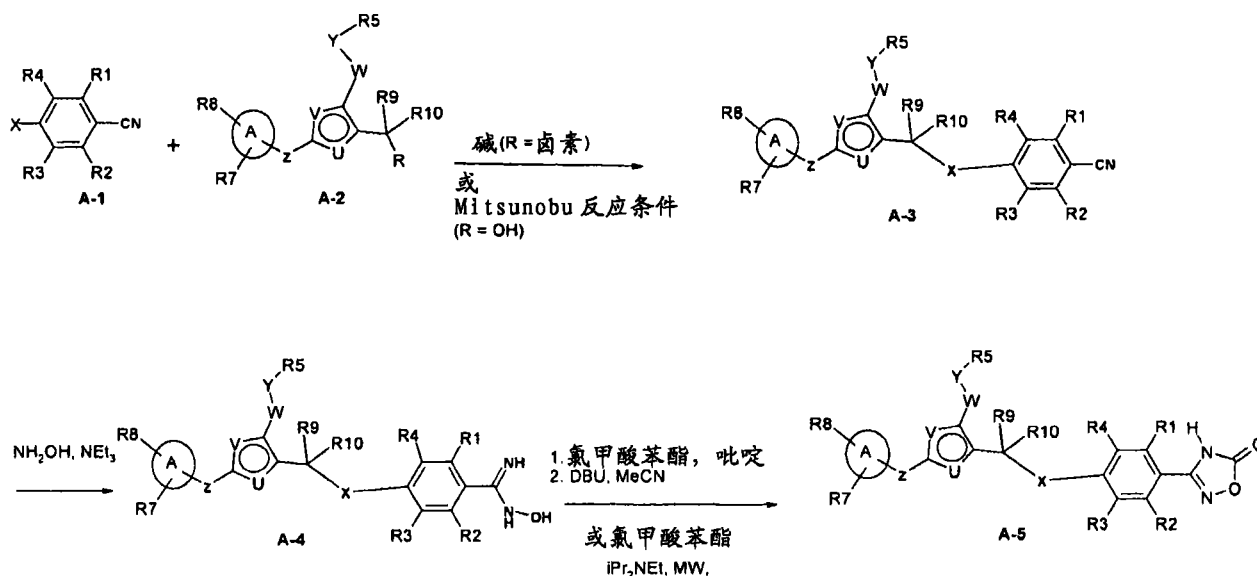
一些所述实施例的效力如下表所示:

实施例	PPAR α EC50 (μ M)	PPAR δ EC50 (μ M)
5	1.26	0.23
10	0.53	0.07
11	1.25	0.13
12	0.80	0.01
18a	2.5	0.04
25	0.075	0.0003
31	>33	0.014
37	>33	0.059
39	5.44	0.086
46	4.33	7.39
51	0.335	0.007
61	>33	0.007
62	>33	0.052
66	0.304	0.011
68	>33	0.130

方法

本发明的通式 I 化合物可以如以下的反应流程所述来获得:

方法 A



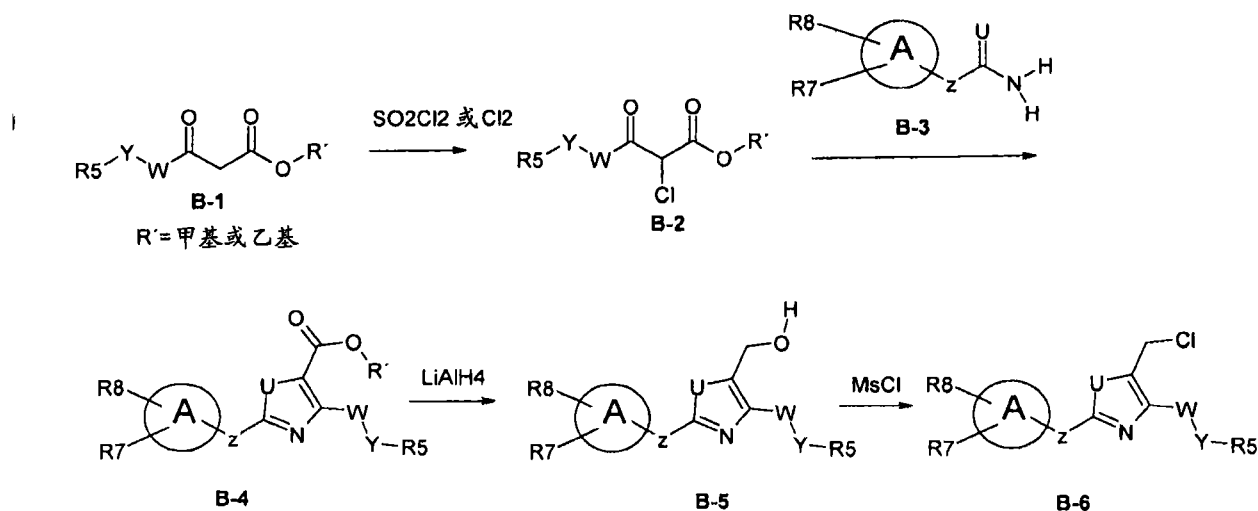
其中 X 是 -OH 或 -SH 且 R1、R2、R3 和 R4 如所定义的那样的通式 A-1 的化合物与其中 R=卤素且 U、V、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8、R9 和 R10 如所定义的那样的通式 A-2 的卤化物在碱如碳酸铯或氢氧化钠的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应或者与其中 R=OH 且 U、V、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8、R9 和 R 如所定义的那样的通式 A-2 的醇在 Mitsunobu 反应条件下(例如, 三苯膦、偶氮二甲酸二乙酯)在溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中反应, 得到通式 A-3 的化合物。如果在通式 A-3 的化合物中 X=S, 则硫原子可以通过本领域已知的方法被氧化(X = SO 或 X = SO₂), 例如用氧化剂如间-氯过苯甲酸在非极性溶剂如二氯甲烷中被氧化。通式 A-3 的化合物与盐酸羟胺在碱如三乙胺的存在下在溶剂如四氢呋喃和甲醇中反应, 得到通式 A-4 的化合物。在微波照射下加热反应混合物可以促进该反应。通过与氯甲酸苯酯在碱如吡啶或二异丙基乙基胺的存在下反应、然后在微波照射下加热反应混合物以进行环化或者作为替代选择分离出所得的中间体并用碱如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在溶剂如乙腈中处理该中间体而将该通式 A-4 的化合物转化为通式 A-5 的产物。

按照方法 A 获得了实施例 1-24、65-68。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

方法 B:

该方法用于合成构件 B-5, 其相当于方法 A 中的其中 $R = OH$ 、 R_9 和 $R_{10} = H$ 、 V 是 N 且 A 、 W 、 Y 、 Z 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如上文所定义的通式 A-2 和方法 D 中的其中 R_9 和 $R_{10} = H$ 、 V 是 N 且 A 、 W 、 Y 、 Z 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如上文所定义的通式 D-2 和方法 E 中的其中 R_9 和 $R_{10} = H$ 、 V 是 N 且 A 、 W 、 Y 、 Z 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如上文所定义的通式 E-2; 该方法用于合成构件 B-6, 其相当于方法 A 中的其中 $R = Cl$ 、 R_9 和 $R_{10} = H$ 、 V 是 N 且 A 、 W 、 Y 、 Z 、 R_5 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如上文所定义的通式 A-2。



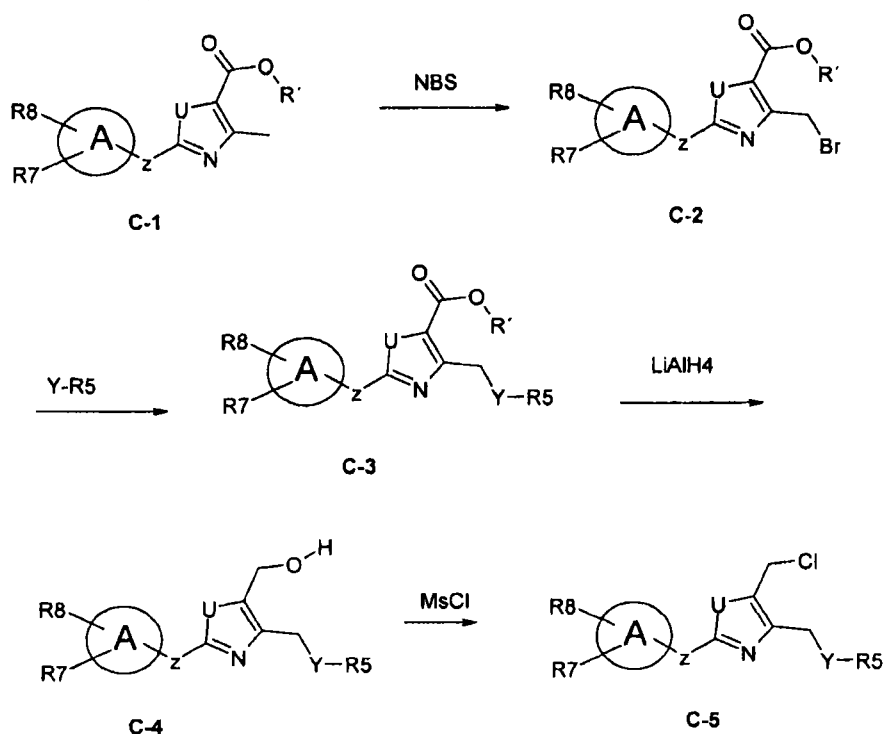
其中 W 、 Y 和 R_5 如上文所定义的通式 B-1 的 3-氧代-丁酸甲基-或乙基-酯与硫酰氯或氯反应, 得到通式 B-2 的氯取代的化合物。该通式 B-2 的化合物与其中 A 、 Z 、 U 、 R_7 和 R_8 如所定义的那样的通式 B-3 的酰胺或硫代酰胺反应, 得到通式 B-4 的噁唑或噻唑酯。将通式 B-4 的酯用还原剂例如氢化铝锂还原, 得到通式 B-5 的醇。通式 B-5 的醇与甲磺酰氯在碱如三乙胺的存在下在溶剂如二氯甲烷中反应, 得到通式 B-6 的构件。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

方法 C:

该方法用于合成构件 C-4, 其相当于其中 $R = OH$ 、 V 是 N、 W 是 CH_2 、 R_9 和 R_{10} 是 H、 Z 是价键、 (C_2-C_6) 烷基、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 且 A 、 Y 、 R_6 、 R_7 和 R_8 如所定义的那样的方法 A 中的通式 A-2; 该方法用于合成构件 C-5, 其相当于其中 $R = Cl$ 、 V 是 N、 W 是 CH_2 、 R_9 和 R_{10} 是 H、 Z

是价键、(C2-C6)烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 且 A、Y、R6、R7 和 R8 如所定义的那样的方法 A 中的通式 A-2。

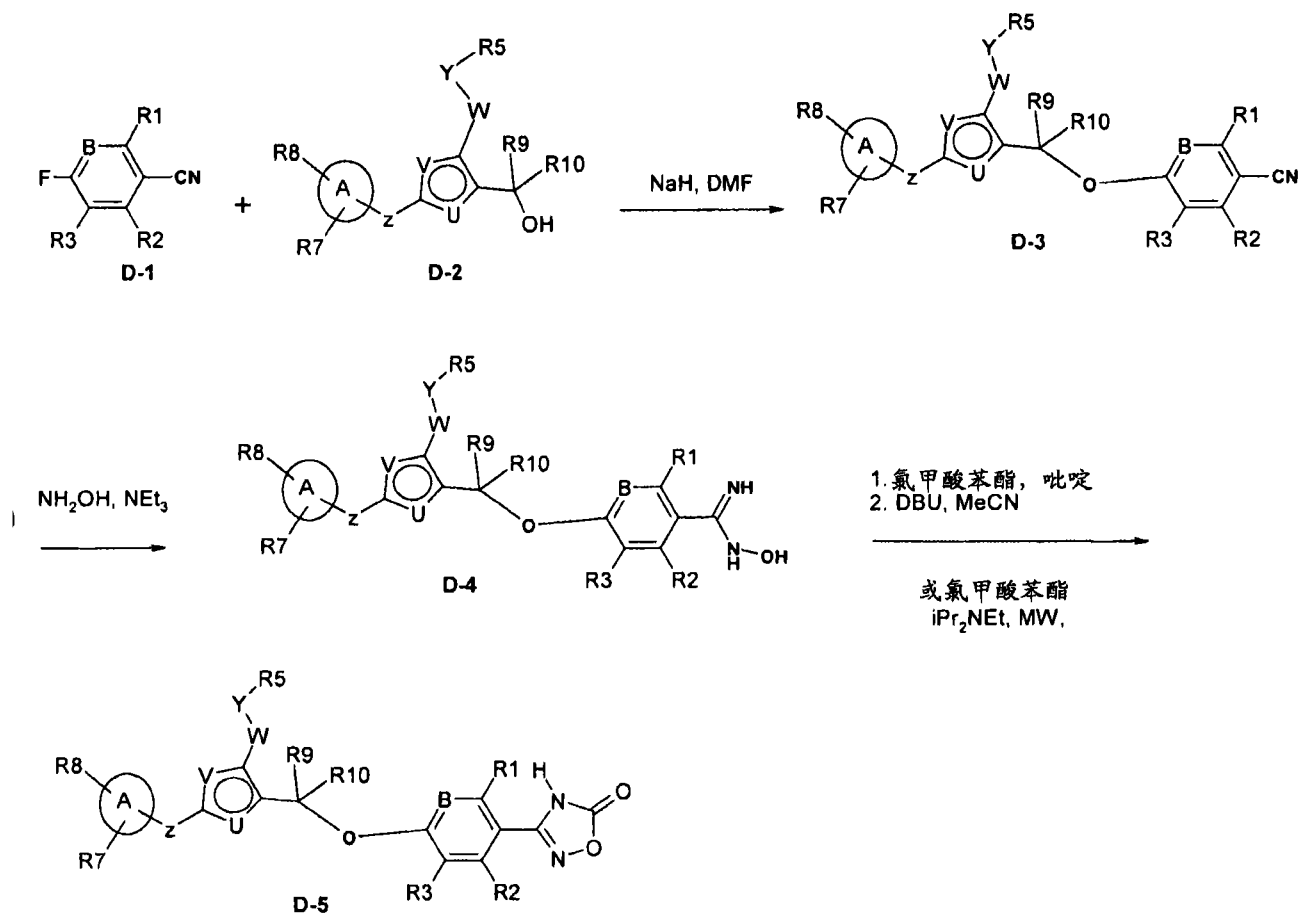


通过在回流的四氯甲烷中在自由基引发剂如 AIBN 的存在下用 N-溴琥珀酰亚胺处理而将通式 C-1 的咪唑或噻唑酯(其相当于其中 Z 是价键、(C2-C6)烷基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、W 是 CH_2 、V 是 N、Y 是价键、R5 是 H 且 U、A、R7 和 R8 如所定义的那样的方法 B 中的通式 B-4)溴化, 得到通式 C-2 的溴化产物。如果 Z 是(C2-C6)烷基或者如果 Z 是价键且环 A 是脂族碳环或脂族杂环, 其中 R7 和 R8 不与同一碳原子键合, 并且环 A 的直接与咪唑或噻唑部分连接的原子是碳原子且携带氢原子, 直接与咪唑或噻唑环连接的碳原子也被溴化。通式 C-2 的溴化产物与其中 Y 是 OH 或者 Y 是 $\text{NH}(\text{R6})$ 的亲核试剂 Y-R5 在极性溶剂如四氢呋喃中在碱如 DBU 的存在下反应, 得到通式 C-3 的化合物。如果直接与通式 C-2 的化合物的咪唑或噻唑环连接的碳原子也被溴化, 其将在反应条件下消除以得到双键。该双键可以在钯催化剂的存在下在极性溶剂如乙醇或甲醇中被氢氢化。

将通式 C-3 的酯用还原剂例如氢化铝锂还原, 得到通式 C-4 的醇。通式 C-4 的醇与甲磺酰氯在碱如三乙胺的存在下在溶剂如二氯甲烷中反应, 得到通式 C-5 的构件。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

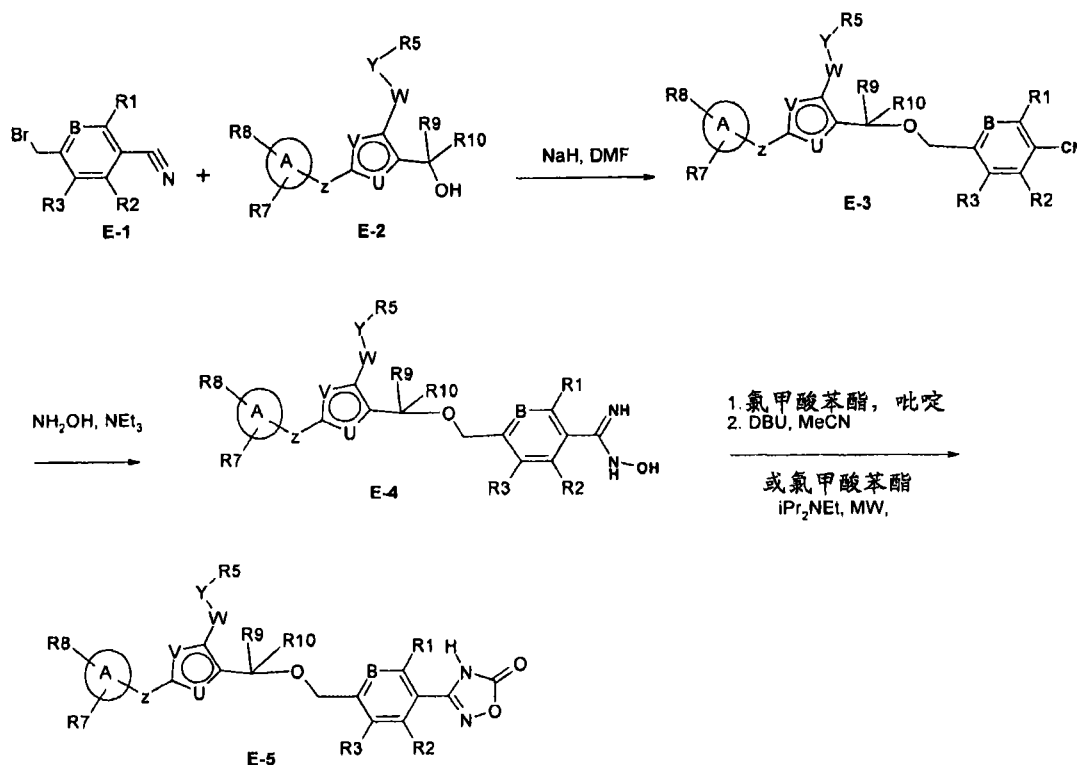
方法 D:



其中 R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y 和 Z 如上文所定义的通式 D-2 的化合物与其中 B、R1、R2、R3 和 R4 如上文所定义的通式 D-1 的氟代-腈在碱如氢氧化钠的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应，得到通式 D-3 的化合物。如方法 A 中所述，在碱如三乙胺的存在下在溶剂如四氢呋喃和甲醇中将化合物 D-3 用盐酸羟胺处理，得到通式 D-4 的化合物。在微波照射下加热反应混合物可以促进该反应。通过与氯甲酸苯酯在碱如吡啶或二异丙基乙基胺的存在下反应、然后在微波照射下加热反应混合物以进行环化或者作为替代选择分离出所得的中间体并用碱如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在溶剂如乙腈中处理该中间体而将化合物 D-4 转化为通式 B-5 的产物。

按照方法 D 获得了实施例 25-29、47-64。

方法 E:



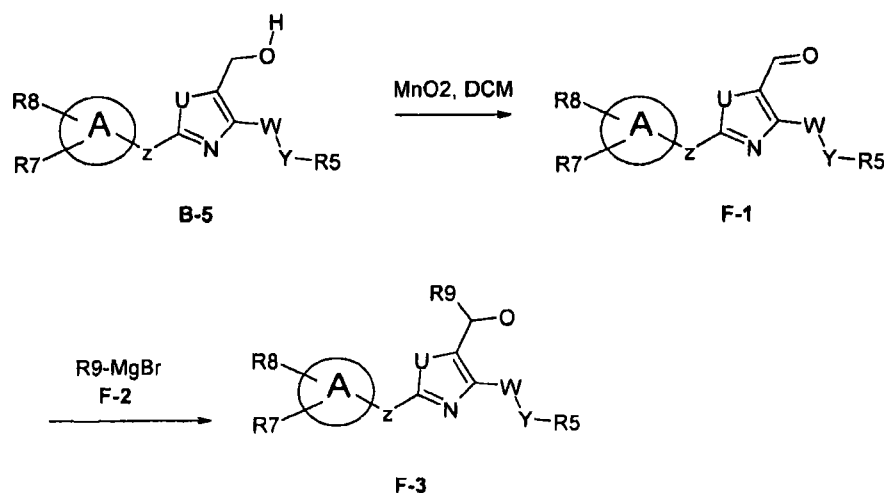
其中 R5、R7、R8、R9、R10、A、U、V、W、Y 和 Z 如上文所定义的通式 E-2 的化合物与其中 B、R1、R2、R3 和 R4 如上文所定义的通式 E-1 的苄基溴在碱如氢氧化钠的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应，得到通式 E-3 的化合物。如方法 A 中所述，在碱如三乙胺的存在下在溶剂如四氢呋喃和甲醇中将化合物 E-3 用盐酸羟胺处理，得到通式 E-4 的化合物。在微波照射下加热反应混合物可以促进该反应。通过与氯甲酸苯酯在碱如吡啶或二异丙基乙基胺的存在下反应、然后在微波照射下加热反应混合物以进行环化或者作为替代选择分离出所得的中间体并用碱如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在溶剂如乙腈中处理该中间体而将化合物 E-4 转化为通式 E-5 的产物。

按照方法 E 获得了实施例 30-43。

方法 F:

该方法用于合成构件 F-3，其相当于其中 R = OH、R10 = H、V 是 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8 和 R9 如上文所定义的方法 A 中的通式 A-2 和其中 R10 = H、V 是 N 且 A、W、Y、Z、R5、R6、R7、R8 和

R9 如上文所定义的方法 **D** 中的通式 **D-2** 以及其中 **R10** = **H**、**V** 是 **N** 且 **A**、**W**、**Y**、**Z**、**R5**、**R6**、**R7**、**R8** 和 **R9** 如上文所定义的方法 **E** 中的通式 **E-2**。

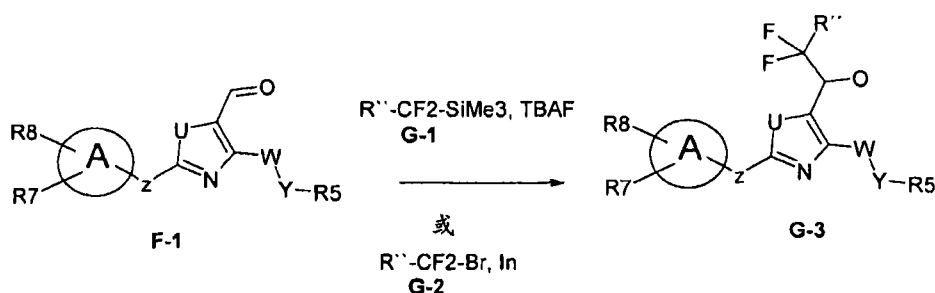


在非极性溶剂如二氯甲烷中将通式 **B-5** 的化合物(由方法 **B** 中衍生得到)用氧化剂如二氧化锰处理, 得到其中 **W**、**Y**、**U**、**Z**、**A**、**R5**、**R7** 和 **R8** 如所定义的那样的通式 **F-1** 的醛。通式 **F-1** 的醛与其中 **R9** 如所定义的那样的通式 **F-2** 的格氏试剂反应, 得到通式 **F-3** 的仲醇。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

方法 **G**:

该方法用于合成构件 **G-3**, 其相当于其中 **R** = **OH**、**R9** 是 $-\text{CF}_2\text{R}''$ 、**R10** = **H**、**V** 是 **N** 且 **A**、**W**、**Y**、**Z**、**R5**、**R6**、**R7** 和 **R8** 如上文所定义的方法 **A** 中的通式 **A-2** 和其中 **R9** 是 $-\text{CF}_2\text{R}''$ 、**R10** = **H**、**V** 是 **N** 且 **A**、**W**、**Y**、**Z**、**R5**、**R6**、**R7** 和 **R8** 如上文所定义的方法 **D** 中的通式 **D-2** 以及其中 **R9** 是 $-\text{CF}_2\text{R}''$ 、**R10** = **H**、**V** 是 **N** 且 **A**、**W**、**Y**、**Z**、**R5**、**R6**、**R7** 和 **R8** 如上文所定义的方法 **E** 中的通式 **E-2**。



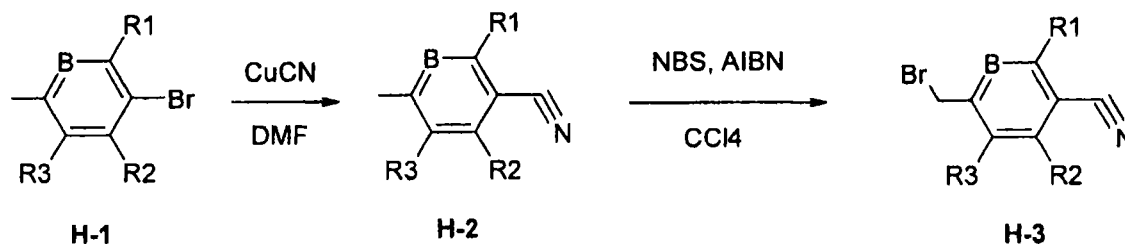
将通式 **F-1** 的化合物(由方法 **F** 衍生得到)用通式 **G-1** 的二氟三甲基甲硅烷基试剂在含有催化量的氟离子源如 **KF** 或四丁基氟化铵的极性溶剂如

四氢呋喃中处理或者作为替代选择用通式 G-2 的溴二氟甲基试剂在铜的存在下在极性溶剂如四氢呋喃中在超声波浴中处理, 得到通式 G-3 的仲醇。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

方法 H:

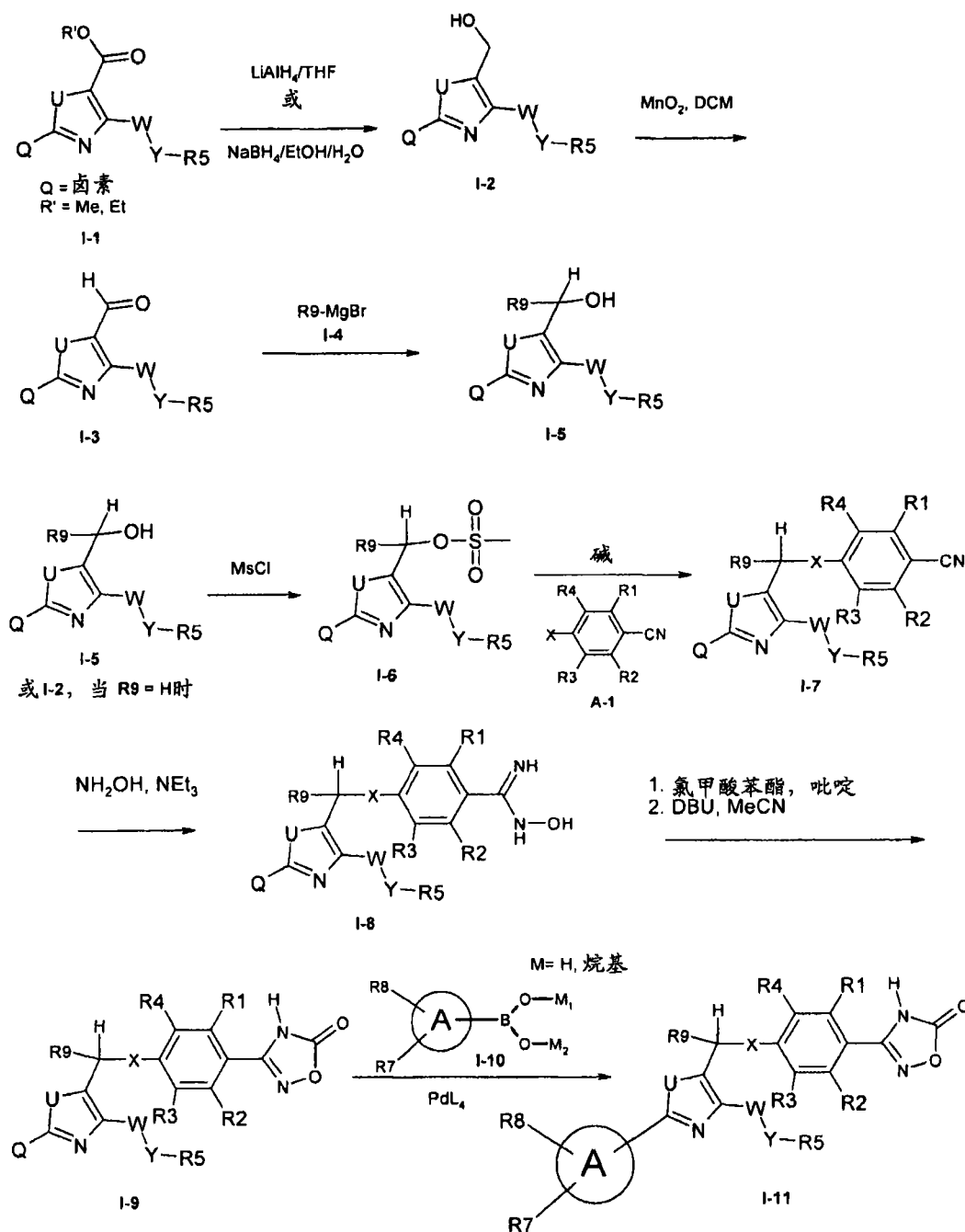
该方法用于合成构件 H-3, 其相当于方法 E 中的通式 E-1。



其中 B、R1、R2、R3 和 R4 如上文所定义的通式 H-1 的 1-溴-4-甲基-苯与氰化铜在极性溶剂如二甲基甲酰胺中在提高的温度下反应, 得到通式 H-2 的 4-甲基-苄腈。通过在回流的四氯甲烷中在自由基引发剂如 AIBN 的存在下用 N-溴琥珀酰亚胺处理而将通式 H-2 的 4-甲基-苄腈溴化, 得到通式 H-3 的 4-溴甲基-苄腈。

方法 I:

该方法用于合成通式 I-7 的化合物。

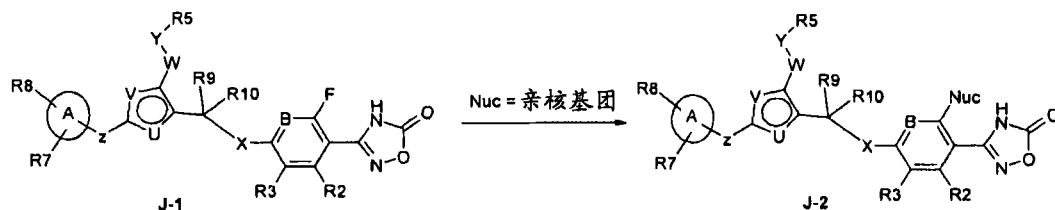


将其中 $Q = \text{卤素}$ 、 $R' = \text{CH}_3$ 或 CH_2CH_3 且 U 、 W 、 Y 、 R_5 如上文所定义的通式 I-1 的化合物用还原剂如 LiAlH_4 在溶剂如 THF 中或者用 NaBH_4 在溶剂如乙醇/水中转化为 I-2。通过非极性溶剂如二氯甲烷中用氧化剂如二氧化锰处理可以将通式 I-2 的醇氧化为通式 I-3 的醛。通式 I-3 的醛与其中 X 是 Cl 或 Br 且 R_9 如上文所定义(H 除外)的通式 I-4 的格氏试剂反应, 得到通式 I-5 的仲醇。构件 I-5(或者当 $R_9 = \text{H}$ 时, I-2)与甲磺酰氯在碱如三乙胺的存在下在溶剂如二氯甲烷中反应, 得到通式 I-6 的构件。其中 X 是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{SH}$ 且 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如所定义的那样的通式 A-1 的

化合物与通式 I-6 的化合物在碱如碳酸铯或氢氧化钠的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 得到通式 I-7 的化合物。如果在通式 I-7 的化合物中 $X = S$, 硫原子可以通过本领域已知的方法被氧化($X = SO$ 或 $X = SO_2$), 例如用氧化剂如间-氯过苯甲酸在非极性溶剂如二氯甲烷中氧化。通式 I-7 的化合物与盐酸羟胺在碱如三乙胺的存在下在溶剂如四氢呋喃和甲醇中反应, 得到通式 I-8 的化合物。通过与氯甲酸苯酯在碱如吡啶的存在下反应并用碱如 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯在溶剂如乙腈中处理该中间体而将该通式 I-8 的化合物转化为通式 I-9 的产物。通过使用催化量的过渡金属如钯和配体如三苯膦在碱如 CS_2CO_3 的存在下在溶剂如 DMF/水中与其中 M1 和 M2 可以独立地是氢或烷基(在烷基的情况下, M1/M2 可以构成环系)且 A、R7 和 R8 如上文所定义的通式 I-10 的硼酸或硼酸酯反应将通式 I-9 的化合物转化为通式 I-11 的化合物。

按照该方法 I 获得了化合物 44-46。

方法 J:

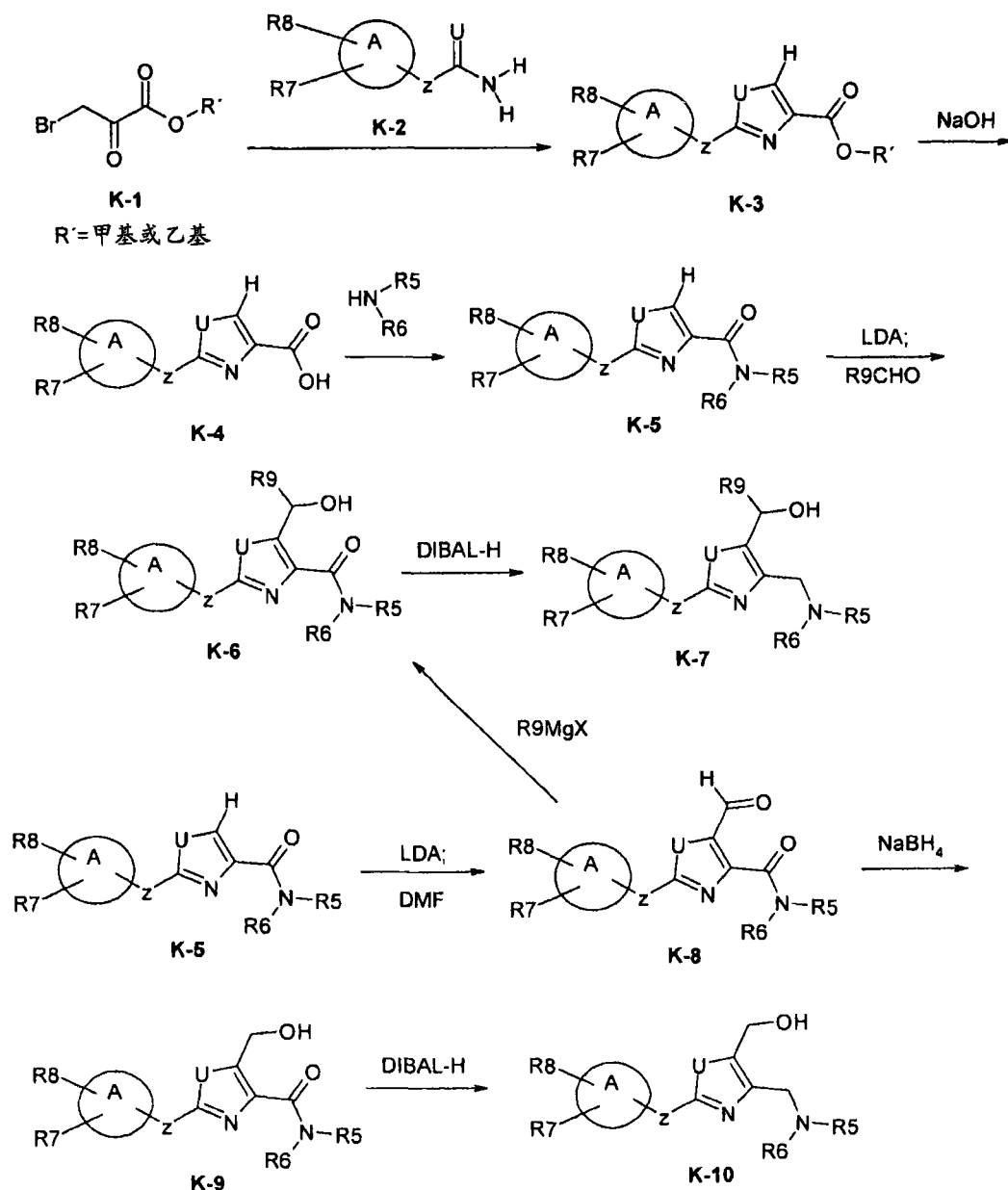


其中 $R1 = F$ 且 B、R2、R3、R5、R7、R8、U、V、X、W、Y 和 Z 如上文所定义的通式 J-1 的化合物与亲核试剂如甲醇钠或醇在碱如叔丁醇钠的存在下在微波照射下反应, 得到通式 J-2 的化合物。

按照方法 J 获得了实施例 69。

方法 K:

该方法用于合成构件 K-6、K-7、K-9 和 K-10, 其相当于其中 $R = OH$ 的方法 A 中的通式 A-2, 其中 $Y = N$, $W = CH_2$ 或 $C(O)$, $R10 = H$, A、Z、U、R5、R7 和 R8 如上文所定义且 $R9 = H$ 或上文所定义的另一种取代基的方法 D 中的通式 D-2 和方法 E 中的通式 E-2。



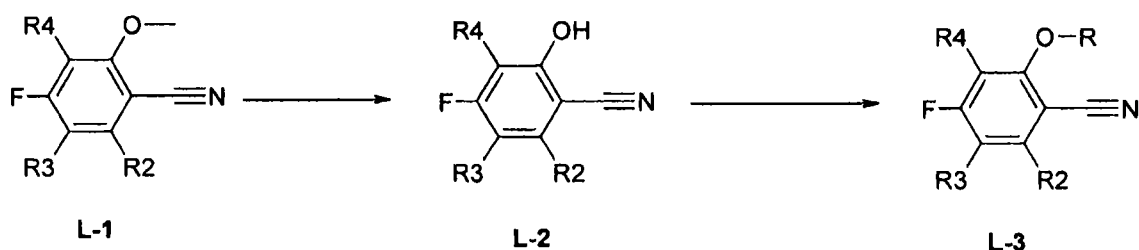
式 K-1 的溴丙酮酸甲基-或乙基-酯与其中 A、Z、U、R7 和 R8 如上文所定义的通式 K-2 的酰胺或硫代酰胺反应,得到通式 K-3 的噁唑或噻唑酯。将通式 K-3 的酯用例如氢氧化钠皂化为通式 K-4 的羧酸,然后与其中 R5 和 R6 如上文所定义的通式 R5R6NH 的胺在本领域技术人员已知的反应条件下偶联,得到通式 K-5 的酰胺。作为替代选择,可以通过在三甲基铝的存在下在回流的甲苯中用通式 R5R6NH 的胺处理而从通式 K-3 的酯直接获得通式 K-5 的酰胺。通式 K-5 的化合物与强碱如二异丙基氨基锂(LDA)反应,然后与其中 R9 如上文所定义的通式 R9CHO 的醛反应,得到通式 K-6 的仲醇。作为替代选择,通式 K-5 的化合物与强碱如二异丙基氨基锂(LDA)

反应, 然后与二甲基甲酰胺(DMF)反应, 得到通式 K-8 的醛, 通过用其中 X 是 Cl 或 Br 且 R₉ 如上文所定义的通式 R₉MgX 的格氏试剂处理而将通式 K-8 的醛衍生为通式 K-6 的仲醇。将通式 K-6 的酰胺用还原剂如二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原为通式 K-7 的胺。

可以用温和的还原剂如硼氢化钠将通式 K-8 的醛还原为通式 K-9 的伯醇。然后将通式 K-9 的酰胺用更强的还原剂如二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原为通式 K-10 的胺。

方法 L:

该方法用于合成构件 L-3, 其相当于方法 B 中的通式 B-2, 其中 B = C(R₄), R₁ = OR, R 是(C1-C4)烷基或(C0-C2)亚烷基-(C3-C6)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 其中 R₂、R₃ 和 R₄ 如上文所定义。



通过在回流的二氯乙烷中用三氯化铝处理将其中 R₂、R₃ 和 R₄ 如上文所定义的通式 L-1 的芳基甲基醚去甲基化, 得到通式 L-2 的酚。通式 L-2 的酚与其中 X 是离去基团如卤素或磺酸酯的亲电试剂 RX 在极性溶剂如二甲基甲酰胺中在碱如碳酸钾的存在下反应, 得到通式 L-3 的化合物。当使用氯二氟乙酸甲酯作为亲电试剂并且将反应混合物在溶剂如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中加热至 60-120°C 时, 得到其中 R 是 CHF₂ 的通式 L-3 的化合物。

相应地或者通过已知方法可以获得其它化合物。

缩写列表:

Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
Bn	苄基

iBu	异丁基
tBu	叔丁基
BuLi	正丁基锂
Bz	苯甲酰基
Cy	环己基
DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCI	直接化学电离(MS)
DCM	二氯甲烷
DMAP	N,N-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EE	乙酸乙酯
eq	当量
ESI	电喷雾电离(MS)
FG	离去基团
Hal	卤素
HPLC	高效液相色谱
LC-MS	与质谱联合的液相色谱
Me	甲基
MS	质谱
MsCl	甲磺酰氯
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
p	对位
Pd/C	披钯碳
iPr	异丙基
nPr	正丙基

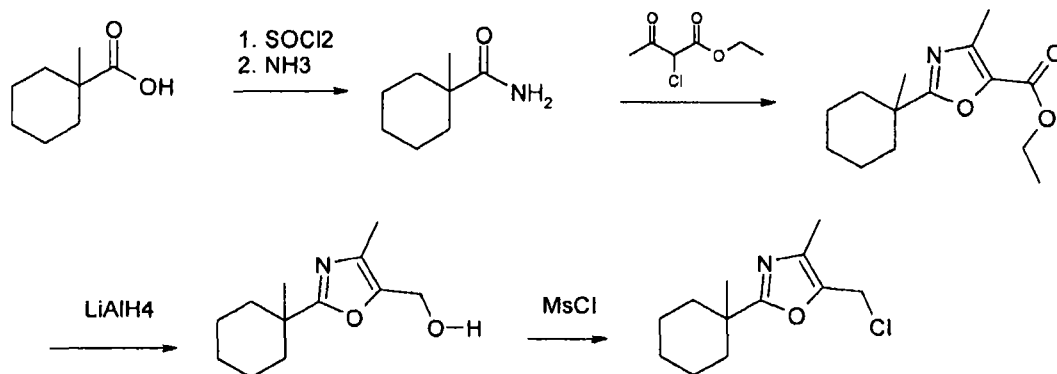
Rf	保留因子(TLC)
tert	叔
TBAF	四丁基氟化铵
TFA	三氟乙酸
TLC	薄层色谱

相应地或者通过已知方法可以制备其它式 I 化合物。

下文描述了制备上述实施例的实验操作：

方法 B 的构件的合成：

5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑



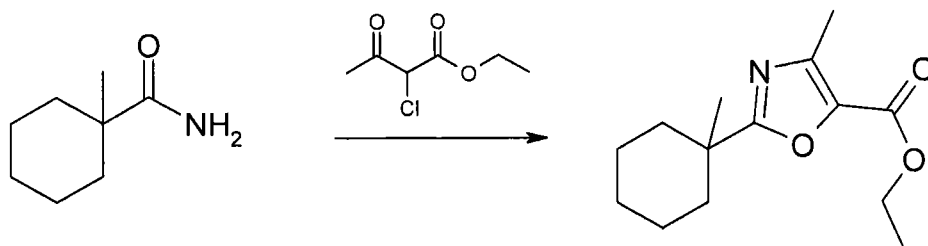
1-甲基-环己烷甲酸酰胺



使 25.0 g 1-甲基-环己烷甲酸在 200 ml 亚硫酸氯中回流三小时。在真空中蒸发冷却的反应混合物。将残余物溶于 200 ml 四氢呋喃，滴加到 300 ml 冰冷的 33% 氨溶液中。完全加入后，在真空中蒸发混合物，将残余物溶于 200 ml 水，用每份 200 ml 的乙酸乙酯萃取五次。合并有机层，用 MgSO₄ 干燥，在减压下除去溶剂，得到 25.0g 1-甲基-环己烷甲酸酰胺，为油状物。

C₈H₁₅NO (141.21), MS(ESI): 142.2 (M+H⁺).

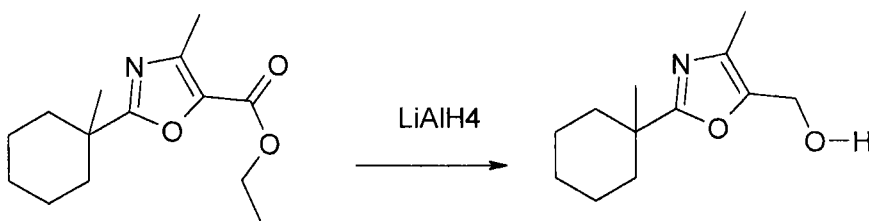
4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-甲酸乙基酯



将 25.0 g 1-甲基-环己烷甲酸酰胺混悬在 40 ml 乙醇中，升温至 50°C。在该温度下加入 29.0 ml 2-氯乙酰乙酸乙酯，在回流下加热反应混合物过夜。在减压下蒸发冷却的反应混合物，将所得残余物用色谱法纯化，洗脱剂为石油醚:乙酸乙酯= 4:1，得到 21.0 g 4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-甲酸乙基酯，为油状物，其放置后固化。

$C_{14}H_{21}NO_3$ (251.33), MS(ESI): 252.2 (M+H⁺).

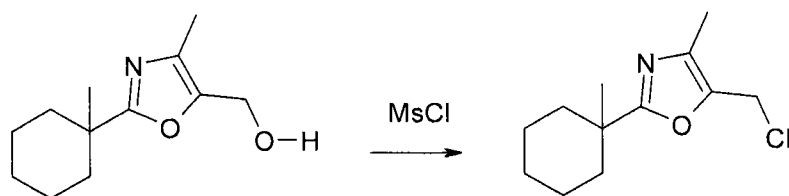
[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇



将 0.30 g 氢化铝锂溶于 10 ml 干燥四氢呋喃。加入溶解在 20 ml 四氢呋喃中的 2.0 g 4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-甲酸乙基酯。将反应混合物在室温下搅拌一小时，然后向冰冷的混合物中加入 50 ml 乙酸乙酯和 50 ml 饱和氯化铵溶液。将反应混合物用每份 60 ml 的乙酸乙酯萃取五次。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，在减压下除去溶剂，得到 1.54 g [4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇，为油状物。

$C_{12}H_{19}NO_2$ (209.29), MS(ESI): 210.2 (M+H⁺).

5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑

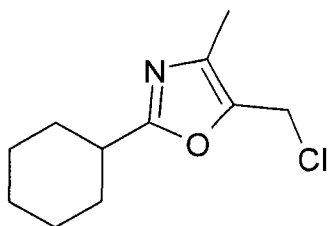


将 1.54 g [4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇溶于 10 ml 二氯

甲烷, 加入 1.53 ml 三乙胺和 0.68 ml 甲磺酰氯。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后加入 40 ml 二氯甲烷, 将反应混合物用 50 ml 水和 50 ml 盐水洗滌。将有机层用 MgSO_4 干燥, 在减压下除去溶剂。得到 1.68 g 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑, 为油状物。

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (227.74), MS(ESI): 228.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.73。

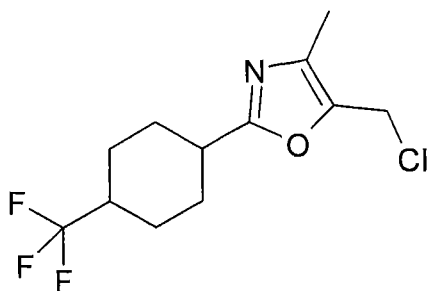
5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噁唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法, 从可商购获得的环己烷甲酰胺和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到 5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噁唑。

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}$ (213.71), MS(ESI): 214.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.64。

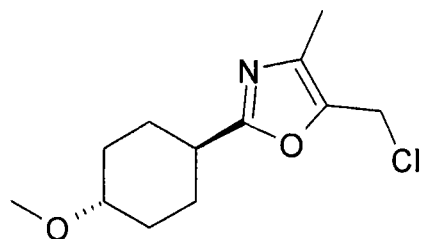
5-氯甲基-4-甲基-2-(顺式/反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法, 从可商购获得的顺式/反式-4-(三氟甲基)环己烷甲酸和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到顺式与反式 5-氯甲基-4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑的混合物。

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$ (281.71), MS(ESI): 282.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.64。

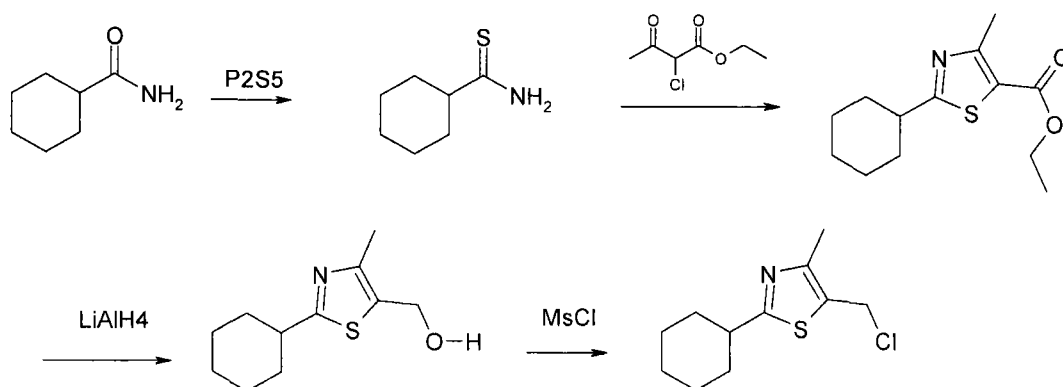
5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑



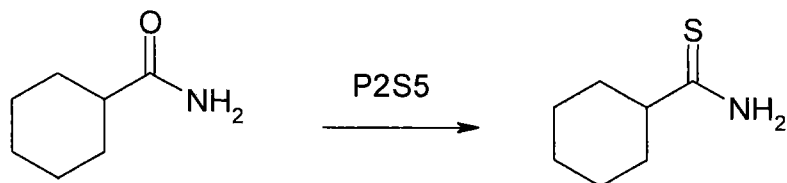
按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法，从可商购获得的 4-甲氧基环己烷甲酸和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到 5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑。

$C_{12}H_{18}ClNO_2$ (243.74), MS(ESI): 244.1 ($M+H^+$), R_f (正庚烷:乙酸乙酯=1:1) = 0.31。

5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噁唑



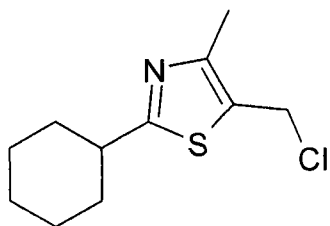
环己烷硫代甲酸酰胺



将 25.0 g 环己烷甲酰胺溶于 200 ml 甲苯，加入 8.74 g 五硫化磷，然后加入 33.0 g 碳酸氢钠。将反应混合物升温至 115°C，搅拌过夜。将反应混合物经过硅藻土垫过滤，用二氯甲烷洗涤。在减压下蒸发滤液。将残余物溶于 250 ml 二氯甲烷，将有机层用 100 ml 水洗涤三次，用 100 ml 盐水洗涤两次。水层用 100 ml 二氯甲烷萃取五次。合并有机层，用 $MgSO_4$ 干燥，在减压下除去溶剂。将所得残余物用色谱法纯化，洗脱剂为二氯甲烷:乙酸乙酯=1:1，得到 7.92 g 环己烷硫代甲酸酰胺，为黄色固体。

C₇H₁₃NS (143.25), MS(ESI): 144.2 (M+H⁺).

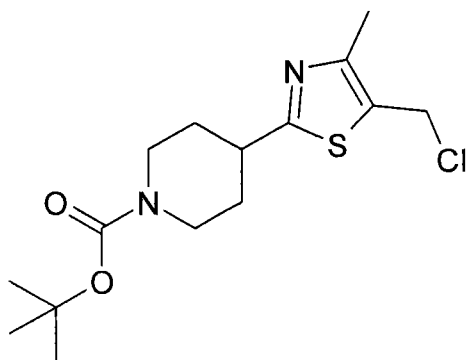
5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噻唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法，从环己烷硫代甲酸酰胺和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到 5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噻唑。

C₁₁H₁₆CINS (229.77), MS(ESI): 230.1 (M+H⁺), R_f (正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.74.

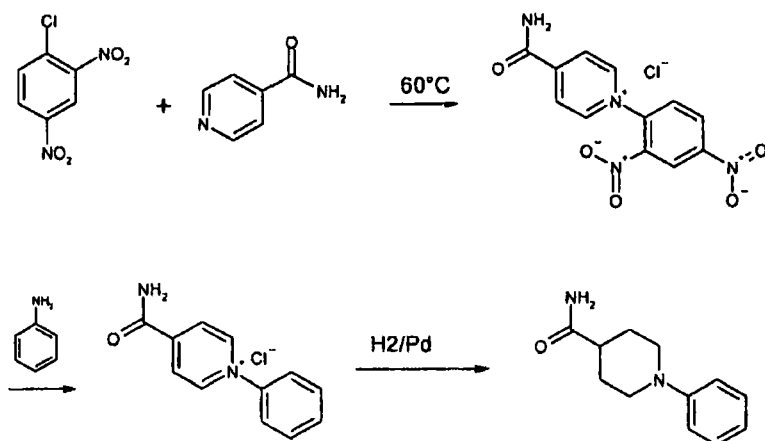
4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯



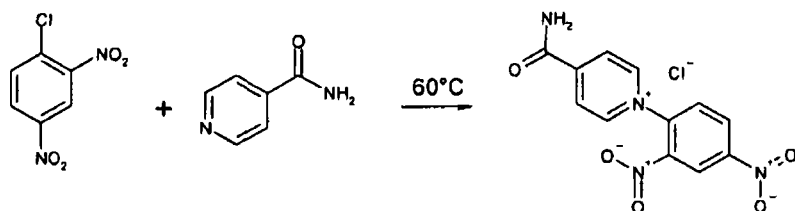
按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法，从可商购获得的 4-硫代氨基甲酰基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯。

C₁₅H₂₃CIN₂O₂S (330.88), MS(ESI): 331.1 (M+H⁺).

1-苯基-吡啶-4-甲酸酰胺



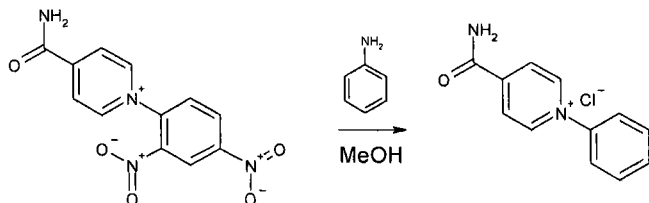
4-氨基甲酰基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓盐酸盐



将 113.4 g 1-氯-2,4-二硝基苯与 57.0 g 异烟酰胺的混合物在 105°C 下搅拌一小时三十分鐘。冷却反应混合物，加入 300 ml 甲醇稀释。使混悬液升温，过滤。将不溶性残余物用甲醇洗涤，收集，在真空中干燥，得到 99.4 g 4-氨基甲酰基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓盐酸盐，为白色固体。

C₁₂H₉N₄O₅ · Cl (324.68)。

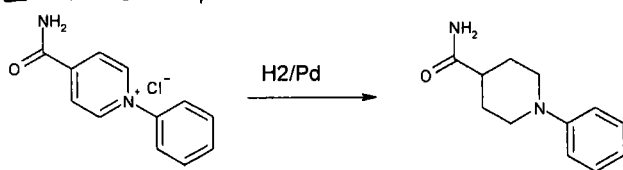
4-氨基甲酰基-1-苯基-吡啶鎓盐酸盐



将 30.0 g 4-氨基甲酰基-1-(2,4-二硝基-苯基)-吡啶鎓盐酸盐与 22.4 g 苯胺在 600 ml 甲醇中的混悬液在室温下搅拌四天。将混悬液升温至 55°C，在该温度下搅拌一小时。将所得溶液冷却，在真空中除去溶剂。将所得残余物混悬在 300 ml 丙烷-2-酮中，在室温下搅拌。过滤不溶性残余物，在真空中干燥，得到 27.3 g 4-氨基甲酰基-1-苯基-吡啶鎓盐酸盐。

C₁₂H₁₁N₂O · Cl (234.69), MS(ESI): 199.1 (M+H⁺)。

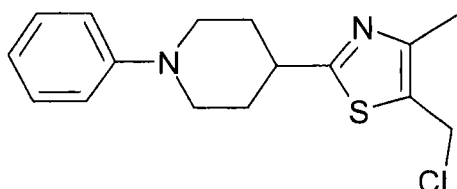
1-苯基-哌啶-4-甲酸酰胺



将 2.0 g 披钨碳(10%)加入到 22.7 g 4-氨基甲酰基-1-苯基-吡啶鎓盐酸盐在 500 ml 乙醇 EtOH 中的溶液中。将反应混合物在室温下、于 3 巴的氢气气氛下搅拌一小时。通过硅藻土垫过滤除去催化剂,用乙醇洗涤。在真空中蒸发滤液。将所得残余物用硅胶快速色谱纯化,洗脱剂为乙酸乙酯:甲醇 = 9:1 => 4:1, 得到 6.9 g 1-苯基-哌啶-4-甲酸酰胺, 为固体。

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204.27), MS(ESI): 205.0 ($M+H^+$).

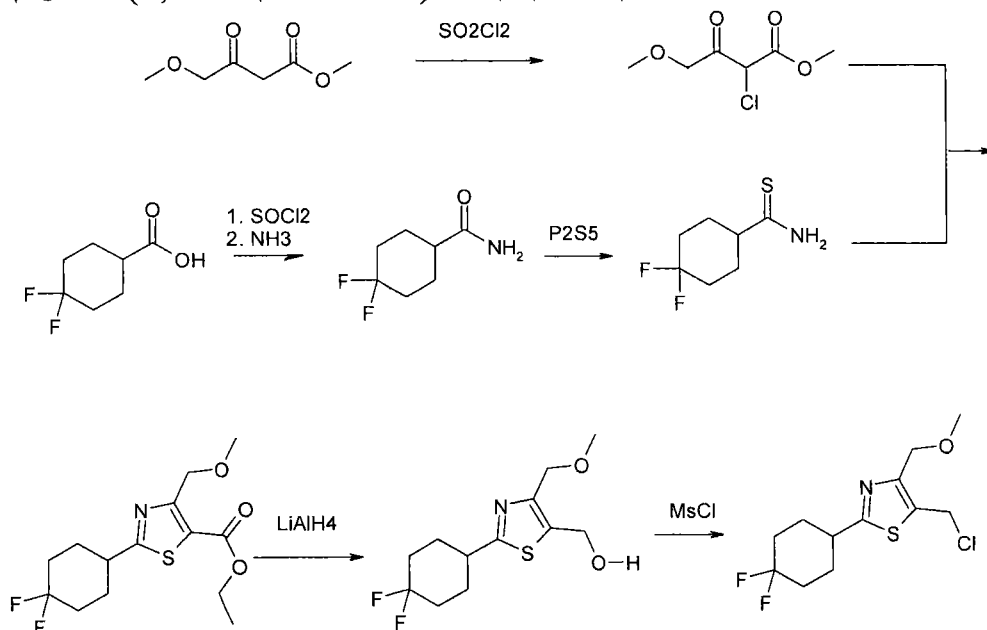
4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-哌啶



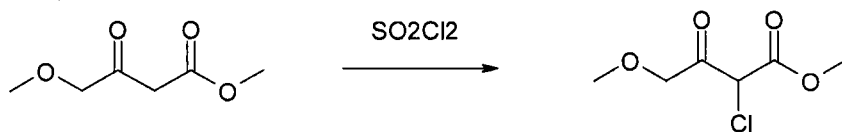
按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法,从 1-苯基-哌啶-4-甲酸酰胺和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-哌啶。

$C_{16}H_{19}ClN_2S$ (306.86), MS(ESI): 307.0 ($M+H^+$).

5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑



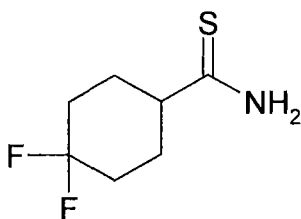
2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯



将 46.0 g 4-甲氧基乙酰乙酸乙酯溶于 500 ml 二氯甲烷。一次性加入 28.1 ml 硫酰氯。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂，将所得残余物溶于 300 ml 乙酸乙酯，用 100 ml 水和 100 ml 盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥，在减压下除去溶剂。将所得残余物用硅胶色谱纯化，洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯= 5:1 $\Rightarrow$ 2:1，得到 45.0g 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯，为黄色油状物。

$\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_4$ (180.59), MS(ESI): 181.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), R_f (正庚烷:乙酸乙酯= 2:1) = 0.31

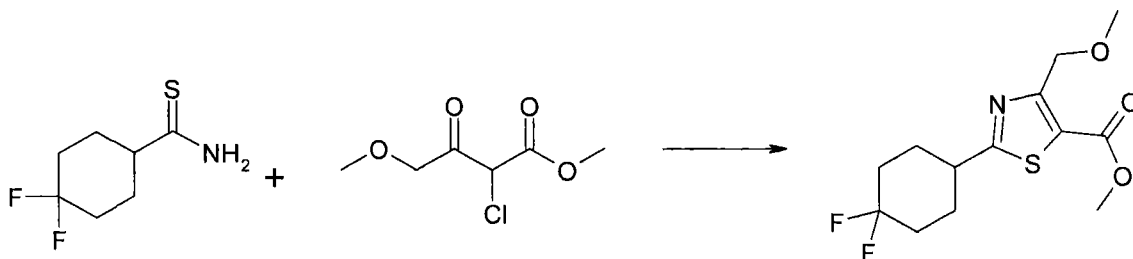
4,4-二氟-环己烷硫代甲酸酰胺



按照针对 1-甲基-环己烷甲酸酰胺和环己烷硫代甲酸酰胺所述的方法，从可商购获得的 4,4-二氟-环己烷甲酸得到 4,4-二氟-环己烷硫代甲酸酰胺。

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ (179.23), MS(ESI): 180.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-甲酸甲基酯

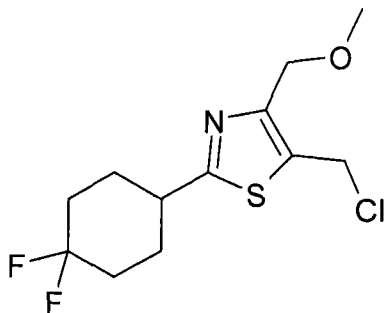


将 7.0 g 4,4-二氟-环己烷硫代甲酸酰胺和 8.46 g 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯溶于 70 ml 乙醇，在回流下加热过夜。在减压下蒸发冷却的反应混合物，将所得残余物用二氧化硅色谱纯化，洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯 = 4:1 $\Rightarrow$ 2:1，得到 4.0 g 2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-甲酸甲

基酯，为油状物。

C₁₃H₁₇F₂NO₃S (305.35), MS(ESD): 306.2 (M+H)⁺, R_f(正庚烷:乙酸乙酯= 4:1) = 0.14。

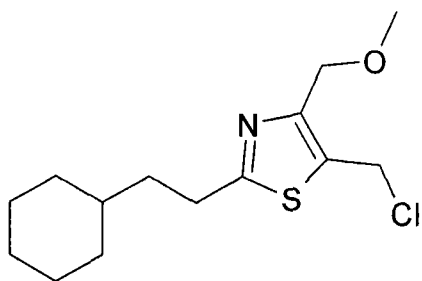
5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法，从 2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-甲酸甲基酯得到 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑。

C₁₂H₁₆ClF₂NOS (295.78), MS(ESI): 296.2 (M+H)⁺, R_f(正庚烷:乙酸乙酯= 1:1) = 0.60。

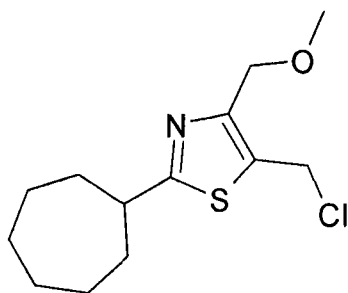
5-氯甲基-2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑所述的方法，从 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯和 3-环己基-丙酸得到 5-氯甲基-2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑。

C₁₄H₂₂ClNOS (287.85), MS(ESI): 288.0 (M+H)⁺。

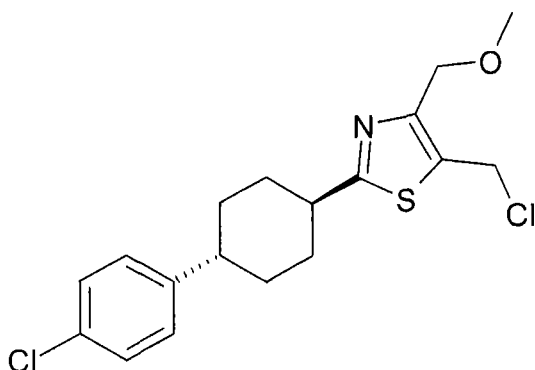
5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑所述的方法, 从 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯和环庚烷甲酸得到 5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑。

$C_{13}H_{20}ClNOS$ (273.83), MS(ESI): 274.0 ($M+H^+$), R_f (正庚烷:乙酸乙酯=1:1) = 0.71。

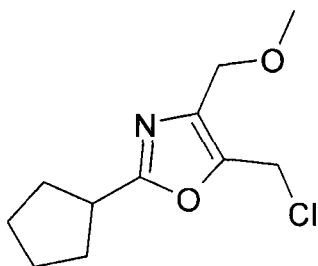
5-氯甲基-2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噻唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑所述的方法, 从 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯和 4-(4-氯-苯基)-环己烷甲酸得到 5-氯甲基-2-[反式-1,4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噻唑。

$C_{18}H_{21}Cl_2NOS$ (370.34), MS(ESI): 370.0 ($M+H^+$), R_f (正庚烷:乙酸乙酯=1:1) = 0.68。

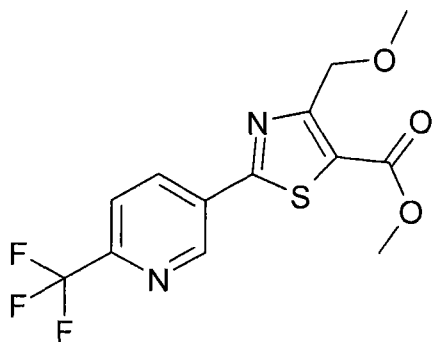
5-氯甲基-2-环戊基-4-甲氧基甲基-噁唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噁唑所述的方法，从 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯和环戊烷甲酸得到 5-氯甲基-2-环戊基-4-甲氧基甲基-噁唑。

$C_{11}H_{16}ClNO_2$ (229.71), MS(ESI): 230.1 (M+H+).

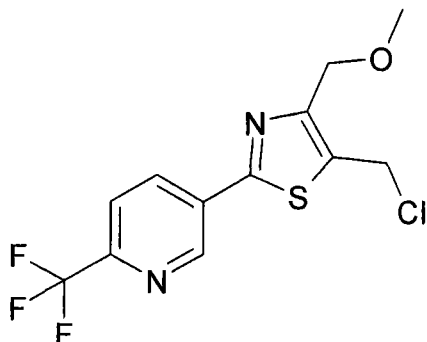
4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-甲酸甲基酯



将 10.5 g 6-三氟甲基-硫代烟酰胺(按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噁唑所述的方法从 6-三氟甲基-烟酸衍生得到)和 10.0 g 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯溶于 100 ml 乙醇，在回流下加热过夜。在减压下蒸发冷却的反应混合物，将所得残余物用 RP-HPLC 纯化，得到 1.9 g 4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-甲酸甲基酯。

$C_{13}H_{11}F_3N_2O_3S$ (332.30), MS(ESI): 333.0 (M+H+).

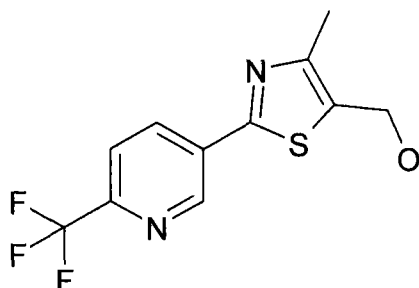
5-(5-氯甲基-4-甲氧基甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法，从 4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸甲基酯得到 5-(5-氯甲基-4-甲氧基甲基-噻唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶。

$C_{12}H_{10}ClF_3N_2OS$ (322.74), MS(ESI): 322.9 ($M+H^+$).

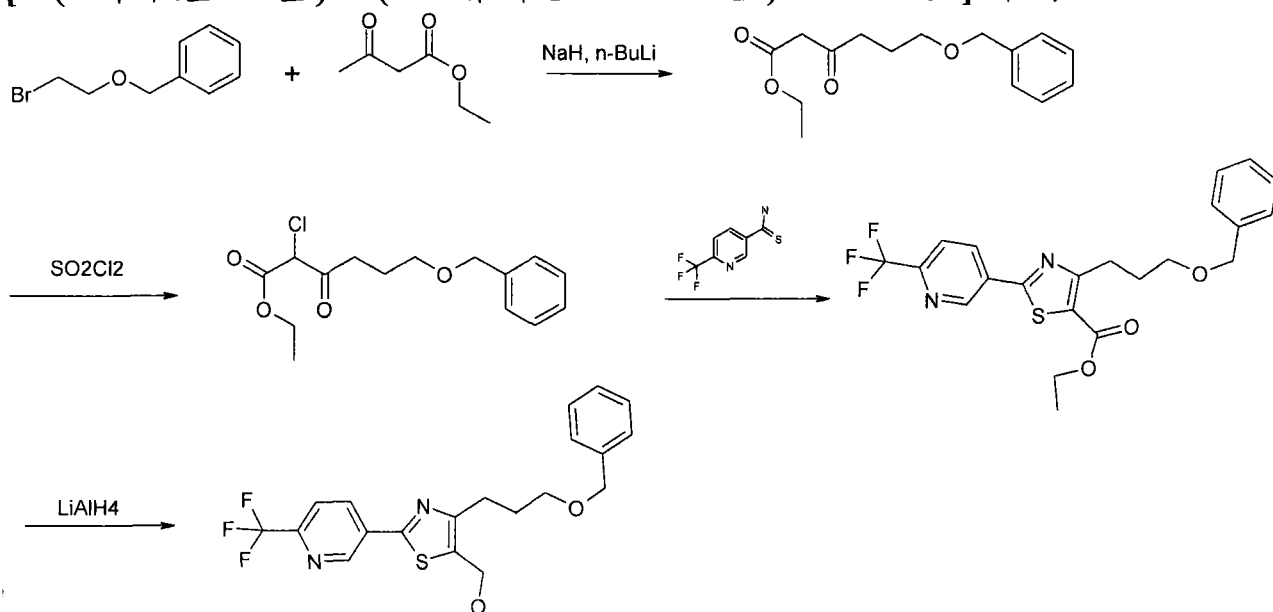
[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



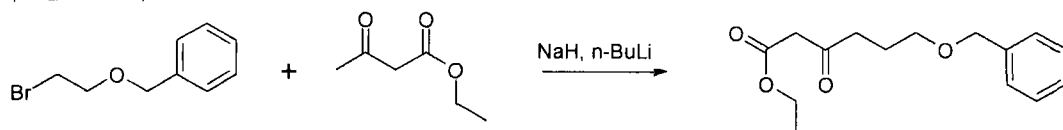
按照针对[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇所述的方法，从 6-三氟甲基-硫代烟酰胺(按照针对环己烷硫代甲酸酰胺所述的方法从 6-(三氟甲基)烟酰胺衍生得到)和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇。

$C_{11}H_9F_3N_2OS$ (274.27), MS(ESI): 275.1 ($M+H^+$).

[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



6-苄氧基-3-氧代-己酸乙基酯

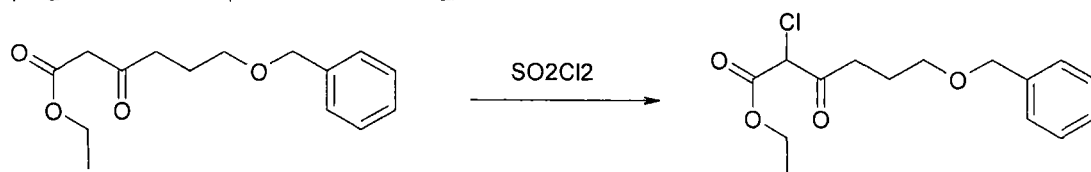


在 -40°C 下,向搅拌着的2.44 g 氢化钠(55%,在油中)在80 ml 四氢呋喃中的混悬液中加入溶解在25ml 四氢呋喃中的7.0 ml 乙酰乙酸乙酯。将所得混合物在 -20°C 下搅拌三十分钟。反应混合物变得澄清。然后加入22.0 ml 正丁基锂(2.5M 在正庚烷中的溶液),将反应混合物在 0°C 下搅拌十五分钟。然后加入溶解在25 ml 四氢呋喃中的7.3 ml 苄基 2-溴乙基醚。将反应混合物在 0°C 下搅拌两小时,然后在室温下搅拌过夜。

加入200 ml 饱和 NH_4Cl 溶液,将混合物用每份150 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层,用水洗涤,用 MgSO_4 干燥,然后在真空中蒸发溶剂,得到13.9 g 6-苄氧基-3-氧代-己酸乙基酯粗品,为黄色油状物。将该物质不经纯化即用于下一步。

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264.32), Rf(正庚烷:乙酸乙酯=4:1)=0.23。

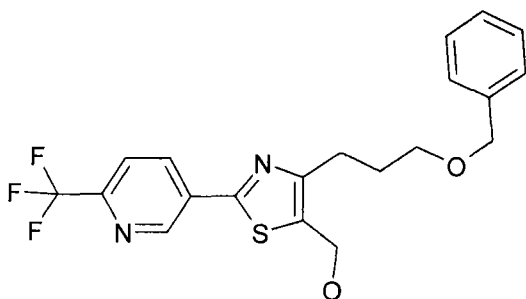
6-苄氧基-2-氯-3-氧代-己酸乙基酯



向搅拌着的 13.9 g 6-苄氧基-3-氧代-己酸乙基酯在 50 ml 二氯甲烷中的溶液中滴加 4.3 ml 硫酰氯。将反应混合物在 0°C 下、然后在室温下搅拌三十分钟。将反应混合物倒在冰上，用每份 150 ml 的二氯甲烷萃取三次。合并有机层，用水洗涤，用 MgSO_4 干燥，然后在真空中蒸发溶剂，得到 14.9 g 6-苄氧基-2-氯-3-氧代-己酸乙基酯粗品，为黄色油状物。

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$ (298.77), R_f (正庚烷:乙酸乙酯=9:1) = 0.16。

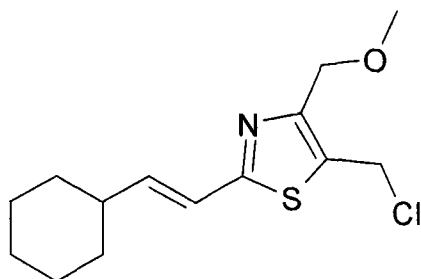
[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇



按照针对 [4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇所述的方法，从 6-三氟甲基-硫代烟酰胺(按照针对环己烷硫代甲酸酰胺所述的方法从 6-(三氟甲基)烟酰胺衍生得到)和 6-苄氧基-2-氯-3-氧代-己酸乙基酯得到 [4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇。

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (408.45), $\text{MS}(\text{ESI})$: 409.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

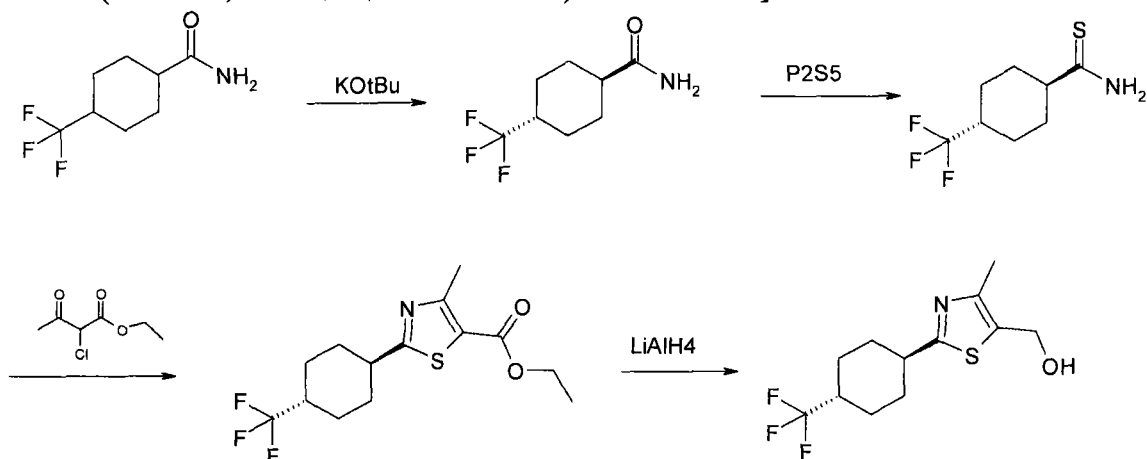
5-氯甲基-2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噻唑



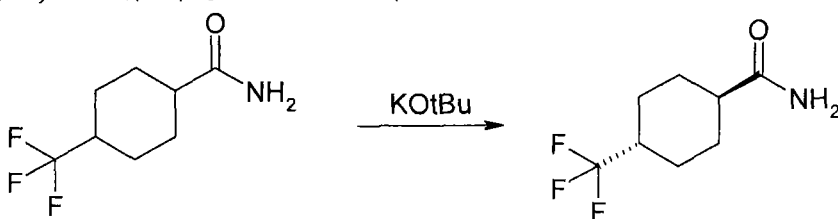
按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑和 5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑所述的方法，从 2-氯-4-甲氧基-3-氧代-丁酸甲基酯和 3-环己基-丙烯酸得到 5-氯甲基-2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噻唑。

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNOS}$ (285.84), $\text{MS}(\text{ESI})$: 286.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇



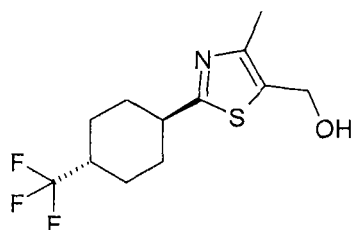
反式-1,4-三氟甲基-环己烷甲酸酰胺



将 14.0 g 4-三氟甲基-环己烷甲酸酰胺(顺式与反式的混合物,按照针对 1-甲基-环己烷甲酸酰胺所述的方法从可商购获得的 4-(三氟甲基)环己基甲酸得到)溶于 140 ml 甲醇,分成 10 份。向每一份中加入 2.4 g 叔丁醇钾,将各混合物在 90℃ 于微波照射下加热三十分钟。然后合并各份,在真空中蒸发溶剂,将残余物溶于 100 ml 乙酸乙酯和 100 ml 水。将水相用每份 100 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层,用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂,得到 12.68 g 反式-1,4-三氟甲基-环己烷甲酸酰胺,为固体。

$=\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}$ (195.19), MS(ESI): 196.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇

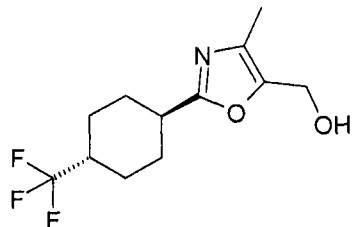


按照针对[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇所述的方法,从反式-1,4-三氟甲基-环己烷硫代甲酸酰胺(按照针对环己烷硫代甲酸酰胺所述的方法从反式-1,4-三氟甲基-环己烷甲酸酰胺衍生得到)和 2-氯乙酰乙酸乙

酯得到[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇。

$C_{12}H_{16}F_3NO$ (279.33), MS(ESI): 280.1 ($M+H^+$).

[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇

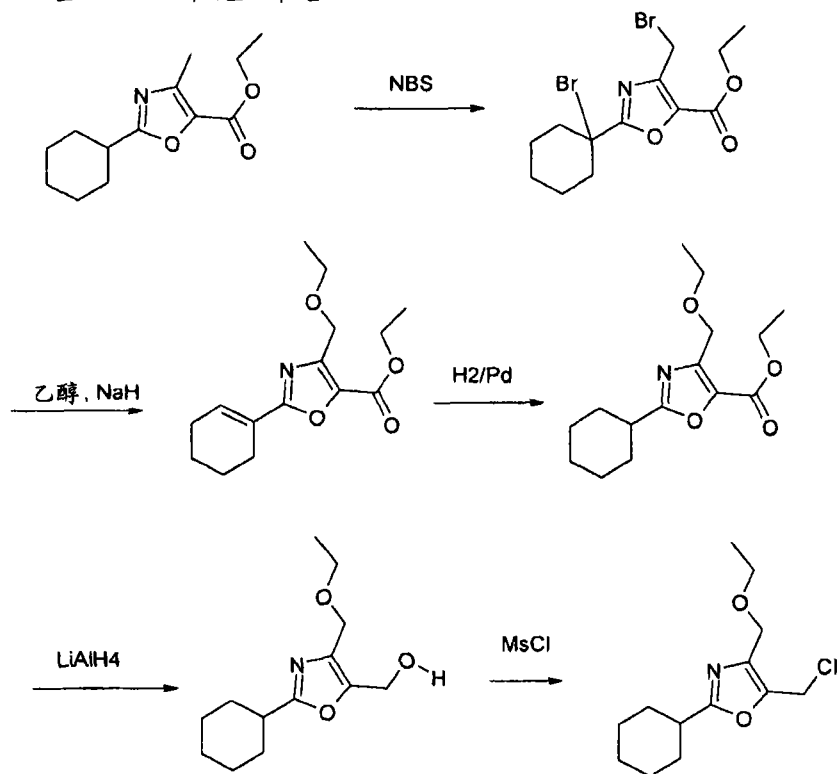


按照针对[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇所述的方法,从反式-1,4-三氟甲基-环己烷甲酸酰胺和 2-氯乙酰乙酸乙酯得到[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇。

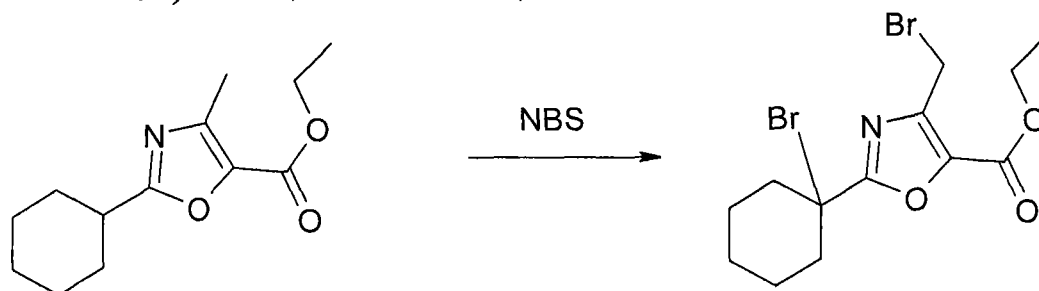
$C_{12}H_{16}F_3NO_2$ (263.26), MS(ESI): 264.2 ($M+H^+$).

按照方法 C 的构件合成:

5-氯甲基-2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑

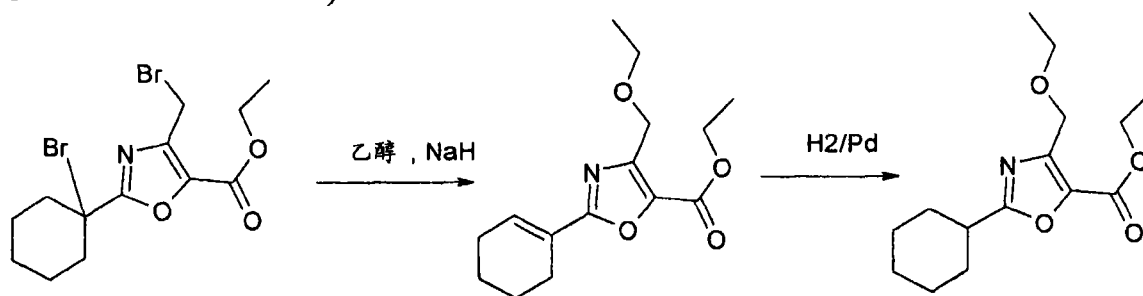


2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯



向回流着的 5.0 g 2-环己基-4-甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯(按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法从可商购获得的环己烷甲酰胺和 2-氯乙酰乙酸乙酯衍生得到)在 150 ml 四氯甲烷中的混合物中逐份加入 9.38 g N-溴琥珀酰亚胺和 2.77 g 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)的混合物。将反应混合物在回流下加热三小时。冷却反应混合物, 经过硅藻土垫过滤, 在真空中蒸发滤液, 所得残余物用硅胶色谱纯化, 洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯= 20:1 => 5:1, 得到 5.0 g 2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯, 为油状物。

$C_{13}H_{17}Br_2NO_3$ (395.09), MS(ESI): 394.0, 396.0, 397.9 ($M+H^+$), R_f (正庚烷:乙酸乙酯= 2:1) = 0.50。

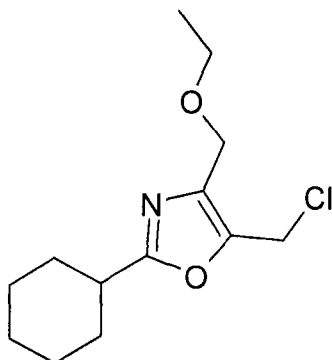


2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯

将 1.25 g 2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯溶于 15 ml 乙醇。加入 176 mg 氢化钠, 将反应混合物在 65°C 下搅拌一小时。冷却反应混合物, 加入乙酸中和(pH ~6)。加入 50 mg 披钨碳(10%), 将反应混合物在氢气氛下搅拌一小时。通过硅藻土垫滤出催化剂, 在真空中蒸发滤液, 将所得粗物质用反相 HPLC 纯化, 得到 370 mg 2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯, 为油状物。

$C_{15}H_{23}NO_4$ (281.35), MS(ESI): 282.2 ($M+H^+$)。

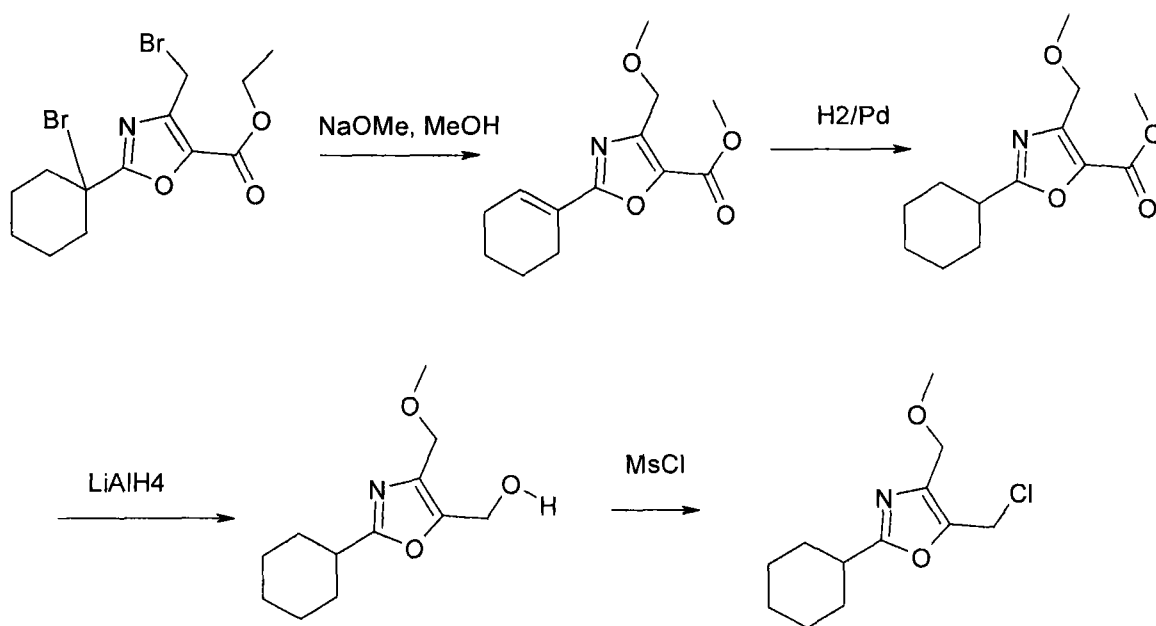
5-氯甲基-2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑



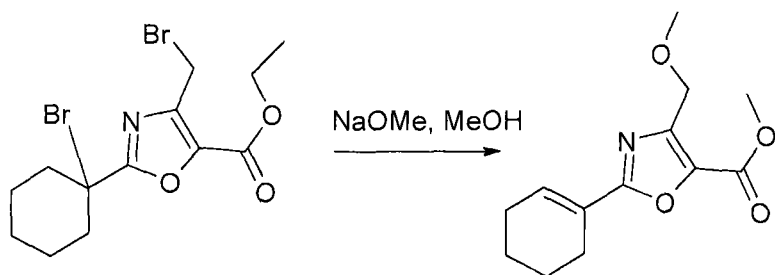
按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法，从 2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯得到 5-氯甲基-2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑。

$C_{13}H_{20}ClNO_2$ (257.76), MS(ESI): 258.2 (M+H+).

5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑



2-环己-1-烯基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯

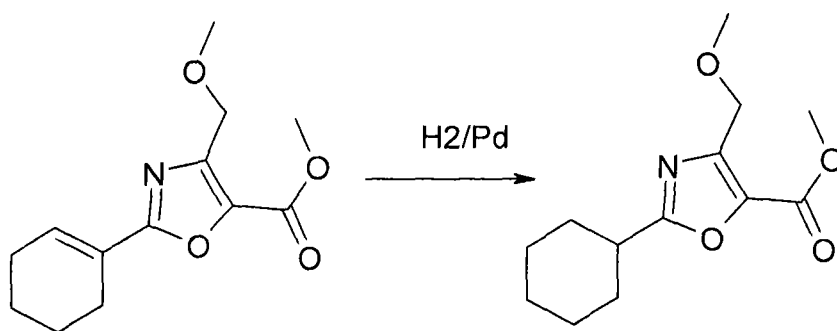


将 14.7 g 2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯溶于 150 ml 甲

醇。加入 6.03 g 甲醇钠, 将反应混合物在 65°C 下搅拌一小时。冷却反应混合物, 加入乙酸酸化(pH ~6)。在真空中除去溶剂。将残余物溶于 250 ml 乙酸乙酯, 用 80 ml 水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 然后在真空中除去溶剂。将残余物用反相 HPLC 纯化, 得到 5.30 g 2-环己-1-烯基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯, 为油状物。

C₁₃H₁₇NO₄ (251.28), MS(ESI): 252.2 (M+H⁺), R_f (正庚烷: 乙酸乙酯=4:1) = 0.14。

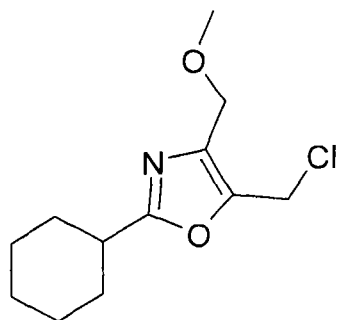
2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯



将 5.30 g 2-环己-1-烯基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯溶于 40 ml 甲醇。加入 500 mg 披钨碳(10%), 将反应混合物在氢气氛下搅拌过夜。通过硅藻土垫滤出催化剂, 在真空中蒸发滤液, 得到 4.70 g 2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯, 为油状物。

C₁₃H₁₉NO₄ (253.30), MS(ESI): 254.3 (M+H⁺).

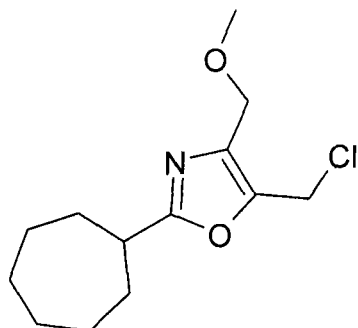
5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法, 从 2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-甲酸甲基酯得到 5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑。

C₁₂H₁₈ClNO₂ (243.74), MS(ESI): 245.2 (M+H⁺), R_f(正庚烷:乙酸乙酯 = 1:1) = 0.69.

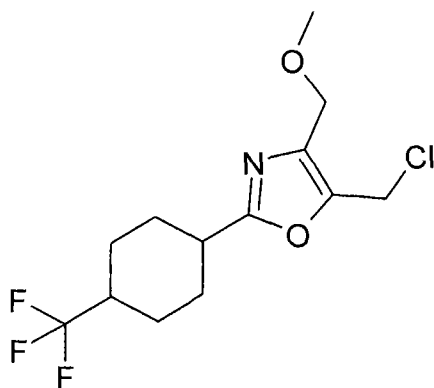
5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噁唑



按照针对 5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑所述的方法, 从 2-环庚基-4-甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯(按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法从可商购获得的环庚烷甲酸和 2-氯乙酰乙酸乙酯衍生得到)得到 5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噁唑。

C₁₃H₂₀ClNO₂ (257.76), MS(ESI): 258.2 (M+H⁺).

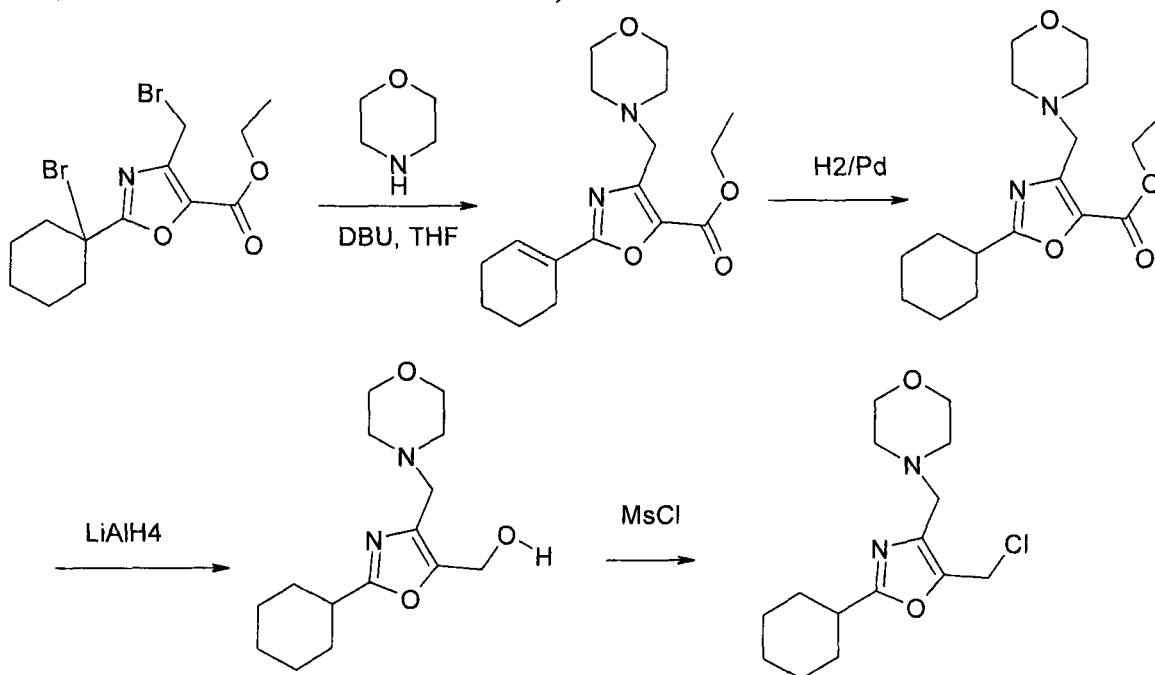
顺式/反式-5-氯甲基-4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑



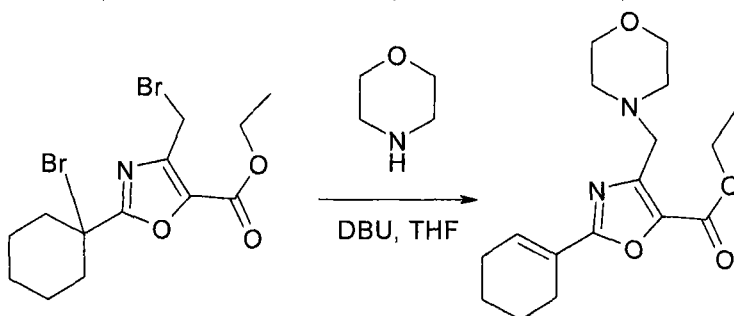
按照针对 5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑所述的方法, 从顺式/反式-4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-甲酸乙基酯(按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法从可商购获得的 4-三氟甲基-环己烷甲酸和 2-氯乙酰乙酸乙酯衍生得到)得到顺式与反式 5-氯甲基-4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑的混合物。

C₁₃H₁₇ClF₃NO₂ (311.73), MS(ESI): 312.1 (M+H⁺).

4-(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-吗啉



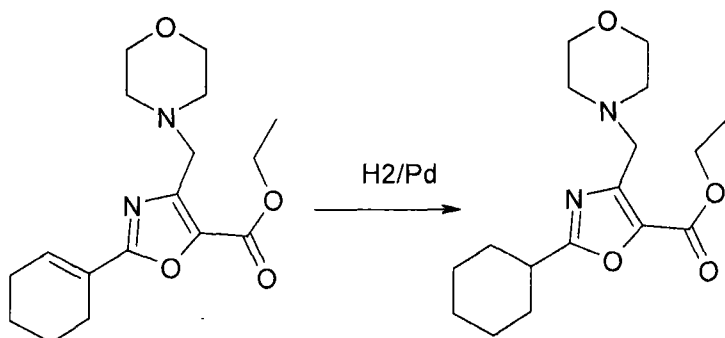
2-环己-1-烯基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯



将 1.25 g 2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯溶于 15 ml 四氢呋喃。加入 1.38 ml 吗啉和 0.5 ml DBU，将反应混合物在 65°C 下搅拌三小时。在真空中除去溶剂，将所得粗物质用反相 HPLC 纯化。将冻干物溶于乙酸乙酯，用饱和 NaHCO₃ 和 2N NaOH 溶液洗涤，将有机层用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂，得到 580 mg 2-环己-1-烯基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯，为油状物。

C₁₇H₂₄N₂O₄ (320.39), MS(ESI): 321.2 (M+H⁺)。

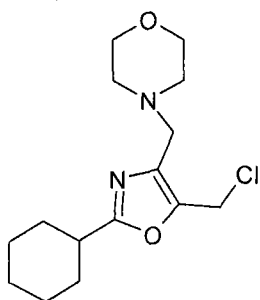
2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯



将 580 mg 2-环己-1-烯基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯溶于 15 ml 甲醇。加入 50 mg 披钨碳(10%)，将反应混合物在氢气氛下搅拌一小时。通过硅藻土垫滤出催化剂，在真空中蒸发滤液，得到 570 mg 2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯，为油状物。

C₁₇H₂₆N₂O₄ (322.41), MS(ESI): 323.3 (M+H⁺).

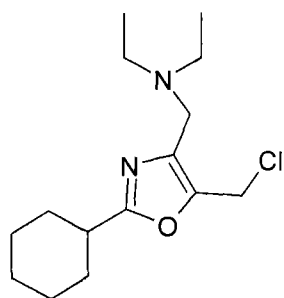
4-(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-吗啉



按照针对 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑所述的方法从 2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-甲酸乙基酯得到 4-(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-吗啉。

C₁₅H₂₃ClN₂O₂ (298.82), MS(ESI): 299.2 (M+H⁺).

(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-二乙基-胺



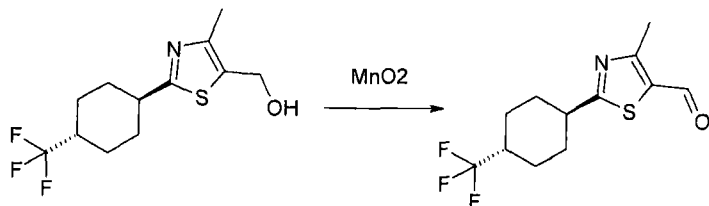
按照针对 4-(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-吗啉和 5-氯甲基-4-甲

基-2-(1-甲基-环己基)-噻唑所述的方法, 从 2-(1-溴-环己基)-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙基酯和二乙胺得到(5-氯甲基-2-环己基-噻唑-4-基甲基)-二乙基-胺。

C₁₅H₂₅ClN₂O (284.83), MS(ESI): 285.2 (M+H⁺).

按照方法 F 的构件合成:

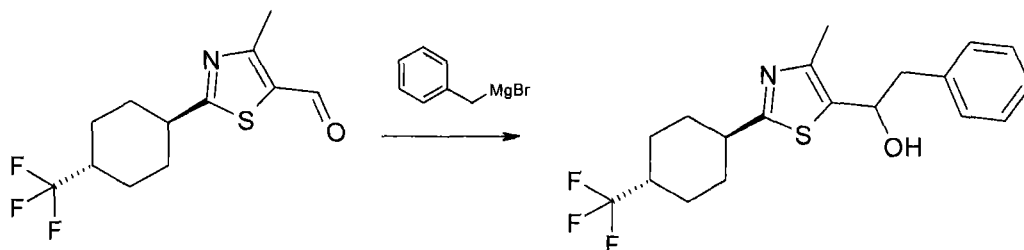
4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛



将 1.0 g [4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇溶于 30 ml 二氯甲烷。加入 4.29 g 二氧化锰(IV), 将所得混合物在回流下加热四小时。冷却反应混合物, 通过硅藻土垫过滤。蒸发滤液, 得到 600 mg 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛, 为黄色油状物。

C₁₂H₁₄F₃NOS (277.31), MS(ESI): 278.1(M+H⁺).

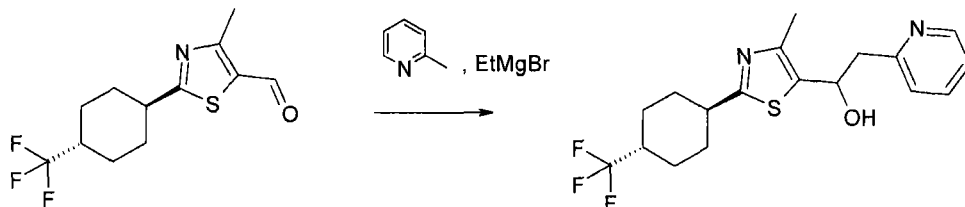
1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇



在氩清洗的烧瓶中放置 107 mg 镁。加入少量碘晶体。十分钟后加入 20 ml 乙醚。加入 0.1 ml 苄基溴。当反应开始时, 碘的褐色消失。然后加入 680 mg 苄基溴。升高反应温度至 35°C。当反应温度降至室温时, 搅拌另外三十分钟。然后加入溶解在 10 ml 乙醚中的 600 mg 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛, 在室温下搅拌十五分钟。然后将反应混合物在冰浴中冷却, 加入 20 ml 水淬灭。将混合物用每份 50 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥。在真空中蒸发溶剂, 得到 1.10 g 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇, 为黄色油状物。

C₁₉H₂₂F₃NOS (369.45), MS(ESI): 370.2 (M+H⁺), R_f(正庚烷:乙酸乙酯= 2.1) = 0.18.

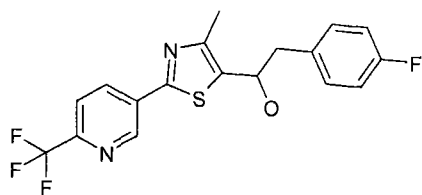
1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇



将 4.3 ml 1M 乙基溴化镁溶液加入到 0.43 ml 2-甲基吡啶在 40 ml 二丁醚中的溶液中。将反应混合物在 140°C 下搅拌四十分钟。然后向反应混合物中通入氩气流鼓泡十分钟。将混合物冷却至 70°C。加入溶解在 50 ml 四氢呋喃中的 1.0 g 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛，在室温下搅拌三十分钟。将反应混合物倒在冰上，用每份 80 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层，用 MgSO₄ 干燥。在真空中蒸发溶剂。将所得残余物在硅胶上纯化，洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯= 40:1 => 1:10，得到 580 mg 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇，为黄色油状物。

C₁₈H₂₁F₃N₂OS (370.44), MS(ESI): 371.2 (M+H⁺), R_f(正庚烷:乙酸乙酯= 1.1) = 0.06.

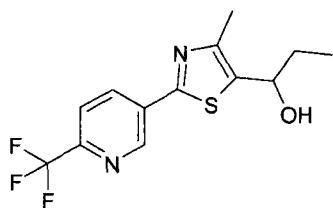
2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇



按照针对 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述的方法，从 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(按照针对 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛所述的方法从[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇衍生得到)和 4-氟苄基溴化镁得到 2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇。

C₁₈H₁₄F₄N₂OS (382.38), MS(ESI): 383.1 (M+H⁺).

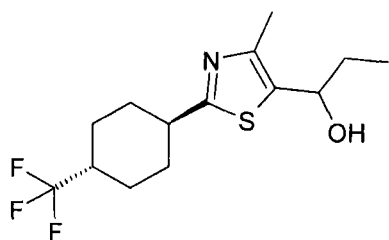
1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



按照针对 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述的方法, 从 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(按照针对 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛所述的方法从[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇衍生得到)和乙基溴化镁得到 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ (302.32), MS(ESI): 303.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

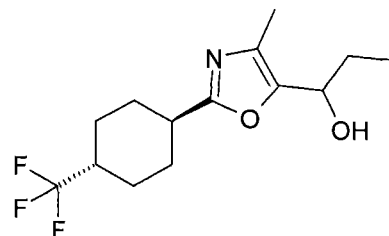
1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



按照针对 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述的方法, 从 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛和乙基溴化镁得到 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NOS}$ (307.38), MS(ESI): 308 ($\text{M}+\text{H}^+$).

1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇



按照针对 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇所述的方法, 从 4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-甲醛(按照针对 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛所述的方法从[4-甲基

-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇衍生得到)和乙基溴化镁得到 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C₁₄H₂₀F₃NO₂ (291.32), MS(ESI): 292.2 (M+H⁺).

按照方法 G 的构件合成:

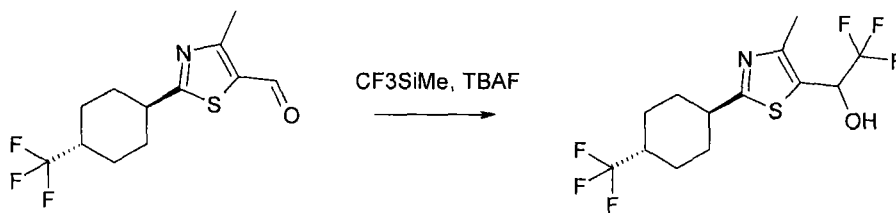
2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇



向冰冷却的 2.0 g 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(按照针对 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛所述的方法从[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇衍生得到)与 1.09 ml (三氟甲基)三甲基硅烷在 10 ml 四氢呋喃中的溶液中加入 100 mg 四丁基氟化铵。将反应混合物在室温下搅拌三十分钟。然后加入 20 ml 2N HCl, 将混合物在室温下搅拌三十分钟。将混合物用每份 50 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥。在真空中蒸发溶剂, 得到 1.5 g 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇, 为固体。

C₁₂H₈F₆N₂OS (342.26), MS(ESI): 343.1 (M+H⁺).

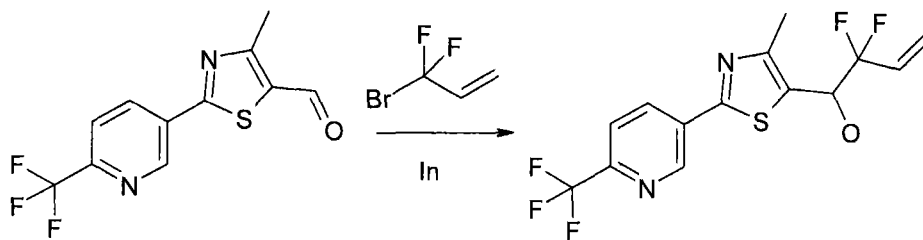
2,2,2-三氟-1-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇



按照针对 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇所述的方法, 从 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛和(三氟甲基)三甲基硅烷得到 2,2,2-三氟-1-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇。

C₁₃H₁₅F₆NOS (347.33), MS(ESI): 348.1 (M+H⁺).

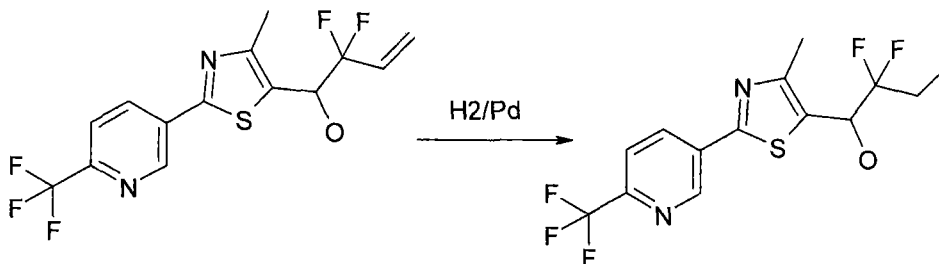
2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇



向 5.0 g 4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲醛(按照针对 4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-甲醛所述的方法从[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇衍生得到)与 4.33 g 3-溴-3,3-二氟丙烯在 25 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 2.11 g 碘,将所得混悬液在超声波浴中搅拌三小时。然后加入 20 ml 1N HCl,将混合物在室温下搅拌三十分钟。将混合物用每份 50 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层,用 MgSO_4 干燥。在真空中蒸发溶剂。将所得残余物用反相 HPLC 纯化,得到 4.67 g 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇,为无色冻干物。

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{OS}$ (350.31), MS(ESI): 351.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇

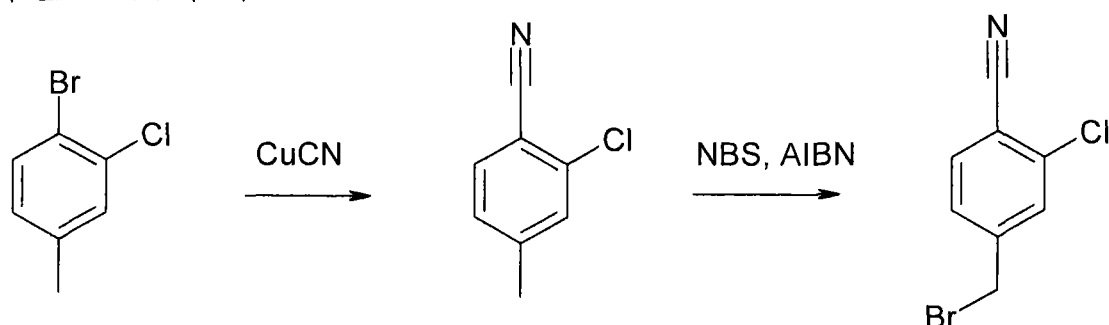


将 500 mg 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁-3-烯-1-醇溶于 50 ml 乙酸乙酯。加入 50 mg 披钯碳(5%),将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌。三小时后,滤出催化剂,在真空中蒸发滤液,得到 490 mg 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇,为白色固体。

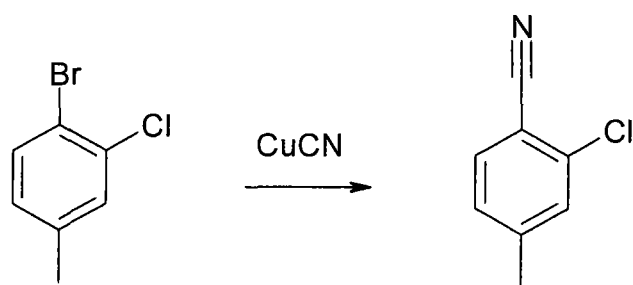
$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{OS}$ (352.33), MS(ESI): 353.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

按照方法 H 的构件合成:

4-溴甲基-2-氯-苄腈



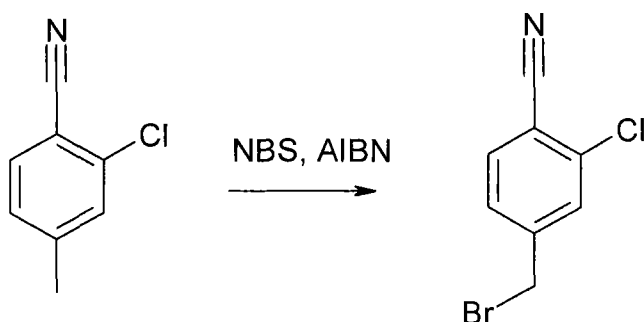
2-氯-4-甲基-苄腈



将 25.0 g 4-溴-3-氯甲苯和 21.8 g 氰化铜(I)溶于 200 ml 二甲基甲酰胺, 在 150°C 下搅拌三小时。冷却反应混合物, 加入 300 ml 乙酸乙酯稀释, 用每份 150 ml 的饱和 NH_4Cl 溶液萃取三次。滤出沉淀, 滤液用 MgSO_4 干燥, 然后在真空中浓缩, 得到 17.3 g 2-氯-4-甲基-苄腈。该物质不经纯化即用于下一步。

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}$ (151.60)。

4-溴甲基-2-氯-苄腈

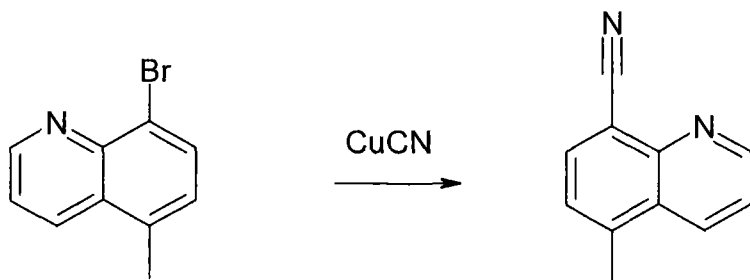


将 17.3 g 2-氯-4-甲基-苄腈溶于 50 ml 四氯甲烷, 加热至回流。历经一小时分五份加入 24.3 g N-溴琥珀酰亚胺与 7.48 g 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)的混合物。将反应混合物在回流下加热另外三小时。冷却反应混合物, 然

后通过硅藻土垫过滤。将滤液用 100 ml 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 在真空中除去溶剂。将所得残余物溶于 200 ml 四氢呋喃, 在冰浴中冷却至 0°C 。加入 88.0 ml 亚磷酸二乙酯, 然后加入 117.0 ml N,N -二异丙基乙基胺。除去冷却浴, 将反应混合物在室温下搅拌四小时。将反应混合物倒在 400 ml 50% NaHCO_3 溶液中, 用 400 ml 乙醚萃取。分离有机层, 用 200 ml 50% NaHCO_3 溶液和 200 ml 水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物在硅胶上纯化, 洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯 = 19:1, 得到 13.0 g 4-溴甲基-2-氯-苄腈, 为固体。

$\text{C}_8\text{H}_5\text{BrClN}$ (230.49), Rf (正庚烷:乙酸乙酯 = 4:1) = 0.31。

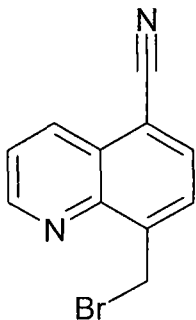
8-甲基-喹啉-5-甲腈



将 4.0 g 8-溴-5-甲基-喹啉和 1.69 g 氰化铜(I)溶于 16 ml 二甲基甲酰胺, 在微波照射下于 200°C 搅拌三十分钟。冷却反应混合物, 倒在 50 ml 2N HCl 中, 用 100 ml 乙酸乙酯萃取。将有机层用 50 ml 2N HCl 和 30 ml 盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物在硅胶上纯化, 洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯 = 2:1, 得到 3.0 g 8-甲基-喹啉-5-甲腈。

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2$ (168.20), Rf (正庚烷:乙酸乙酯 = 4:1) = 0.20。

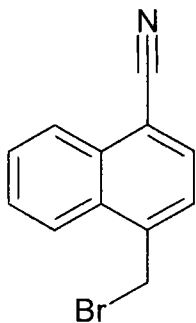
8-溴甲基-喹啉-5-甲腈



按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从 8-甲基-喹啉-5-甲腈得到 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈。

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_2$ (247.10), $R_f(\text{正庚烷:乙酸乙酯} = 4:1) = 0.24$ 。

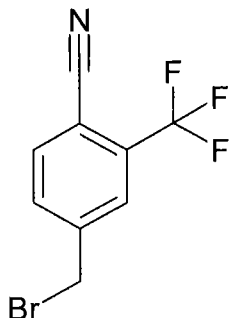
4-溴甲基-萘-1-甲腈



按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从可商购获得的 1-氰基-4-甲基萘得到 4-溴甲基-萘-1-甲腈。

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrN}$ (246.11), $R_f(\text{正庚烷:乙酸乙酯} = 4:1) = 0.38$ 。

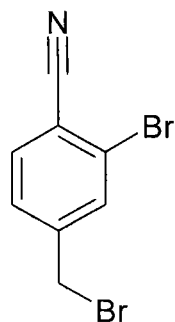
4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈



按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从可商购获得的 4-甲基-2-(三氟甲基)-苄腈得到 4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈。

$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrF}_3\text{N}$ (264.05), $R_f(\text{正庚烷:乙酸乙酯} = 4:1) = 0.25$ 。

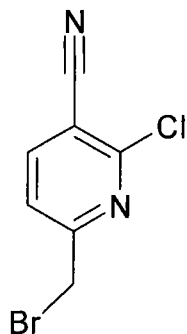
2-溴-4-溴甲基-苄腈



按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从可商购获得的 2-溴-4-甲基-苄腈得到 2-溴-4-溴甲基-苄腈。

$C_8H_5Br_2N$ (274.94), R_f (正庚烷:乙酸乙酯= 4:1) = 0.30。

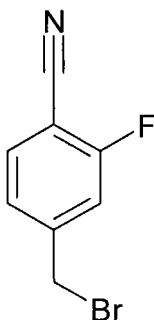
6-溴甲基-2-氯-烟腈(nicotinonitrile)



按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从可商购获得的 2-氯-6-甲基-烟腈得到 6-溴甲基-2-氯-烟腈。

$C_7H_4BrClN_2$ (231.48), R_f (正庚烷:乙酸乙酯= 1:1) = 0.48。

4-溴甲基-2-氟-苄腈

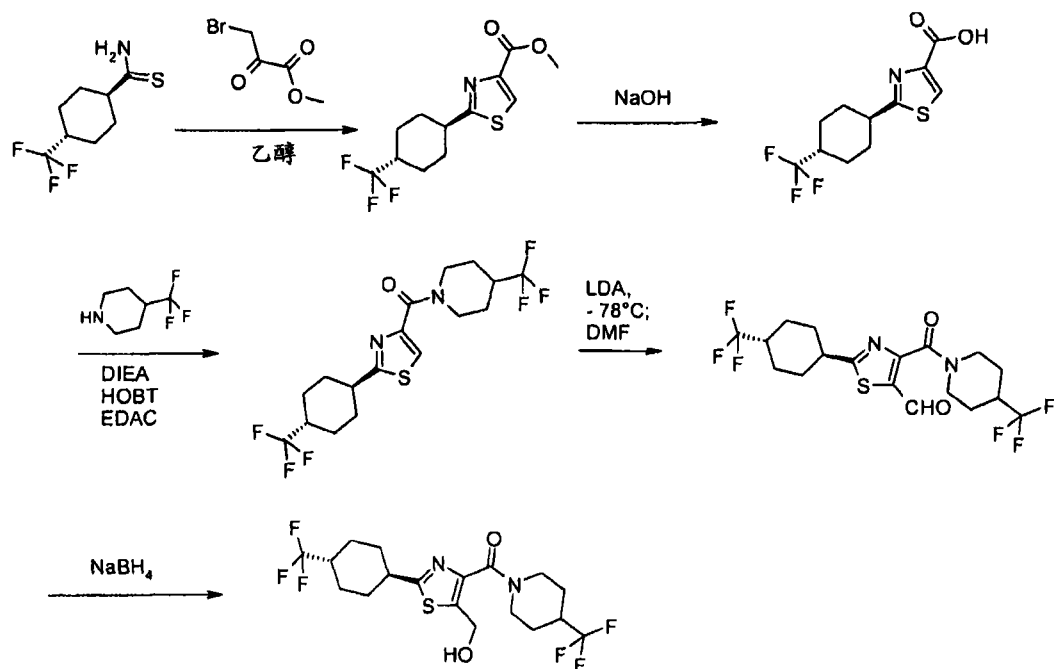


按照针对 4-溴甲基-2-氯-苄腈所述的方法, 从可商购获得的 2-氟-4-甲基-苄腈得到 4-溴甲基-2-氟-苄腈。

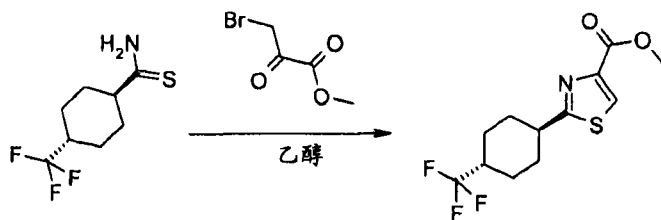
C_8H_5BrFN (214.04), R_f (正庚烷:乙酸乙酯= 4:1) = 0.25。

按照方法 K 的构件合成:

[5-羟甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮



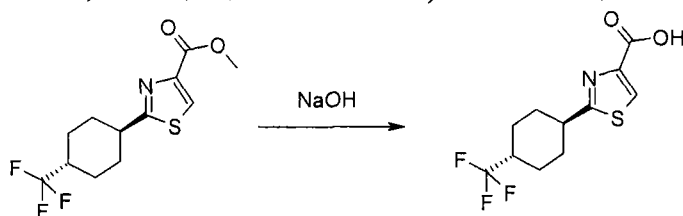
2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯



向 5.2 g 反式-1,4-三氟甲基-环己烷硫代甲酸酰胺在 80 mL 乙醇中的溶液中滴加 3.4 mL 溴丙酮酸甲酯。将所得混合物在室温下搅拌过夜，在减压下浓缩，然后加入 100 mL 乙酸乙酯。将所得混悬液在 0°C 下搅拌 45 分钟，过滤固体，用庚烷和二异丙醚洗涤，得到 5.7 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯，为白色固体。

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (293.31), MS(ESI): 294 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸

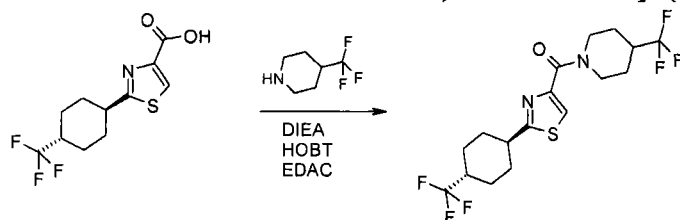


在 0°C 下，向 6.2 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸甲基酯在 70 mL 乙醇中的溶液中加入 32 mL 1M 氢氧化钠水溶液。将所得混合物搅拌 1 小时，使温度升至室温。加入另外 5 mL 1M 氢氧化钠水溶液，将混

合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 150 mL 水，将反应混合物用 20 mL 乙酸乙酯萃取。将水层用饱和 KHSO_4 水溶液酸化，用乙酸乙酯萃取数次。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩，得到 4.6 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸，为米黄色固体。

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2\text{S}$ (279.28), MS(EI): 279 (M^+).

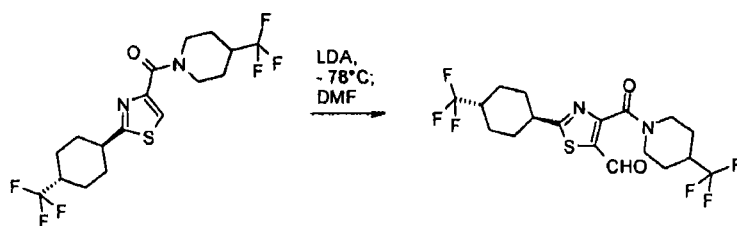
[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮



向 17.8 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸在 700 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 12.1 g 4-三氟甲基哌啶盐酸盐、33 mL N,N -二异丙基乙基胺、16 g 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 1.3 g 1-羟基苯并三唑。将所得混合物在室温下搅拌 7 小时。在减压下浓缩反应体积至一半，将混合物倒在水上，用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，得到 22 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸，为白色固体。

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_\text{S}$ (414.42), MS(ESI): 415 ($\text{M}+\text{H}^+$).

2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛

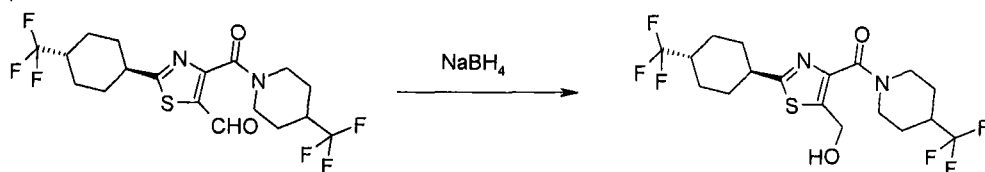


在 -78°C 下，向 22 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-甲酸在 300 mL 四氢呋喃中的溶液中滴加 47.8 mL 2M 二异丙基氨基锂在四氢呋喃/庚烷中的溶液。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 5 分钟，加入 11.7 mL 无水二甲基甲酰胺。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 15 分钟。加入 5 mL 乙酸乙酯和 2 mL 水，使温度升至室温。将反应混合物倒在水上，用乙酸乙酯萃取。

合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，得到 16.8 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛，为白色固体。

C₁₈H₂₀F₆N₂O₂S (442.43), MS(ESI): 443 (M+H⁺).

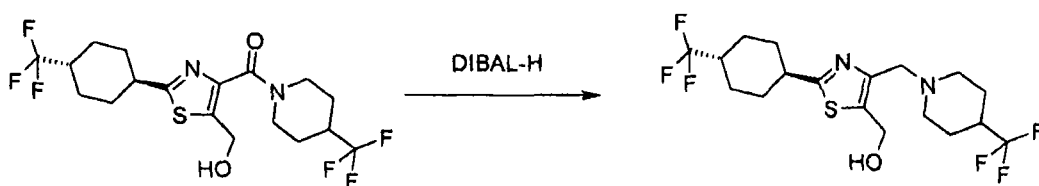
[5-羟甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮



在 0°C 下，向 5 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-甲醛在 90 mL 甲醇中的溶液中加入 427 mg 硼氢化钠。将所得混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟，加入乙酸乙酯/水。将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩，得到 5 g [5-羟甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮，为无色胶状物。

C₁₈H₂₂F₆N₂O₂S (444.41), MS(ESI): 445.0 (M+H⁺).

[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇

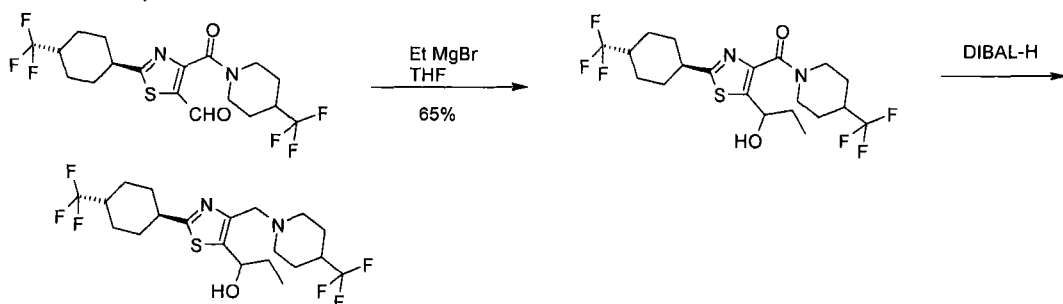


在室温下，向 5 g [5-羟甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮在 50 mL 四氢呋喃中的溶液中加入 10 mL 1M 二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入另外 11.5 mL 1M 二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液，将混合物在室温下搅拌 45 分钟。由于存在剩余的原料，加入另外 23 mL 1M 二异丁基氢化铝溶液，将混合物在室温下搅拌 1 小时。由于存在剩余的原料，加入另外

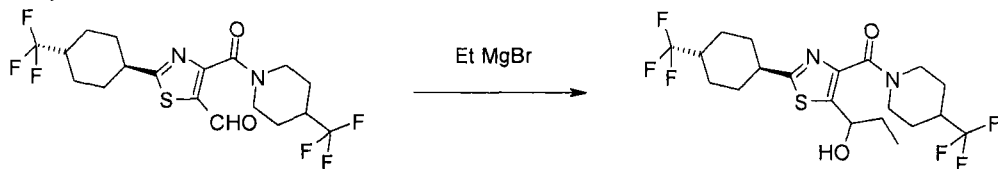
10 mL 1M 二异丁基氢化铝溶液，将混合物在室温下搅拌 30 分钟。在减压下部分地除去溶剂，将混合物倒在冷的 NaHSO_4 水溶液和二氯甲烷上。将反应混合物用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将残余物在二异丙醚/庚烷中研制，过滤，得到 1.75 g [2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇，为白色固体。

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (430.46), MS(ESI): 431.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇



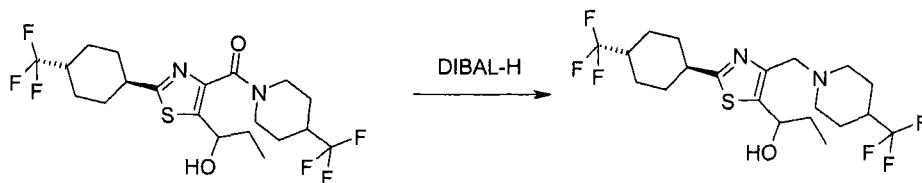
[5-(1-羟基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮



在 0°C 下，向 0.67 g 2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-噻唑-5-甲醛在 6 mL 四氢呋喃中的溶液加入 1.5 mL 1M 乙基溴化镁溶液。将所得混合物在 0°C 下搅拌 35 分钟。加入另外 0.5 mL 1M 乙基溴化镁溶液。在 0°C 下 10 分钟后，将反应混合物倒在乙酸乙酯/饱和氯化铵水溶液上，用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 99/乙酸乙酯 1 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，得到 0.5 g [5-(1-羟基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮，为无色胶状物。

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (472.50), MS(ESI): 473.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇

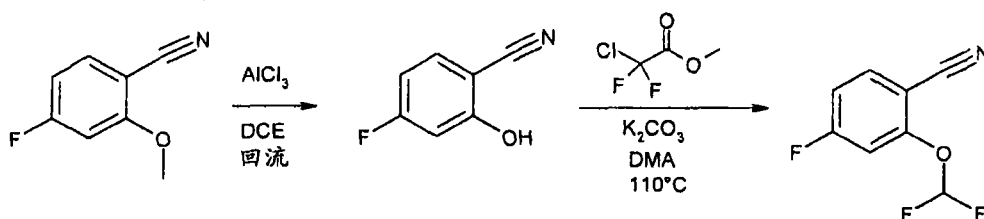


在室温下，向 5.9 g [5-(1-羟基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮在 60 mL 四氢呋喃中的溶液中加入 15 mL 1M 二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入另外 5 mL 1M 二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液，将混合物在室温下搅拌 1 小时。由于存在剩余的原料，加入另外 5 mL 1M 二异丁基氢化铝溶液，将混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物倒在 NaHSO₄ 水溶液和二氯甲烷上，用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 90/乙酸乙酯 10 至庚烷 50/乙酸乙酯 50)，得到 3.5 g 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇。

C₂₀H₂₈F₆N₂OS (458.51), MS(ESI): 459.1 (M+H⁺).

按照方法 L 的构件合成:

2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈



按照以前的出版物¹制备4-氟-2-甲氧基-苄腈:

向1 g 4-氟-2-甲氧基-苄腈在15 mL二氯乙烷中的溶液中加入1.1 g三氯化铝。使所得混合物回流1天，然后缓慢倒入水中，用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液用10%氢氧化钠水溶液洗涤两次。合并碱性层，用乙酸乙酯洗涤两次，用浓盐酸水溶液酸化，用乙酸乙酯萃取三次。合并有机萃取液，用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩，得到0.78 g 4-氟-2-

¹ JP9143139

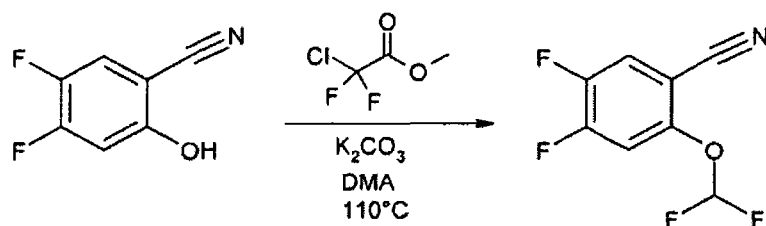
羟基-苄腈，为白色固体。

C₇H₄FNO (137.11), MS(ESI): 138.17 (M+H⁺).

向 4.6 g 4-氟-2-羟基-苄腈在 15 mL 无水二甲基乙酰胺中的溶液中加入 6.8 g 氯二氟乙酸甲酯和 6.5 g 碳酸钾。通过向所得混合物中用氩气鼓泡而将其脱气，加热至 110°C 达 2h，然后加入另外 6.5 g 氯二氟乙酸甲酯和 6.5 g 碳酸钾。将所得混合物加热至 110°C 达另外一小时，然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯吸收，用 1M 氢氧化钠水溶液、水和盐水洗涤两次，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，得到 4.78 g 2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈，为微黄色液体。

C₈H₄F₃NO (187.12), MS(ESI): 188.0 (M+H⁺).

2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苄腈



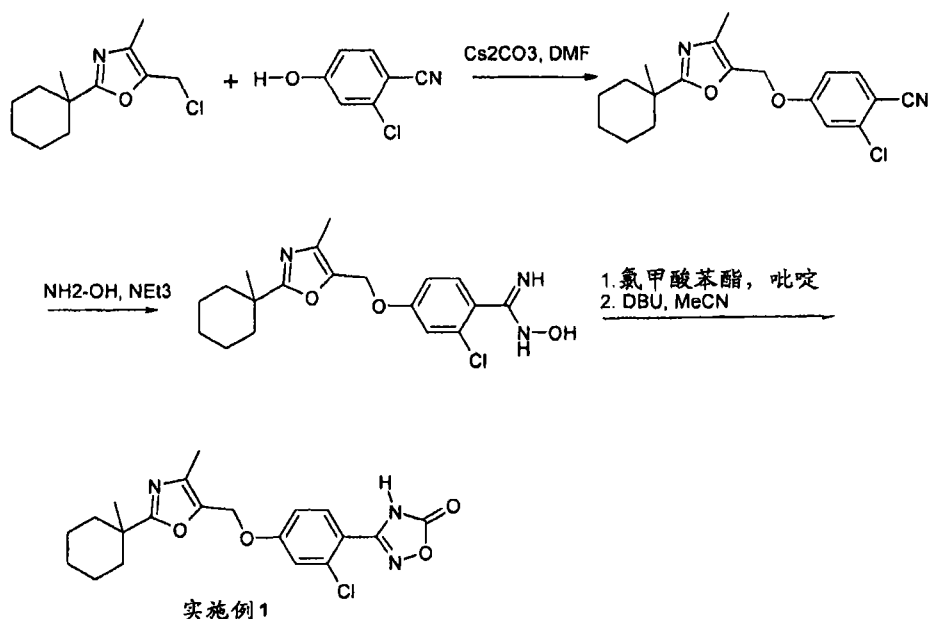
向 1 g 可商购获得的 4,5-二氟-2-羟基-苄腈在 5 mL 无水二甲基乙酰胺中的溶液中加入 1.3 g 氯二氟乙酸甲酯和 1.28 g 碳酸钾。通过向所得混合物中用氩气鼓泡而将其脱气，加热至 110°C 达 1.5h，然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯吸收，用 1M 氢氧化钠水溶液、水和盐水洗涤两次，用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 80/乙酸乙酯 20)，得到 0.42 g 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苄腈，为微黄色液体。

C₈H₃F₄NO (205.11), MS(EI): 205 (M⁺).

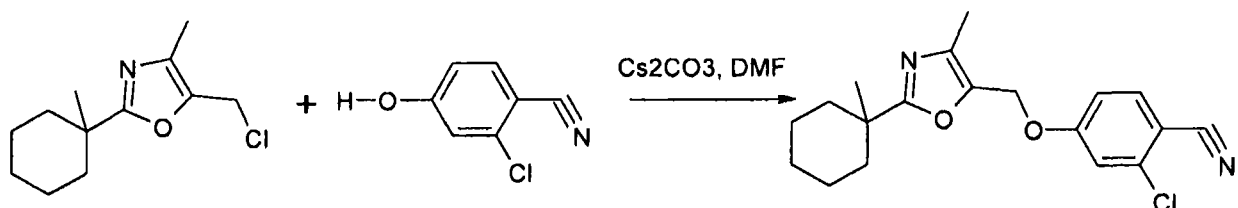
按照方法 A 制备下列实施例：

实施例 1

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



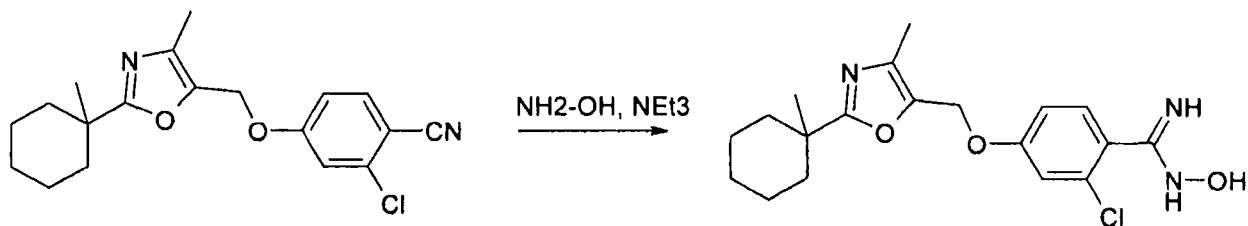
2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄腈



向 1.70 g 2-氯-4-羟基-苄腈在 25 ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 1.68 g 5-氯甲基-4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑和 4.80 g 碳酸铯。将混合物在室温下搅拌过夜。然后加入 100 mL 乙酸乙酯，将混合物用 40 mL 水和盐水洗涤，然后用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂。将所得粗物质用反相 HPLC 纯化，得到 1.24 g 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄腈，为无定形冻干物。

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (344.84), MS(ESI): 345.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

2-氯-N-羟基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄腈

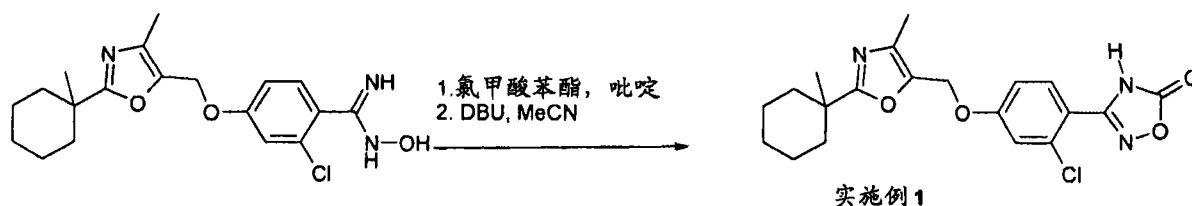


将 1.24 g 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄腈溶于 20 mL 四氢呋喃与 20 mL 甲醇的混合物。加入 5.0 g 盐酸羟胺，然后加入

10.0 ml 三乙胺。将反应混合物在 65°C 下搅拌过夜。在真空中除去溶剂，将所得残余物倒入水中，用乙酸乙酯萃取五次。合并有机萃取液，用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，在真空中蒸发溶剂，得到 1.39 g 2-氯-N-羟基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄肼，为油状物。

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ (377.87), MS(ESI): 378.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

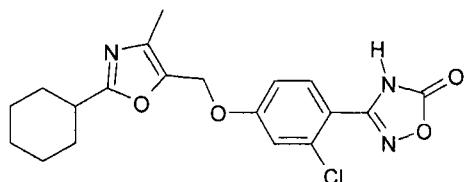


将 1.39 g 2-氯-N-羟基-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄肼溶于 10 ml 二氯甲烷。加入 0.36 ml 吡啶和 0.56 ml 氯甲酸苄酯，将混合物在室温下搅拌十分钟。向混合物中加入 30 ml 乙腈稀释，加入 2.75 ml 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯。将混合物在室温下搅拌 10 分钟。在真空中蒸发混合物，将所得粗物质用反相 HPLC 纯化，得到 950 mg 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苄基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮，为无定形冻干物。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (403.87), MS(ESI): 404.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 2

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苄基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



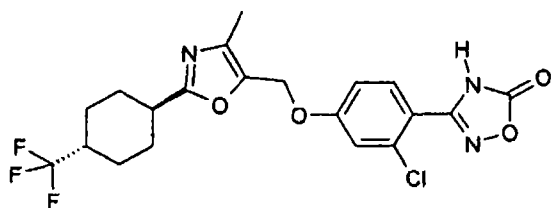
按照实施例 1 中所述的方法，从 5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄肼得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苄基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4$ (389.84), MS (ESI): 390.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

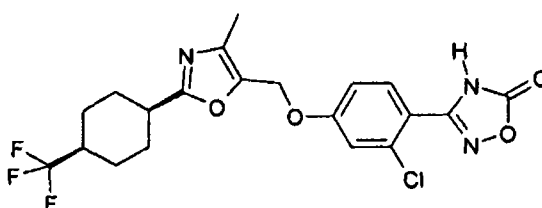
实施例 3a

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3a 和

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(顺式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3b



实施例 3a

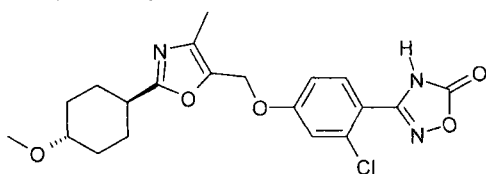


实施例 3b

按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-4-甲基-2-(顺式/反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑得到顺式与反式 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的混合物。通过手性相色谱 (Chiralpak AD-H/45) 分离出非立体异构体, 洗脱剂为正庚烷:乙醇:甲醇=10:1:1+0.1%三氟乙酸, 得到 3-{2-氯-4-[反式-1,4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3a [C₂₀H₁₉ClF₃N₃O₄ (457.84), MS (ESI): 458.1 (M+H⁺), Rt = 48.4 min] 和 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(顺式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 3b [C₂₀H₁₉ClF₃N₃O₄ (457.84), MS (ESI): 458.1 (M+H⁺), Rt = 8.6 min]。

实施例 4

3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

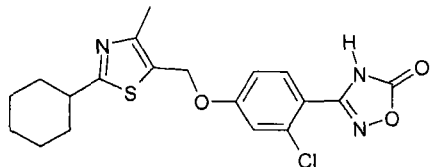


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-{2-氯-4-[2-(反式-1,4-甲氧基-环己基)-4-甲基-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₀H₂₂ClN₃O₅ (419.87), MS (ESI): 420.1 (M+H⁺).

实施例 5

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

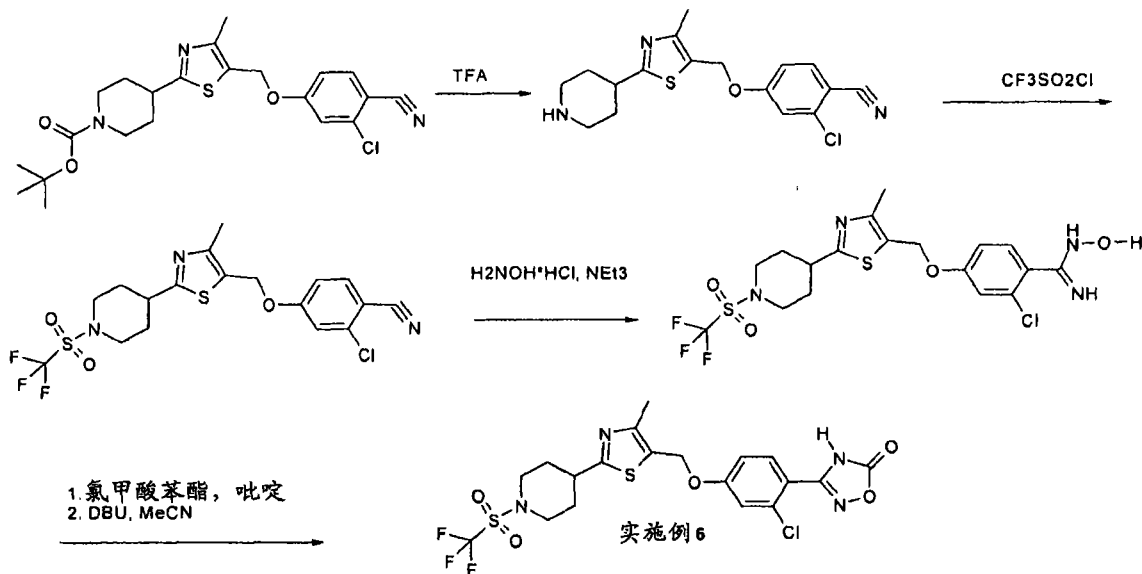


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-环己基-4-甲基-噻唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

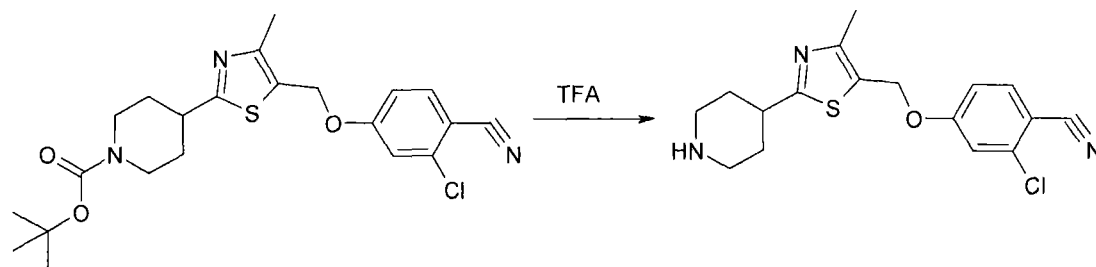
C₁₉H₂₀ClN₃O₃S (405.91), MS (ESI): 406.1 (M+H⁺).

实施例 6

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



2-氯-4-(4-甲基-2-哌啶-4-基-噻唑-5-基甲氧基)-苄腈

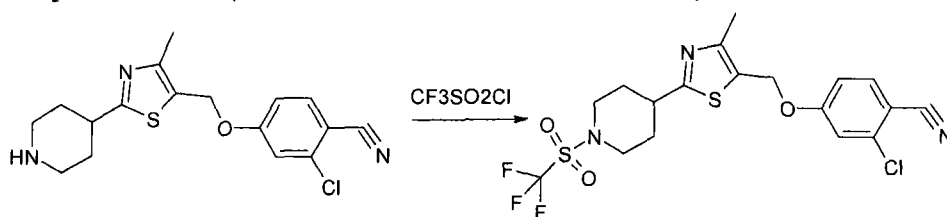


将 4.5 g 4-[5-(3-氯-4-氰基-苯氧基甲基)-4-甲基-噻唑-2-基]-哌啶-1-甲酸

叔丁基酯(按照实施例 1 中所述的方法从 4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈衍生得到)溶于 100 ml 二氯甲烷。加入 20 ml 三氟乙酸, 将反应混合物在室温下搅拌一小时。在真空中除去溶剂, 将残余物溶于 200 ml 乙酸乙酯, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤三次, 然后用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 3.5 g 2-氯-4-(4-甲基-2-哌啶-4-基-噻唑-5-基甲氧基)-苄腈, 为无色固体。

C₁₇H₁₈ClN₃OS (347.87), MS (ESI): 348.0 (M+H⁺).

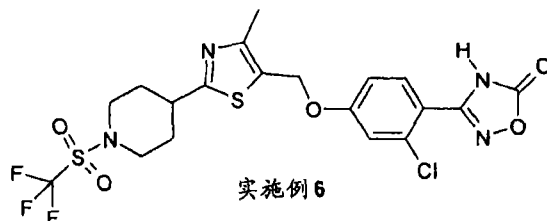
2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈



将 500 mg 2-氯-4-(4-甲基-2-哌啶-4-基-噻唑-5-基甲氧基)-苄腈溶于 20 ml 二氯甲烷。加入 0.25 ml N,N-二异丙基乙基胺和 50 mg 二甲氨基吡啶。然后向冰冷的反应混合物中加入 0.26 ml 三氟甲磺酰氯。除去冷却浴, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用 10 ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。将所得粗物质用反相 HPLC 纯化, 得到 350 mg 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈, 为无定形固体。

C₁₈H₁₇ClF₃N₃O₃S₂ (479.93), MS (ESI): 479.9 (M+H⁺).

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

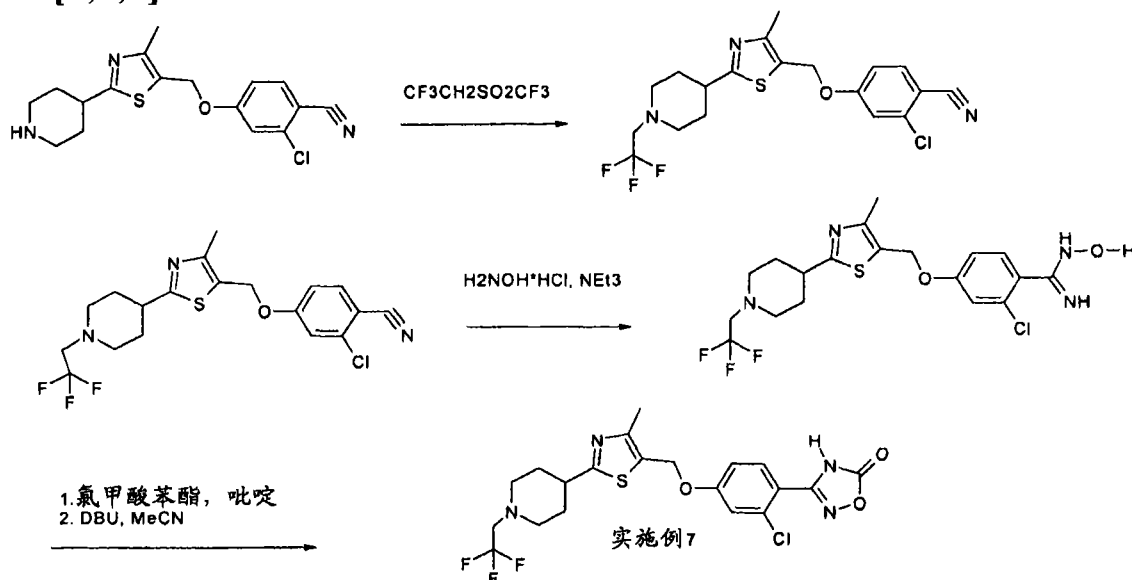


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈得到 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-三氟甲磺酰基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

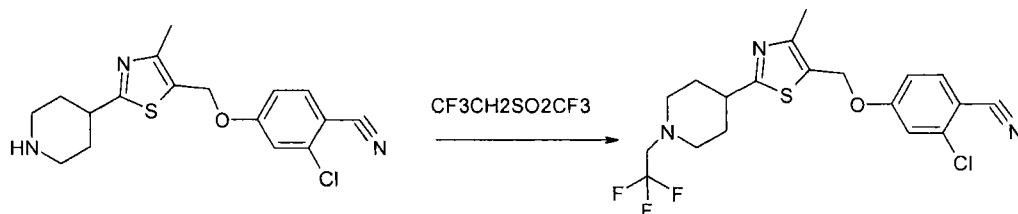
C₁₉H₁₈ClF₃N₄O₅S₂ (538.96), MS (ESI): 539.3 (M+H⁺).

实施例 7

3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



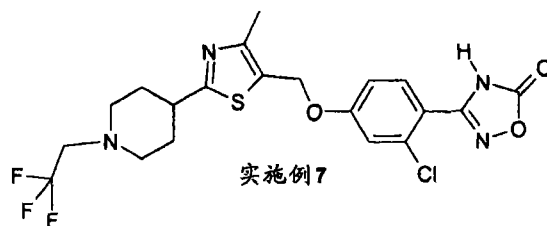
2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苄腈



将 710 mg 2-氯-4-(4-甲基-2-哌啶-4-基-噻唑-5-基甲氧基)-苄腈溶于 20 ml 四氢呋喃。加入 0.55 ml N,N-二异丙基乙基胺和 710 mg 三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯, 将反应混合物在回流下加热两小时。冷却反应混合物, 加入 100 ml 乙酸乙酯稀释, 用 20 ml 水和盐水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂, 得到 1.0 g 2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苄腈粗品。

C₁₉H₁₉ClF₃N₃OS (429.89), MS (ESI): 430.0 (M+H⁺).

3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

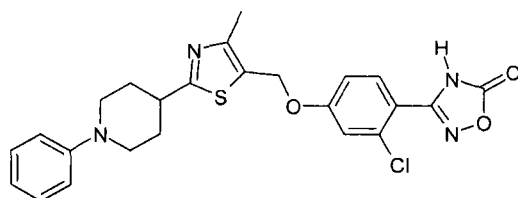


按照实施例1中所述的方法,从2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苄腈得到3-(2-氯-4-{4-甲基-2-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基]-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{20}ClF_3N_4O_3S$ (488.92), MS (ESI): 489.1 ($M+H^+$).

实施例8

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

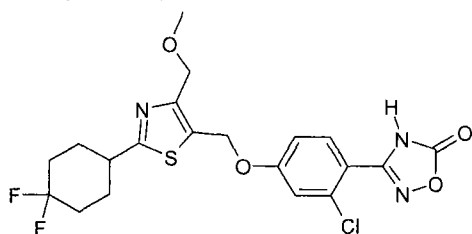


按照实施例1中所述的方法,从4-(5-氯甲基-4-甲基-噻唑-2-基)-1-苯基-哌啶和可商购获得的2-氯-4-羟基-苄腈得到3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-苯基-哌啶-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3S$ (482.99), MS (ESI): 483.4 ($M+H^+$).

实施例9

3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

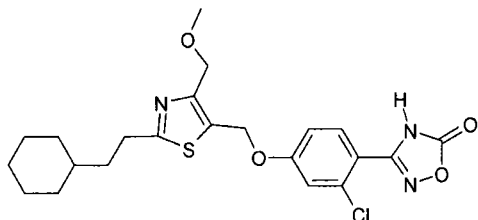


按照实施例1中所述的方法,从5-氯甲基-2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑和可商购获得的2-氯-4-羟基-苄腈得到3-{2-氯-4-[2-(4,4-二氟-环己基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{20}ClF_2N_3O_4S$ (471.91), MS (ESI): 472.4 ($M+H^+$).

实施例 10

3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

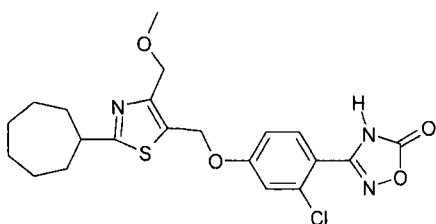


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (463.99), MS (ESI): 464.4 ($M+H^+$).

实施例 11

3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

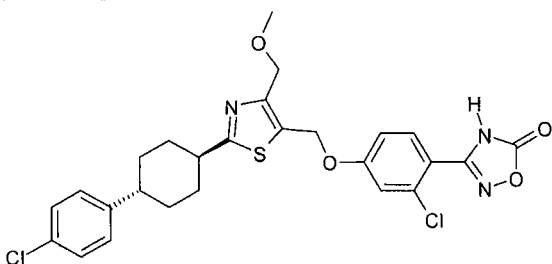


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ (449.96), MS (ESI): 450.5 ($M+H^+$).

实施例 12

反式-3-(2-氯-4-{2-[4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

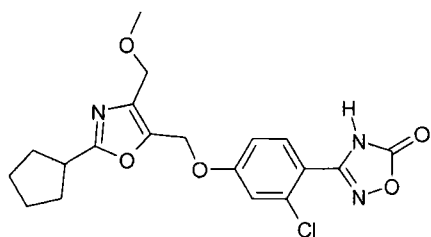


按照实施例 1 中所述的方法, 从反式-5-氯甲基-2-[4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到反式-3-(2-氯-4-{2-[4-(4-氯-苯基)-环己基]-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{26}H_{25}Cl_2N_3O_4S$ (546.48), MS (ESI): 546.4 ($M+H^+$).

实施例 13

3-[2-氯-4-(2-环戊基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

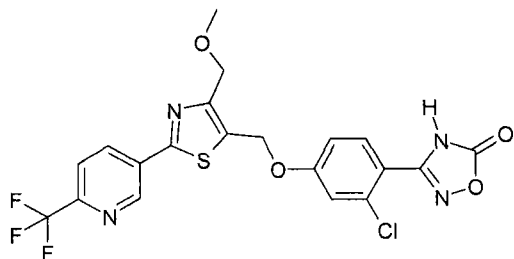


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-环戊基-4-甲氧基甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-[2-氯-4-(2-环戊基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{19}H_{20}ClN_3O_5$ (405.84), MS (ESI): 406.1 ($M+H^+$).

实施例 14

3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

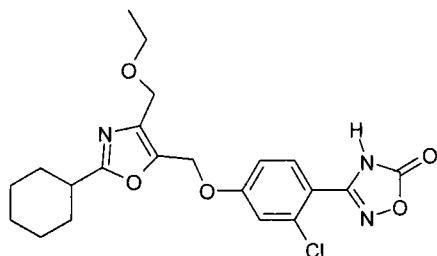


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-(5-氯甲基-4-甲氧基甲基-噁唑-2-基)-2-三氟甲基-吡啶和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{14}ClF_3N_4O_4S$ (498.87), MS (ESI): 499.3 ($M+H^+$).

实施例 15

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

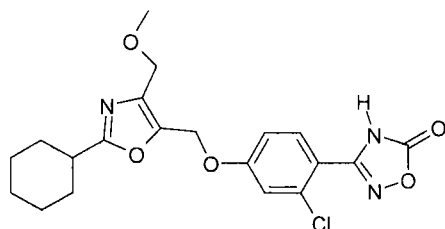


按照实施例 1 中所述的方法,从 5-氯甲基-2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苜蓿得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-乙氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{24}ClN_3O_5$ (433.90), MS (ESI): 434.2 ($M+H^+$).

实施例 16

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

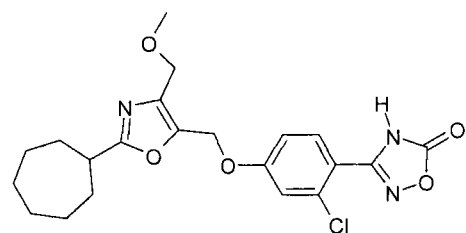


按照实施例 1 中所述的方法,从 5-氯甲基-2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苜蓿得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{22}ClN_3O_5$ (419.87), MS (ESI): 420.1 ($M+H^+$).

实施例 17

3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



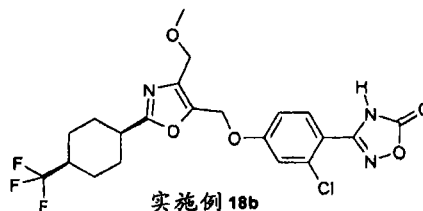
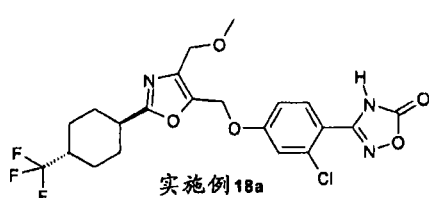
按照实施例1中所述的方法,从5-氯甲基-2-环庚基-4-甲氧基甲基-噁唑和可商购获得的2-氯-4-羟基-苄腈得到3-[2-氯-4-(2-环庚基-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{24}ClN_3O_5$ (433.90), MS (ESI): 434.1 ($M+H^+$).

实施例 18

反式-3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18a 和

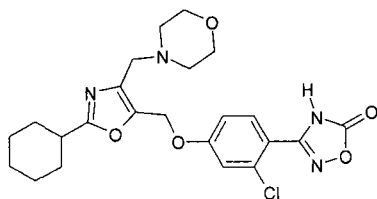
顺式-3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18b



按照实施例1中所述的方法,从顺式/反式-5-氯甲基-4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑得到顺式与反式3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮的混合物。通过手性相色谱 Chiralpak AD-H/45 分离非对映立体异构体,洗脱剂为正庚烷:甲醇:乙醇=10:1:1+0.1%三氟乙酸,得到反式-3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18a [$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_5$ (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), R_t = 24.5 min]和顺式-3-{2-氯-4-[4-甲氧基甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮 18b [$C_{21}H_{21}ClF_3N_3O_5$ (487.87), MS (ESI): 488.2 ($M+H^+$), R_t = 8.0 min]。

实施例 19

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

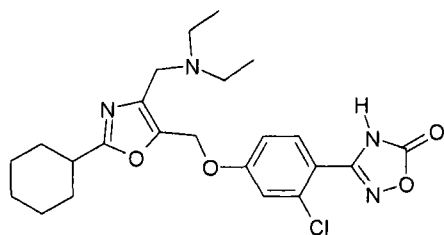


按照实施例 1 中所述的方法,从 4-(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-吗啉和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苕腈得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-吗啉-4-基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ (474.95), MS (ESI): 475.22 ($M+H^+$).

实施例 20

3-[2-氯-4-(2-环己基-4-二乙氨基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

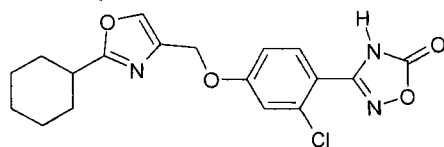


按照实施例 1 中所述的方法,从(5-氯甲基-2-环己基-噁唑-4-基甲基)-二乙基-胺和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苕腈得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-4-二乙氨基甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{29}ClN_4O_4$ (460.96), MS (ESI): 461.2 ($M+H^+$).

实施例 21

3-[2-氯-4-(2-环己基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



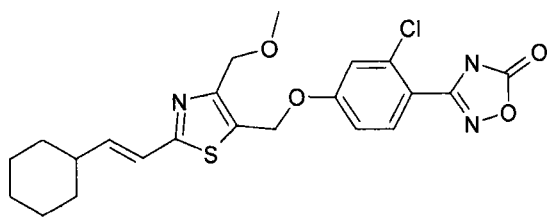
按照实施例 1 中所述的方法,从 2-环己基-4-碘甲基-噁唑²和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苕腈得到 3-[2-氯-4-(2-环己基-噁唑-4-基甲氧基)-苯基]-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{18}H_{18}ClN_3O_4$ (375.81), MS (ESI): 376.1 ($M+H^+$).

实施例 22

3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

² WO 2004075815

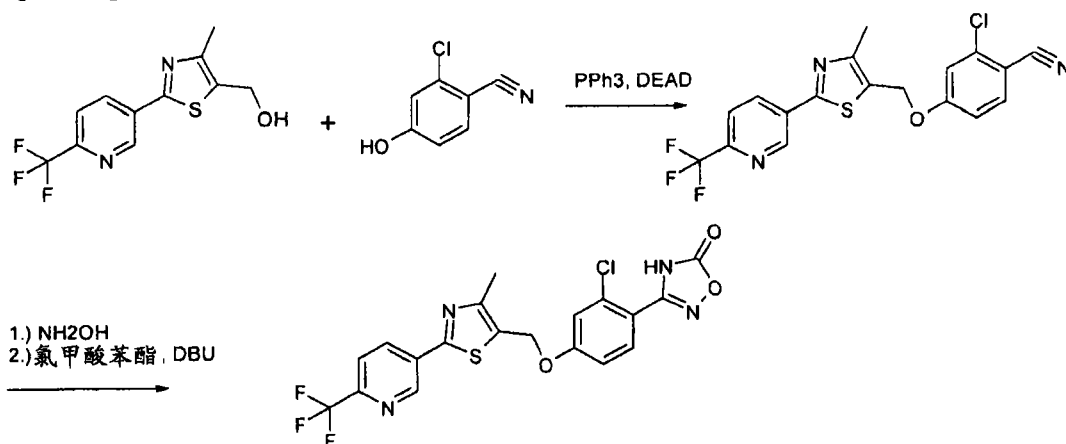


按照实施例 1 中所述的方法, 从 5-氯甲基-2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噻唑和可商购获得的 2-氯-4-羟基-苄腈得到 3-{2-氯-4-[2-(2-环己基-乙烯基)-4-甲氧基甲基-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

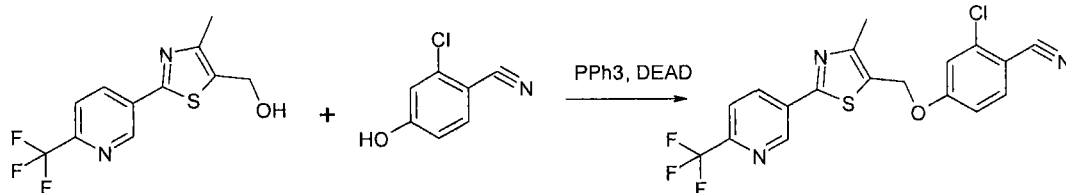
$C_{22}H_{24}ClN_3O_4S$ (461.97), MS (ESI): 462.1 ($M+H^+$).

实施例 23

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



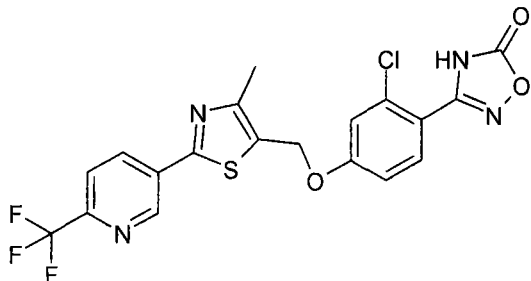
2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈



向冰冷冷却的 2.76 g [4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇、2.06 g 2-氯-4-羟基苄腈与 3.03 g 三苯膦在 30 ml 四氢呋喃中的溶液中加入 1.74 ml 偶氮二甲酸二乙酯。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入 0.56 ml 30% H_2O_2 , 向反应混合物中加入 200 ml 乙醚稀释。将有机层用 50 ml 1N NaOH 和 50 ml 水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物用反相 HPLC 纯化, 得到 2.02 g 2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈, 为冻干物。

C₁₈H₁₁ClF₃N₃OS (409.82), MS (ESI): 410.1 (M+H⁺).

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

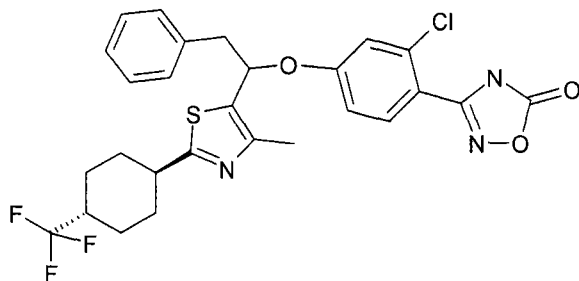


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈得到 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₁₉H₁₂ClF₃N₄O₃S (468.84), MS (ESI): 469.2 (M+H⁺).

实施例 24

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



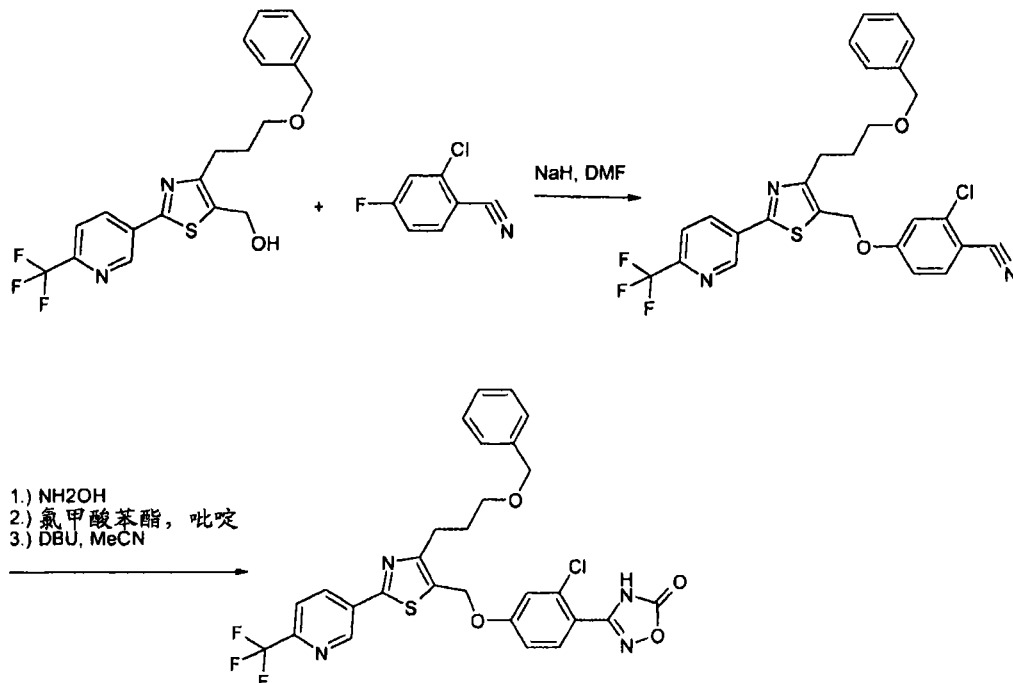
按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苄腈(按照实施例 23 中所述的方法从 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙醇和 2-氯-4-羟基苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-苯基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。用手性相色谱法(Chiralpak AD-H/39)将外消旋混合物分离为它的对映体, 洗脱剂为正庚烷: 丙醇: 乙醇= 8:1:1, Rt = 7.13 min 和 9.94 min。

C₂₇H₂₅ClF₃N₃O₃S (564.03), MS (ESI): 564.33 (M+H⁺).

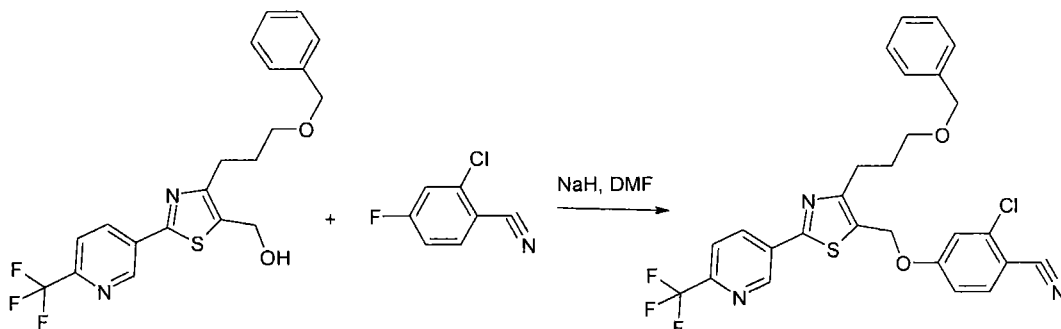
按照方法 D 制备下列实施例:

实施例 25

3-{4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苄基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



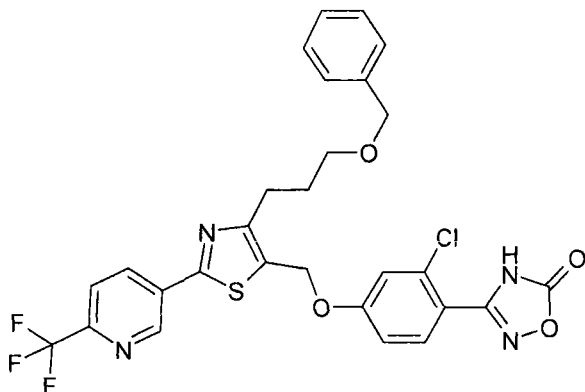
4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苄腈



将 1.44 g [4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-甲醇溶于 15 ml 二甲基甲酰胺。加入 231 mg 氢化钠(95%)，将反应混合物在室温下搅拌。三十分钟后，加入 549 mg 2-氯-4-氟苄腈，将反应混合物在室温下搅拌一小时。然后加入 20 ml 水淬灭反应，用每份 50 ml 的甲基叔丁基醚萃取三次。合并有机相，用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物用反相 HPLC 纯化，得到 641 mg 4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苄腈，为黄色冻干物。

C₂₇H₂₁ClF₃N₃O₂S (544.0), MS (ESI): 544.2 (M+H⁺), Rf(正庚烷:乙酸乙酯=1:1)=0.66。

3-{4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

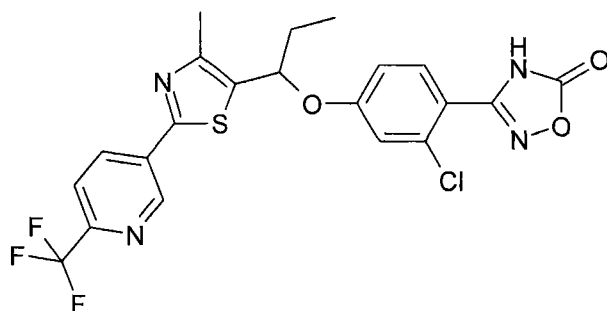


按照实施例 1 中所述的方法, 从 4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苄腈得到 3-{4-[4-(3-苄氧基-丙基)-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-氯-苯基}-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₈H₂₂ClF₃N₄O₄S (603.02), MS (ESI): 603.3 (M+H⁺).

实施例 26

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

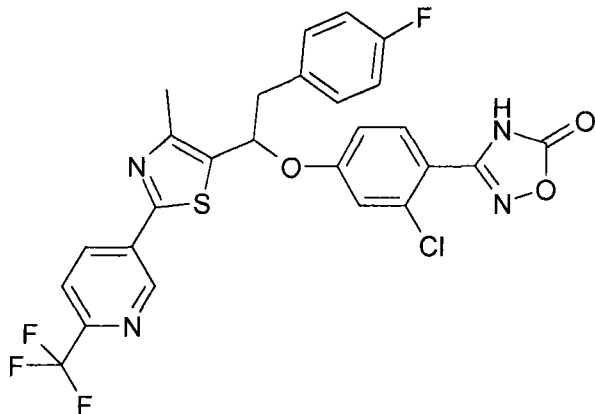


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苄腈(按照实施例 25 中所述的方法从 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-氯-4-氟苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃S (496.90), MS (ESI): 497.1 (M+H⁺).

实施例 27

3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

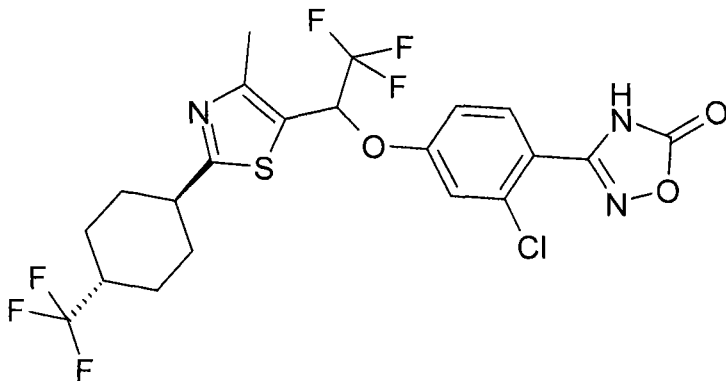


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄腈(按照实施例 25 中所述的方法从 2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 2-氯-4-氟苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{2-(4-氟-苯基)-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{26}H_{17}ClF_4N_4O_3S$ (576,96), MS (ESI): 577.0 ($M+H^+$).

实施例 28

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



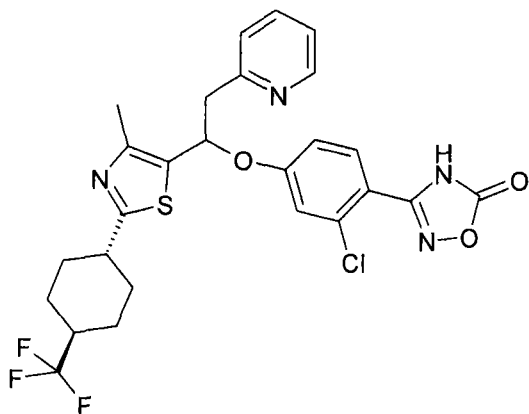
按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基}-苄腈(按照实施例 25 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇和 2-氯-4-氟苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻

唑-5-基]-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₁H₁₈ClF₆N₃O₃S (541,90), MS (ESI): 542.1 (M+H⁺).

实施例 29

3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



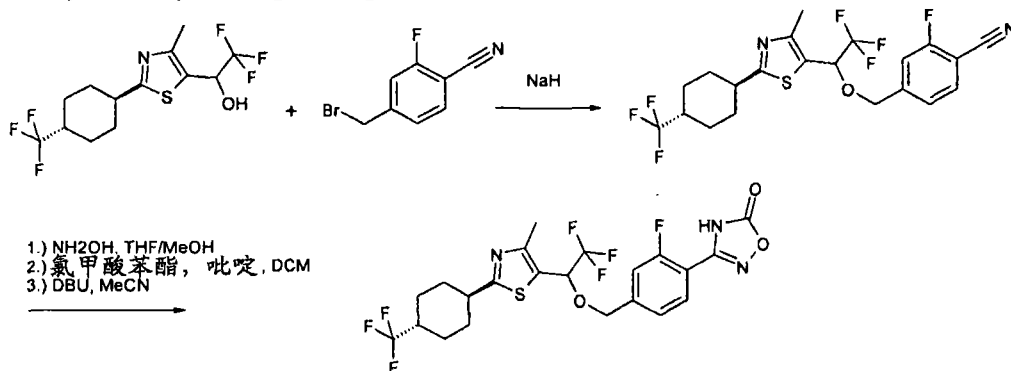
按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苜腈(按照实施例 25 中所述的方法从 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙醇和 2-氯-4-氟苜腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-2-吡啶-2-基-乙氧基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₆H₂₄ClF₃N₄O₃S (565.02), MS (ESI): 565.2 (M+H⁺).

按照方法 E 制备下列实施例:

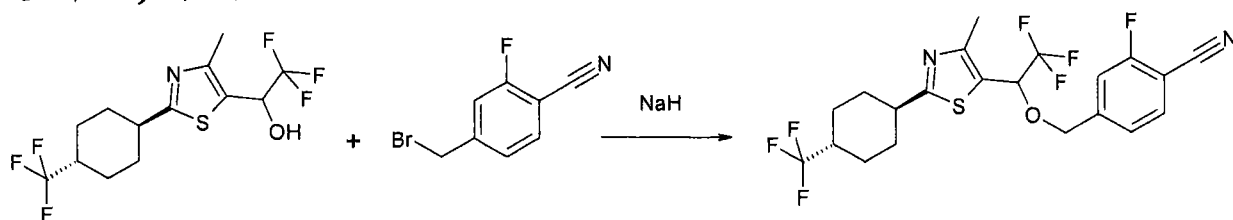
实施例 30

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙

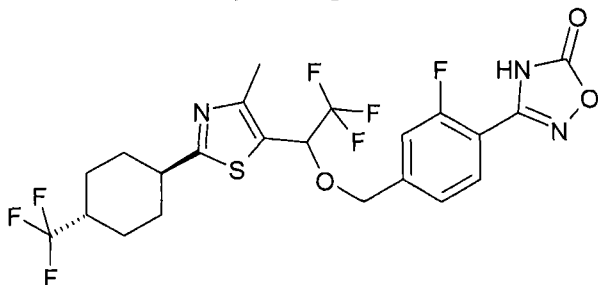
氧基甲基}-苄腈



将 800 mg 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇和 493 mg 4-溴甲基-2-氟-苄腈溶于 25 ml 二甲基甲酰胺, 在冰浴中冷却。在 0°C 下加入 116 mg 氢化钠(95%)。除去冷却浴, 将反应混合物在室温下搅拌一小时。然后加入 10 ml 水, 将反应物用每份 30 ml 的乙酸乙酯萃取三次。合并有机层, 用 MgSO_4 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物用反相 HPLC 纯化, 得到 550 mg 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈。

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{OS}$ (480.45), MS (ESI): 481.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

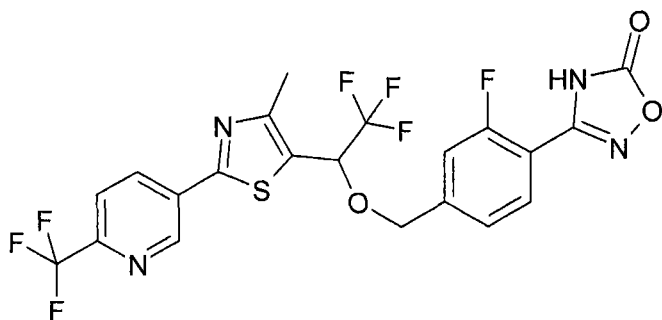


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈得到 3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (539.48), MS (ESI): 540.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 31

3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



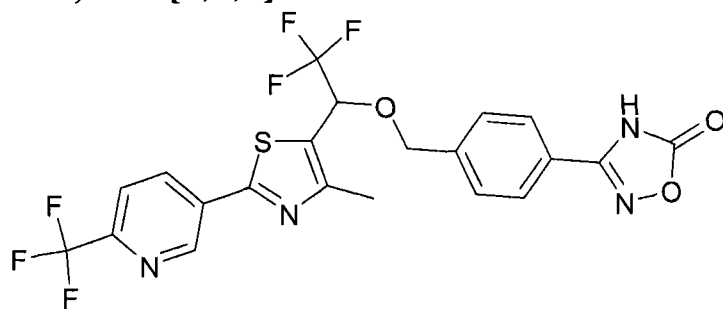
按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 4-溴甲基-2-氟-苄腈衍生得到)得到 3-(2-氟-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

将外消旋混合物用手性相色谱法(Chiralpak AD-H/44)分离为它的对映体, 洗脱剂为正庚烷:丙醇:乙醇= 8:1:1(用 0.1%三氟乙酸预调节柱子), $R_t = 9.51 \text{ min}$ 和 11.49 min 。

$\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (534.42), MS (ESI): 535.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 32

3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

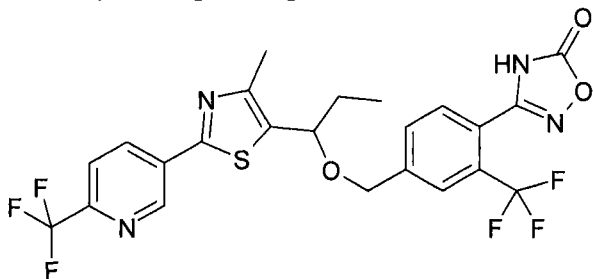


按照实施例 1 中所述的方法, 从 4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和可商购获得的 4-溴甲基-苄腈衍生得到)得到 3-(4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (516.43), MS (ESI): 517.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 33

3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

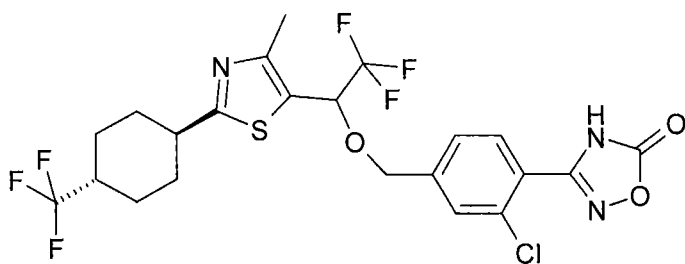


按照实施例 1 中所述的方法, 从 4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-2-三氟甲基-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 4-溴甲基-2-三氟甲基-苄腈衍生)得到 3-(4-{1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丙氧基甲基}-2-三氟甲基-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (544.48), MS (ESI): 545.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 34

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

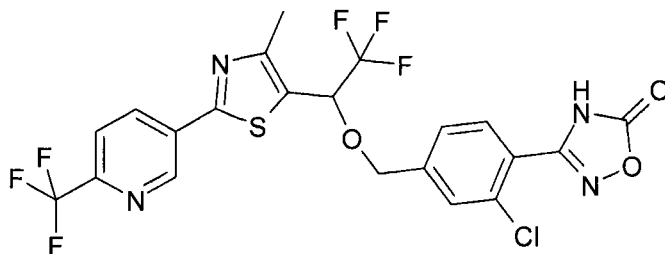


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇和 4-溴甲基-2-氯-苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_6\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ (555.93), MS (ESI): 556.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

实施例 35

3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

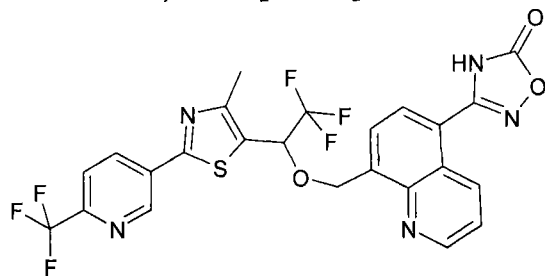


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 4-溴甲基-2-氯-苄腈衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{13}ClF_6N_4O_3S$ (550.87), MS (ESI): 550.97 ($M+H^+$).

实施例 36

3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



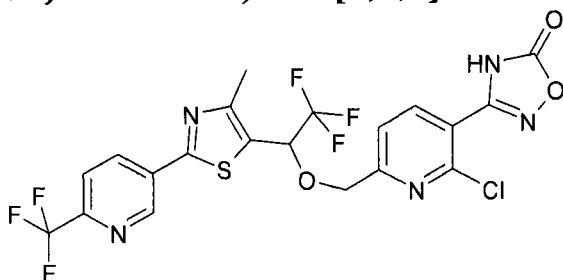
按照实施例 1 中所述的方法, 从 8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-喹啉-5-甲腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈衍生得到)得到 3-(8-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$C_{24}H_{15}F_6N_5O_3S$ (567.47), MS (ESI): 568.0 ($M+H^+$).

实施例 37

3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基

基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

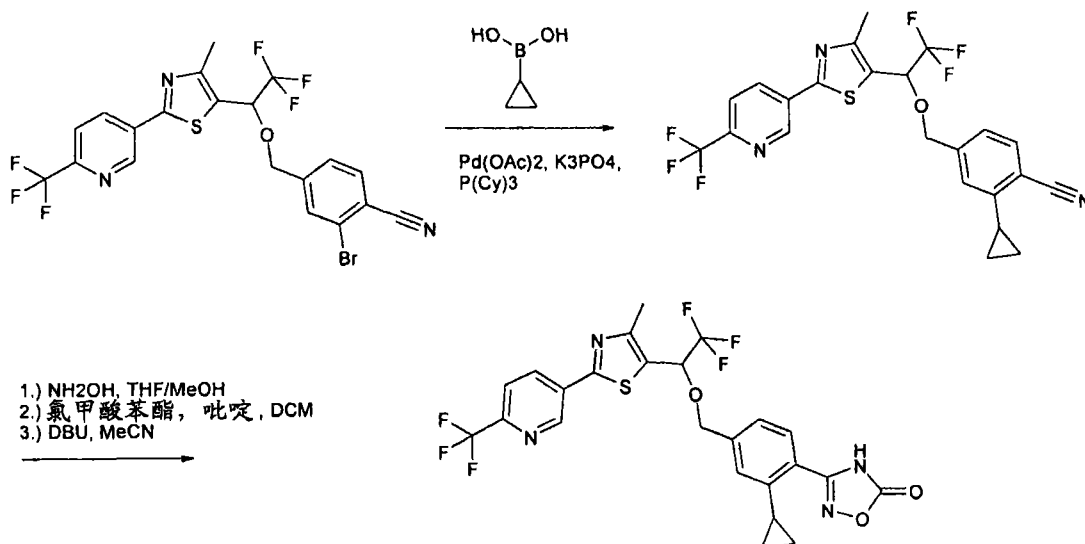


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-烟腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 6-溴甲基-2-氯-烟腈衍生得到)得到 3-(2-氯-6-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-吡啶-3-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

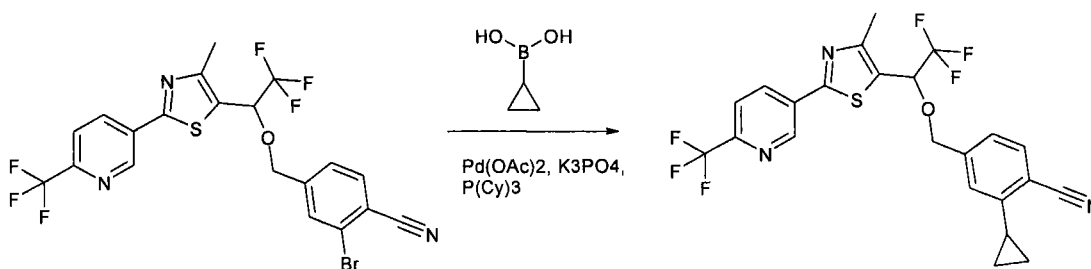
$C_{20}H_{12}ClF_6N_5O_3S$ (551.86), MS (ESI): 552.0 ($M+H^+$).

实施例 38

3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



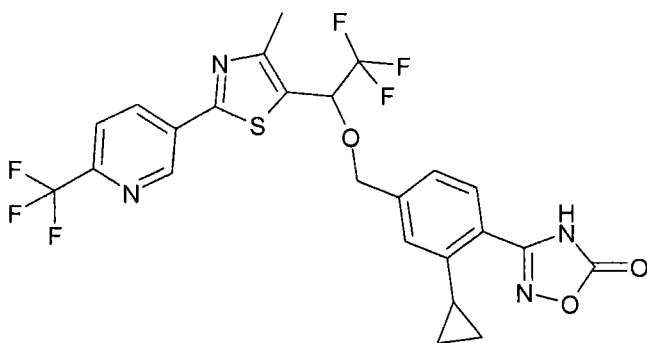
2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈



将 309 mg 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙醇和 2-溴-4-溴甲基-苄腈衍生得到)、32 mg 三环己基膦、148 mg 环丙基硼酸和 470 mg K₃PO₄ 一水合物溶于 4 ml 甲苯与 0.4 ml 水的混合物。将反应混合物用氩净化,然后加入 130 mg 乙酸钯(II)。将反应混合物在 100°C 下搅拌三小时。冷却反应混合物,加入 100 ml 乙酸乙酯稀释,通过硅藻土垫过滤。将滤液用 25 ml 水洗涤两次,然后用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物用反相 HPLC 纯化,得到 185 mg 2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈。

C₂₃H₁₇F₆N₃OS (497.47), MS (ESI): 498.2 (M+H⁺).

3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

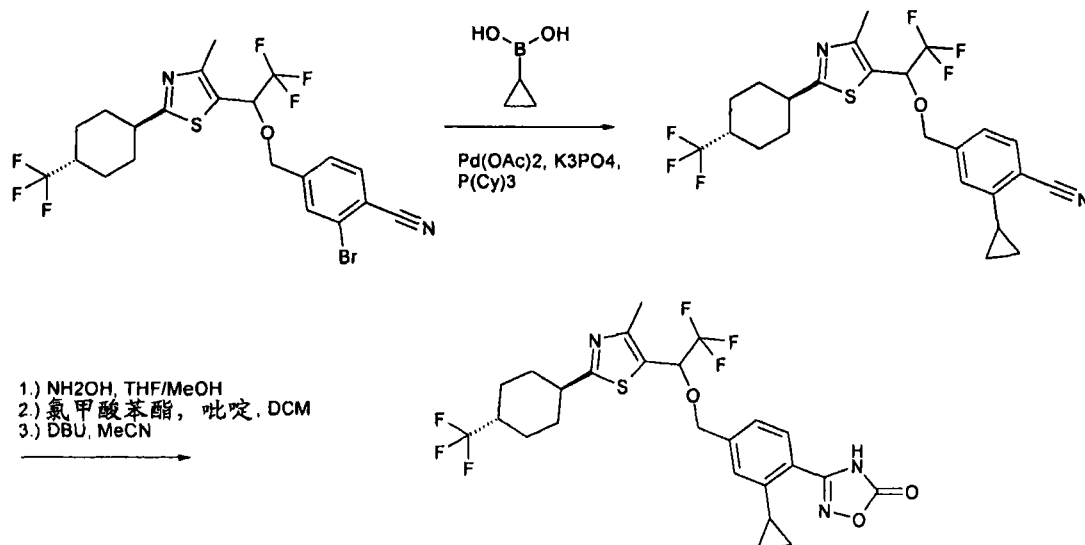


按照实施例 1 中所述的方法,从 2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈得到 3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

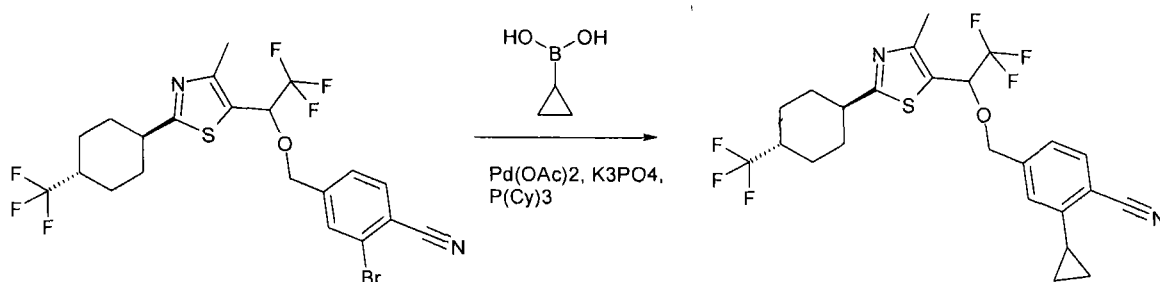
C₂₄H₁₈F₆N₄O₃S (556.49), MS (ESI): 557.1 (M+H⁺).

实施例 39

3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式,1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



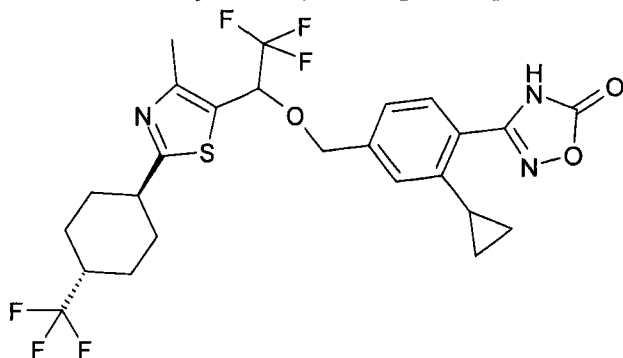
2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈



将 157 mg 2-溴-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙醇和 2-溴-4-溴甲基-苄腈衍生得到)、8 mg 三环己基膦、32 mg 环丙基硼酸和 237 mg K₃PO₄ 一水合物溶于 2 ml 甲苯与 0.2 ml 水的混合物。将反应混合物用氩净化,然后加入 65 mg 乙酸钯(II)。将反应混合物在 150°C 下搅拌五小时。冷却反应混合物,加入 100 ml 乙酸乙酯稀释,通过硅藻土垫过滤。将滤液用 25 ml 水洗涤两次,然后用 MgSO₄ 干燥。在真空中除去溶剂。将所得残余物在硅胶上纯化,洗脱剂为正庚烷:乙酸乙酯= 2:1,得到 44 mg 2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈。

C₂₄H₂₄F₆N₂O₃ (502.53), MS (ESI): 503.2 (M+H⁺), R_f(正庚烷:乙酸乙酯= 2:1) =0.28。

3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式,1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

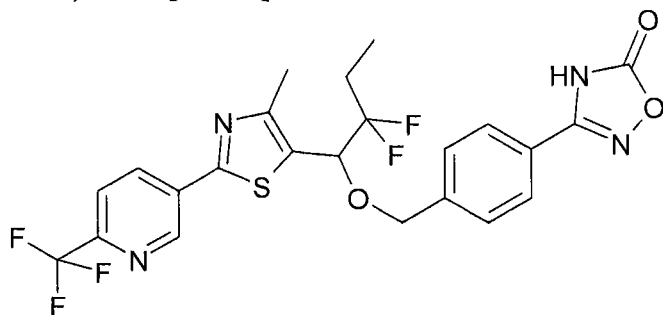


按照实施例 1 中所述的方法,从 2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苄腈得到 3-(2-环丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[4-甲基-2-(反式,1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-乙氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₅H₂₅F₆N₃O₃S (561.55), MS (ESI): 562.1 (M+H⁺).

实施例 40

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



按照实施例 1 中所述的方法,从 4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苄腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇和可商购获得的 4-溴甲基-苄腈衍生得到)得到 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

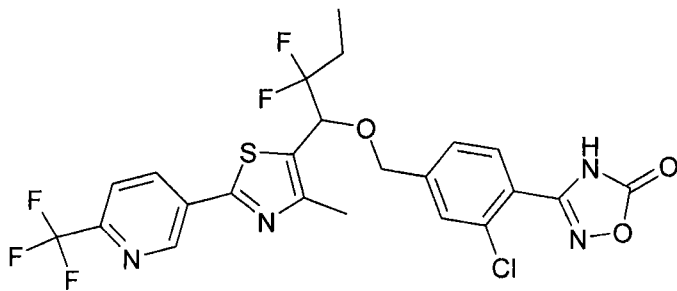
将外消旋混合物用手性相色谱法(Chiralpak AD-H/54)分离为它的对

映体, 洗脱剂为正庚烷:乙醇= 5:2+ 0.1%三氟乙酸, $R_t = 6.50 \text{ min}$ 和 8.77 min 。

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (526.49), MS (ESI): 527.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 41

3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

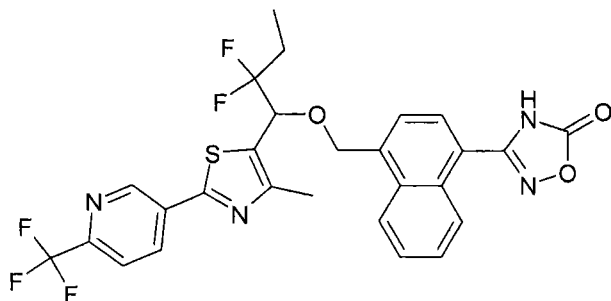


按照实施例 1 中所述的方法, 从 2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苜蓿(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇和 4-溴甲基-2-氯-苜蓿衍生得到)得到 3-(2-氯-4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-苯基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClF}_5\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (560.93), MS (ESI): 561.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实施例 42

3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



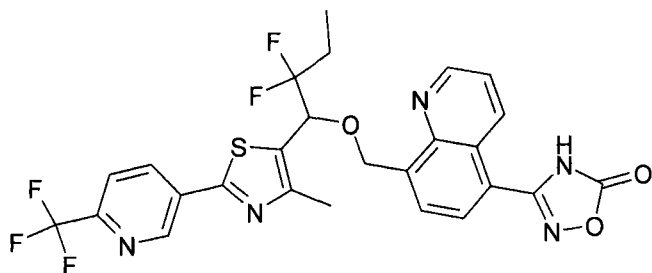
按照实施例 1 中所述的方法, 从 4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-萘-1-甲腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇和 4-溴甲基-萘-1-甲腈衍生得到)得到 3-(4-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-

吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-萘-1-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₇H₂₁F₅N₄O₃S (576.55), MS (ESI): 577.2 (M+H⁺)。

实施例 43

3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

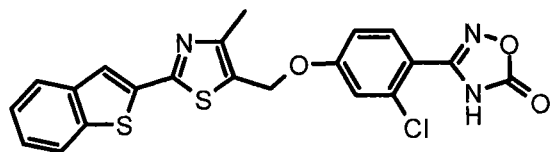


按照实施例 1 中所述的方法, 从 8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-喹啉-5-甲腈(按照实施例 30 中所述的方法从 2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁烷-1-醇和 8-溴甲基-喹啉-5-甲腈衍生得到)得到 3-(8-{2,2-二氟-1-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基]-丁氧基甲基}-喹啉-5-基)-4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₂₆H₂₀F₅N₅O₃S (577.54), MS (ESI): 578.2 (M+H⁺)。

实施例 44

3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇



将硼氢化钠(1.2 g, 31.2 mmol)小心地加入到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙基酯(3.6 g, 15.6 mmol)在乙醇(100 mL)与水(1 mL)中的溶液中, 在室温下搅拌十二小时。在减压下小心地除去溶剂, 将残余物用乙酸乙酯吸收, 用

水洗涤。分离有机相，用 MgSO_4 干燥。在减压下除去有机溶剂，得到 3.2 g (2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇，其不进行进一步纯化即使用。

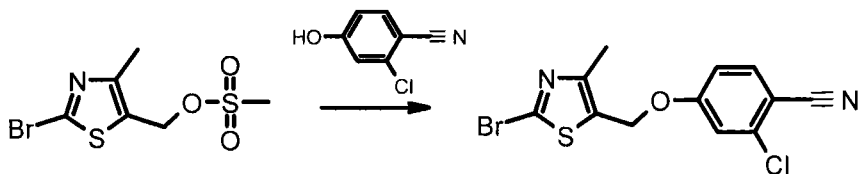
$\text{C}_5\text{H}_6\text{BrNOS}$ (208.08), MS (ESI): 208.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯



向冰冷的(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基)-甲醇(3.2 g, 15.6 mmol)与三乙胺(3.2 mL, 23.4 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中的溶液中缓慢加入甲磺酰氯(2.1 g, 18.7 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液。使混合物在该温度下保持 45 分钟，然后升温至室温。3 小时后加入水(30 mL)，将混合物用乙酸乙酯萃取。分离有机相，用 MgSO_4 干燥。在减压下除去有机溶剂，得到 3.0 g 甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯，其不进行进一步纯化即使用。

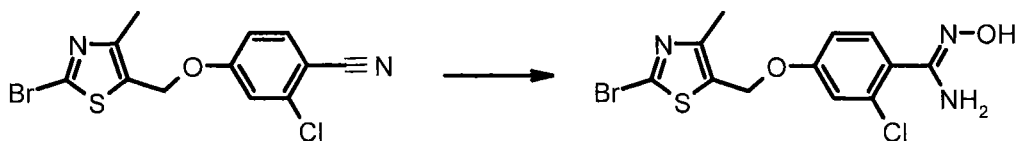
4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苄腈



向 2-氯-4-羟基-苄腈(1.6 g, 10.1 mmol)在无水二甲基甲酰胺(30 mL)中的溶液中小心地加入氢化钠(486 mg, 12.1 mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入甲磺酸 2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲基酯(3.0 g, 10.1 mmol)在干燥二甲基甲酰胺(5 mL)中的溶液，将反应混合物在室温下搅拌。5h 后将反应混合物用 100 ml 乙酸乙酯稀释，小心地加入水(20 mL)(注意：形成 H_2)。分离各相，将有机相用 MgSO_4 干燥。在减压下除去溶剂，将粗产物用反相 HPLC 纯化，得到 2.2 g 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苄腈。

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{OS}$ (343.63), MS (ESI): 343.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-N-羟基-苄脒

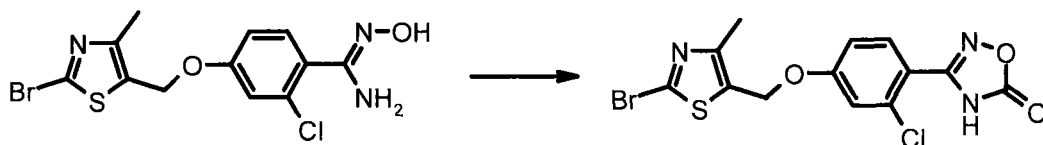


将 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苄腈(200 mg, 0.6 mmol)溶于

4 ml 四氢呋喃与 4 ml 甲醇的混合物。加入盐酸羟胺(1.0 g, 14.6 mmol), 然后加入 2.1 ml 三乙胺。将反应混合物在 65°C 下搅拌过夜。在真空中除去溶剂, 将所得残余物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取五次。合并有机萃取液, 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 在真空中蒸发溶剂, 得到 199 mg 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-N-羟基-苄脒, 为油状物。

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$ (376.66), MS (ESI): 376.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

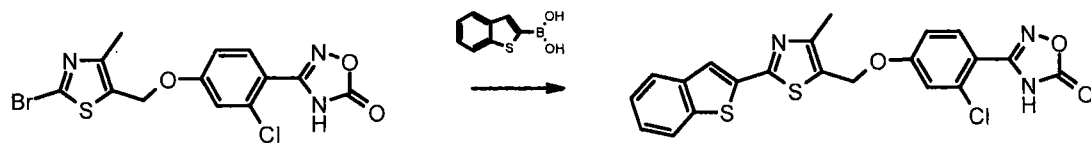
3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



将 4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-N-羟基-苄脒(199 mg, 0.5 mmol)溶于 6 ml 二氯甲烷。加入吡啶(55 mg, 0.7 mmol)和氯甲酸苯酯(108 mg, 0.7 mmol), 将混合物在室温下搅拌十分钟。向混合物中加入 25 ml 乙腈稀释, 加入 0.4 ml 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯。将混合物在室温下搅拌 10 分钟。在真空中蒸发混合物, 将所得粗物质用反相 HPLC 纯化, 得到 142 mg 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮, 为无定形冻干物。

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrClN}_3\text{O}_3\text{S}$ (402.66), MS (ESI): 402.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



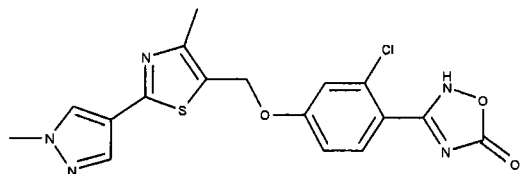
将 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮(300 mg, 0.7 mmol)、苯并[b]噻吩-2-硼酸(142 mg, 0.8 mmol)与碳酸铯(730 mg, 2.2 mol)在二甲基甲酰胺(5 mL)和水(1 mL)中的混合物用氩气流脱气 15 min。加入四-三苯膦-钯(0) (34 mg, 0.03 mmol), 使混合物升温至 40°C 达 4 小时。在减压下除去溶剂, 将残余物用水(10 mL)和乙酸乙酯(30 mL)吸收。分离各相, 水相另外用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相, 用 MgSO_4

干燥,在减压下除去溶剂。将粗产物用反相 HPLC 纯化,得到 147 mg 3-[4-(2-苯并[b]噻吩-2-基-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮,为无定形冻干物。

C₂₁H₁₄ClN₃O₃S₂ (455.95), MS (ESI): 456.0 (M+H⁺).

实施例 45

3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮

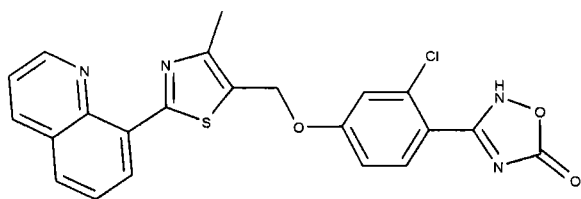


按照实施例 44 中所述的方法,通过使 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮与 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)-1H-吡唑反应得到 3-{2-氯-4-[4-甲基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

C₁₇H₁₄ClN₅O₃S (403.84), MS (ESI): 404.1 (M+H⁺).

实施例 46

3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮



按照实施例 44 中所述的方法,通过使 3-[4-(2-溴-4-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-2-氯-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮与 8-喹啉硼酸反应得到 3-[2-氯-4-(4-甲基-2-喹啉-8-基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-2H-[1,2,4]噁二唑-5-酮。

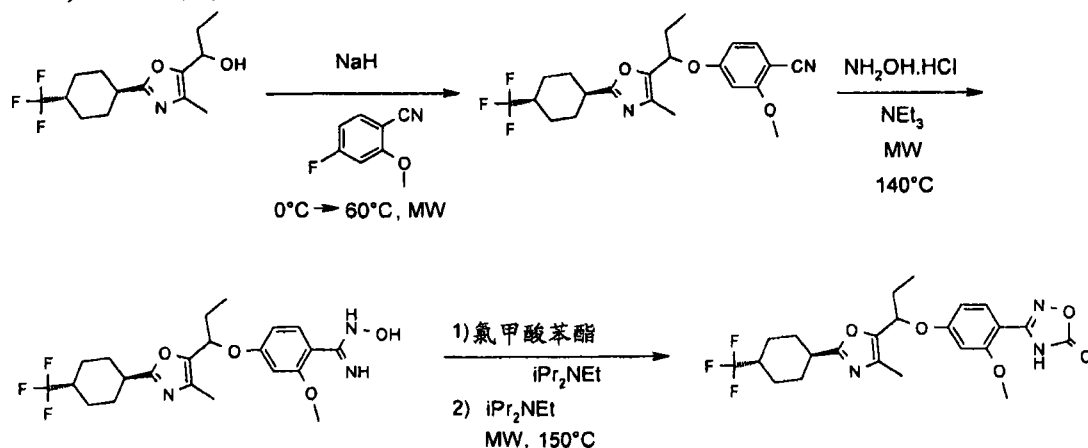
C₂₂H₁₅ClN₄O₃S (450.91), MS (ESI): 451.1 (M+H⁺).

按照方法 D 制备下列实施例:

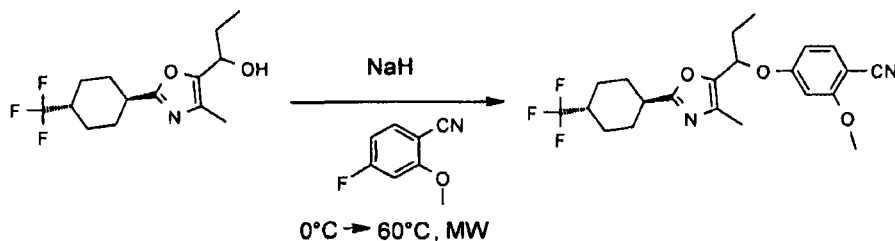
实施例 47

3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧

基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



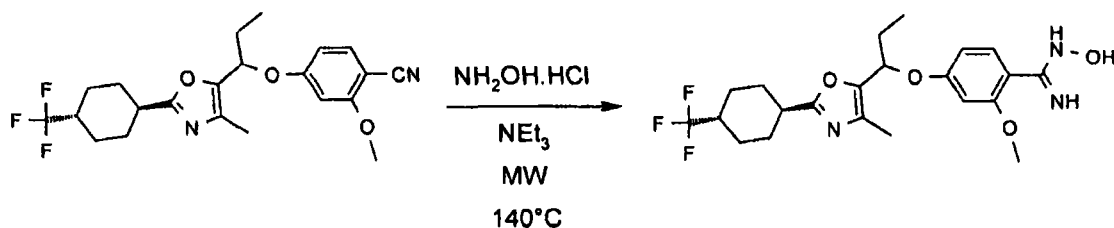
2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄腈



在 5°C 下, 向 0.7 g 1-[4-甲基-2-(4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇在 3 mL 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 113mg 55% 氢氧化钠的矿物油混悬液。将反应混合物在 5°C 下搅拌 30 分钟。在 5°C 下将所得混合物缓慢加入到 429 mg 4-氟-2-甲氧基-苄腈在 1 mL 二甲基甲酰胺中的溶液中。将所得混合物在 5°C 下搅拌, 使温度升至室温。然后在微波照射下在密封试管中加热至 60°C 达 15 分钟。使其冷却至室温后, 将混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 50/乙酸乙酯 50), 得到 1.05 g 2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄腈。

C₂₂H₂₅F₃N₂O₃ (422.45), MS(ESI): (M+H⁺) 423.4 (M+H⁺)。

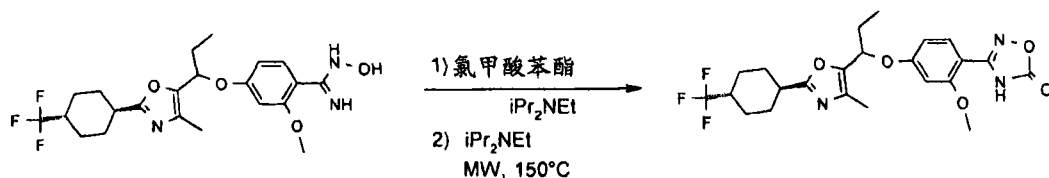
N-羟基-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄腈



向 1.07 g 2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄腈在 15 mL 甲醇中的溶液中加入 7 mL 三乙胺, 然后加入 792 mg 盐酸羟胺。将所得混合物在微波照射下在密封试管中加热至 140°C 达 30 分钟。使其冷却至室温后, 将混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 70/乙酸乙酯 30 至庚烷 10/乙酸乙酯 90), 得到 450 mg N-羟基-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄肟。

C₂₂H₂₈F₃N₃O₄ (455.48), MS(ESI): 456.0 (M+H⁺)。

3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



在 0°C 下, 向 430 mg N-羟基-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄肟在 7 mL 四氢呋喃中的溶液中加入 2.3 mL N,N-二异丙基乙基胺, 然后加入 0.120 mL 氯甲酸苯酯。将所得混合物在 0°C 下搅拌 5 分钟, 然后倒入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将残余物溶于 7 mL 四氢呋喃和 0.5 mL N,N-二异丙基乙基胺。将所得溶液在微波照射下在密封试管中加热至 150°C 达 15 分钟。使其冷却至室温后, 将混合物倒入水中, 用二氯甲烷萃取。将有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(庚烷 50/乙酸乙酯 50), 然后用二氯甲烷/二异丙基醚研制, 得到 210 mg 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苄基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

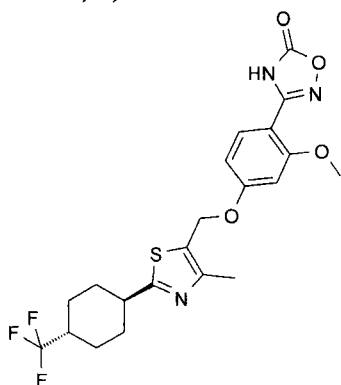
-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮, 为白色固体。

C₂₃H₂₆F₃N₃O₅ (481.41), MS(ESI): 482.1 (M+H⁺).

将外消旋物用手性相超临界流体色谱(Chiralpak AS, 柱 250 × 50 mm, 20 μm)分离为它的对映体, 以 30%异丙醇/70%二氧化碳作为洗脱剂(136 巴, 流速: 300 mL/min, UV 230 nm)。用分析型手性相超临界流体色谱(Chiralpak AS, 柱 250 × 4.6 mm, 20 μm)测定每种对映体的对映体过量, 以 15%异丙醇/85%二氧化碳作为洗脱剂(100 巴, 流速: 3 mL/min, UV 254 nm): 左旋对映体: >99% ee, Rt = 6.62 min; 右旋对映体: >99% ee, Rt = 11.0 min。

实施例 48

3-{2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

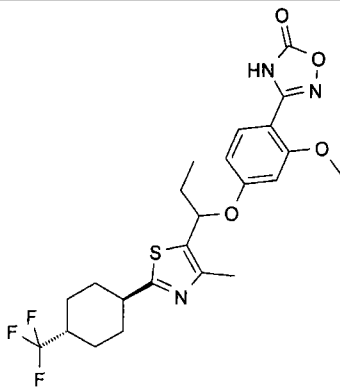


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇和 4-氟-2-甲氧基苄腈得到 3-{2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₁H₂₂F₃N₃O₄S (469.49), MS(ESI): 470.1 (M+H⁺).

实施例 49

3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



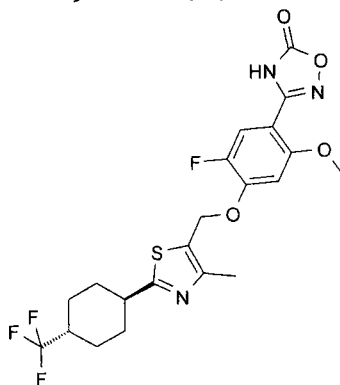
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 4-氟-2-甲氧基苄腈得到 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{26}F_3N_3O_4S$ (497.54), MS(ESI): 498.1 ($M+H^+$).

将外消旋物用手性相超临界流体色谱(Chiralpak AS-H, 柱子 250×21 mm, $5 \mu m$)分离为它的对映体, 以 15% 甲醇/85% 二氧化碳作为洗脱剂(流速: 90 mL/min, UV 254 nm)。通过分析型手性相超临界流体色谱(Chiracel AS, 柱子 250×4.6 mm, $5 \mu m$)测定每种对映体的对映体过量, 以 15% 甲醇和含 0.1% 三乙胺的二氧化碳作为洗脱剂(100 巴, 流速: 3 mL/min, UV 254 nm): 左旋对映体: >99% ee, $R_t = 6.77$ min; 右旋对映体: >99% ee, $R_t = 11.0$ min。

实施例 50

3-{5-氟-2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]甲氧基}-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

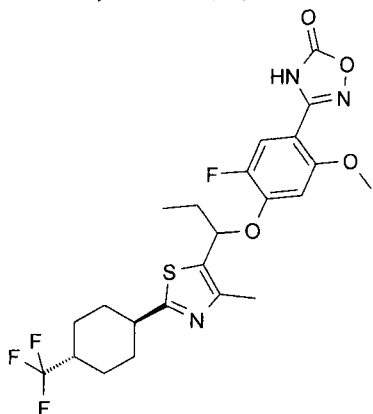


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-甲醇和可商购获得的 4,5-二氟-2-甲氧基苄腈得到 3-{5-氟-2-甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]甲氧基}-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₁H₂₁F₄N₃O₄S (487.48), MS(ESI): 488.1 (M+H⁺).

实施例 51

3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



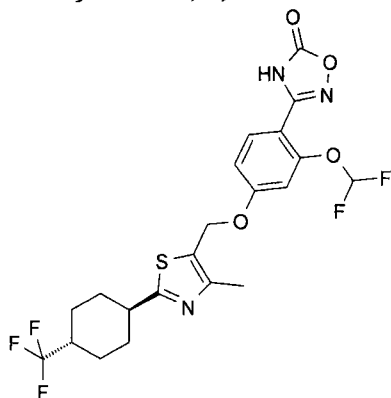
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇和可商购获得的 4,5-二氟-2-甲氧基苄腈得到 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₃H₂₅F₄N₃O₄S (515.53), MS(ESI): 516 (M+H⁺).

将外消旋物用手性相超临界流体色谱(Chiralcel OJ-H, 柱 250 × 21 mm, 5 μm)分离为它的对映体, 以 5% 甲醇/95% 二氧化碳作为洗脱剂(流速: 90 mL/min, UV 230 nm)。通过分析型手性相超临界流体色谱(Chiralcel OJ, 柱子 250 × 4.6 mm, 10 μm)测定每种对映体的对映体过量, 以 15% 异丙醇/85% 二氧化碳作为洗脱剂(100 巴, 流速: 3 mL/min, UV 230nm): 第一个对映体: 92.4% ee, Rt = 9.03 min; 第二个对映体: >99% ee, Rt = 12.48 min。

实施例 52

3-{2-二氟甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

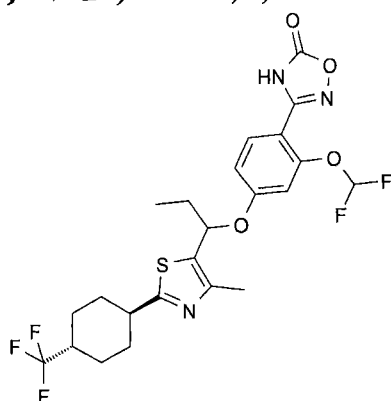


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇和 2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈得到 3-{2-二氟甲氧基-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{20}F_5N_3O_4S$ (505.47), MS(ESI): 506.0 ($M+H^+$).

实施例 53

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



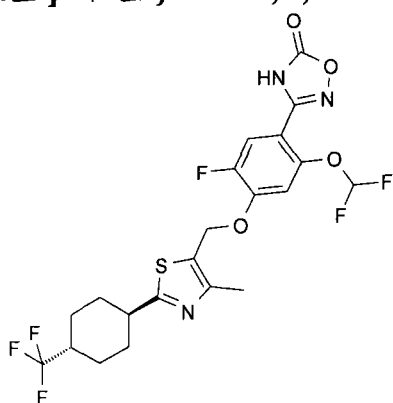
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈得到 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑

-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{24}F_5N_3O_4S$ (533.52), MS(ESI): 534.1 ($M+H^+$)。

实施例 54

3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

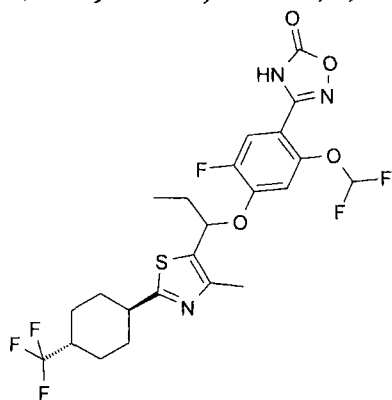


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇和 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苜腈得到 3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{21}H_{19}F_6N_3O_4S$ (523.46), MS(ESI): 524.1 ($M+H^+$)。

实施例 55

3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



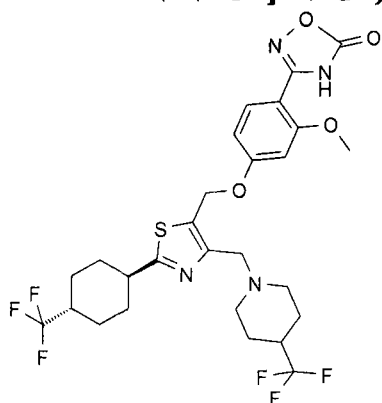
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[4-甲基

-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苄腈得到 3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{23}H_{23}F_6N_3O_4S$ (551.51), MS(ESI): 552.0 ($M+H^+$)。

实施例 56

3-{2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]甲氧基}-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

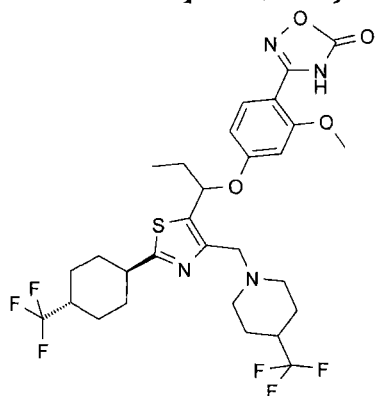


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇和 4-氟-2-甲氧基苄腈得到 3-{2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]甲氧基}-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{27}H_{30}F_6N_4O_4S$ (620.19), MS(ESI): 621.2 ($M+H^+$)。

实施例 57

3-(2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



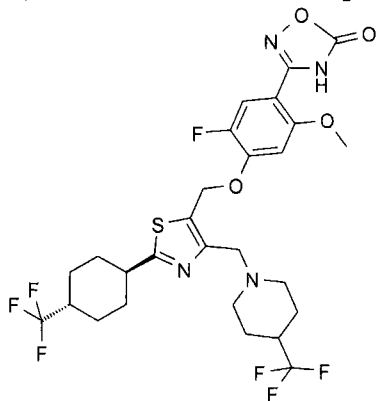
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇和 4-氟-2-甲氧基苄腈得到 3-(2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₉H₃₄F₆N₄O₄S (648.67), MS(ESI): 649.3 (M+H⁺).

将外消旋物用手性相超临界流体色谱(Chiralpak AS-H, 柱 250 × 50 mm, 5 μm)分离为它的对映体, 以 15% 甲醇/85% 二氧化碳作为洗脱剂(128 巴, 流速: 100 mL/min, UV 254nm)。通过分析型手性相超临界流体色谱(Chiracel AS-H, 柱 250 × 4.6 mm, 5 μm)测定每种对映体的对映体过量, 以 15% 甲醇/85% 二氧化碳作为洗脱剂(100 巴, 流速: 3 mL/min, UV 254 nm): 第一个对映体: >99% ee, Rt = 4.24 min; 第二个对映体: >99% ee, Rt = 8.83 min。

实施例 58

3-{5-氟-2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



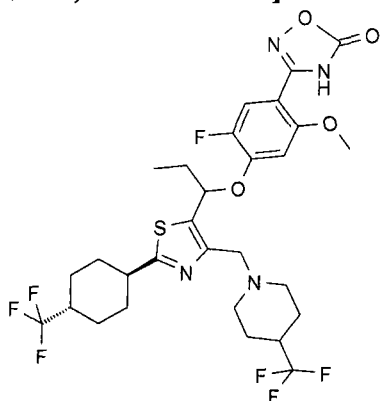
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-甲醇和可商购获得的 4,5-二氟-2-甲氧基苄腈得到 3-{5-氟-2-甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₇H₂₉F₇N₄O₄S (638.61), MS(ESI): 639.2 (M+H⁺).

实施例 59

3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



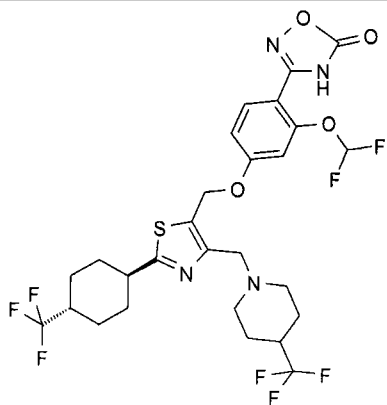
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇和可商购获得的 4,5-二氟-2-甲氧基苜蓿得到 3-(5-氟-2-甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₉H₃₃F₇N₄O₄S (666.66), MS(ESI): 667.2 (M+H⁺).

将外消旋物用手性相超临界流体色谱(Chiralcel OD, 柱 250 × 20 mm, 5 μm)分离为它的对映体, 以 15% 的 75% 甲醇/25% 异丙醇混合物/85% 二氧化碳作为洗脱剂(148 巴, 流速: 100 mL/min, UV 230 nm)。通过分析型手性相超临界流体色谱(Chiralpak OD, 柱 250 × 4.6 mm, 5 μm)测定每种对映体的对映体过量, 以 10% 的 75% 甲醇/25% 异丙醇混合物/90% 二氧化碳作为洗脱剂(100 巴, 流速: 3 mL/min, UV 230nm): 第一个对映体: >99% ee, Rt = 4.99 min; 第二个对映体: >99% ee, Rt = 5.98 min。

实施例 60

3-{2-二氟甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

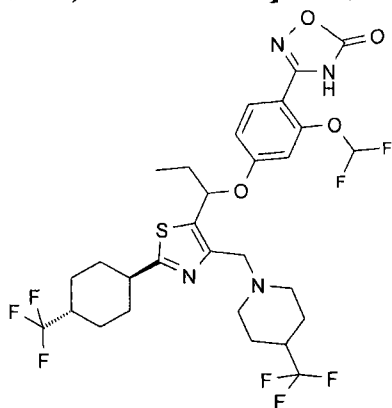


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-甲醇和 2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈得到 3-{2-二氟甲氧基-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₁H₂₀F₅N₃O₄S (505.47), MS(ESI): 506.0 (M+H⁺).

实施例 61

3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

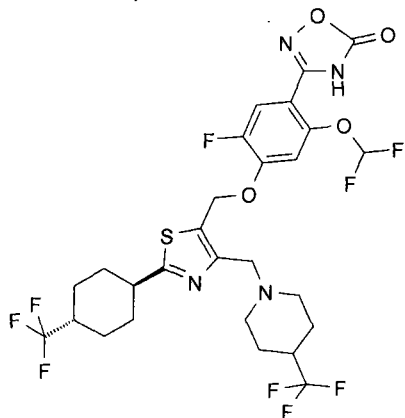


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-二氟甲氧基-4-氟-苄腈得到 3-(2-二氟甲氧基-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₉H₃₂F₈N₄O₄S (684.65), MS(ESI): 685.1 (M+H⁺).

实施例 62

3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

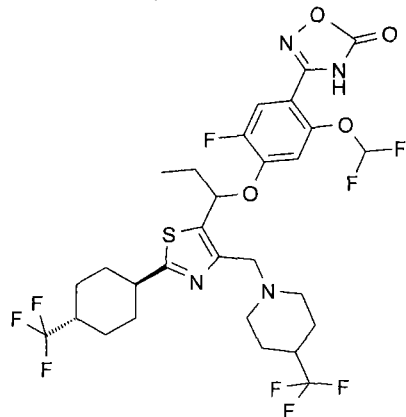


按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-甲醇和 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苜蓿得到 3-{2-二氟甲氧基-5-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₇H₂₇F₉N₄O₄S (674.59), MS(ESI): 675.1 (M+H⁺).

实施例 63

3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



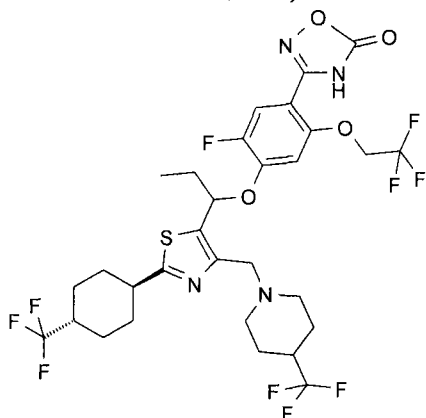
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噁

唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-二氟甲氧基-4,5-二氟-苄腈得到 3-(2-二氟甲氧基-5-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

C₂₉H₃₁F₉N₄O₄S (702.64), MS(ESI): 703.0 (M+H⁺).

实施例 64

3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 4,5-二氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苄腈³得到 3-(5-氟-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

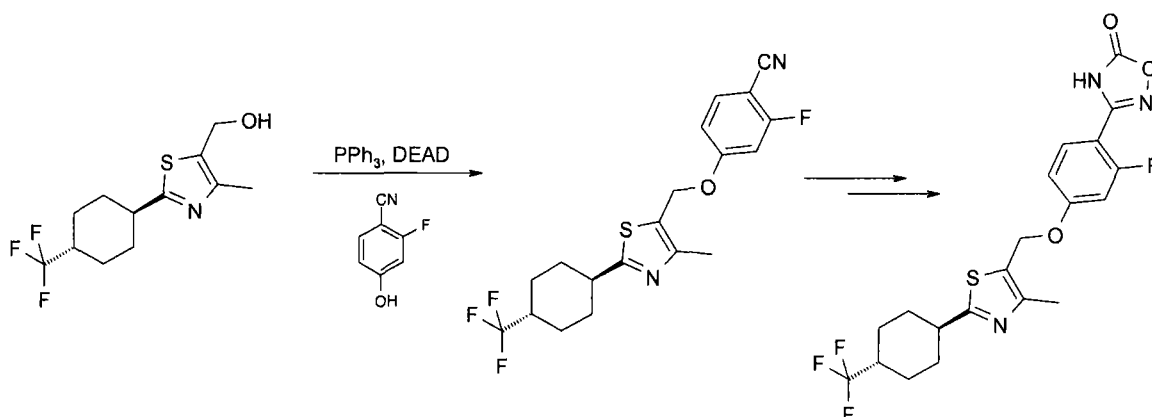
C₃₀H₃₂F₁₀N₄O₄S (734.66), MS(ESI): 735.0 (M+H⁺).

按照方法 A 制备下列实施例:

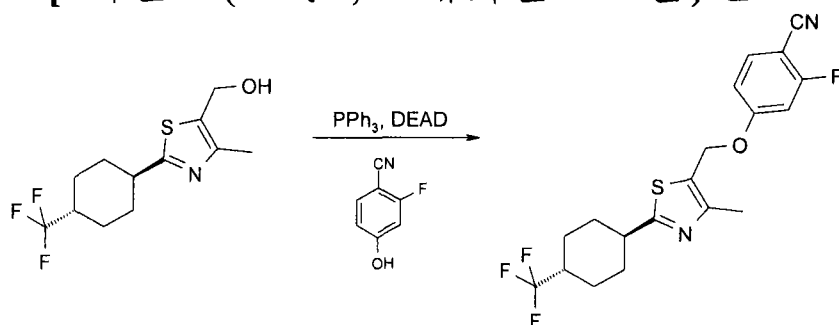
实施例 65

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

³ WO2005/111003



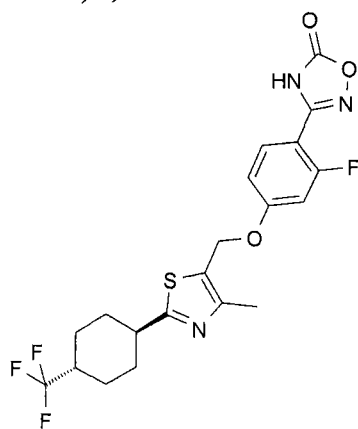
2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈



按照针对 2-氟-4-[4-甲基-2-(6-三氟甲基-吡啶-3-基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈所述的方法,从[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-甲醇和 2-氟-4-羟基-苄腈得到 2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈。

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$ (398.43), MS(ESI): 399.0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



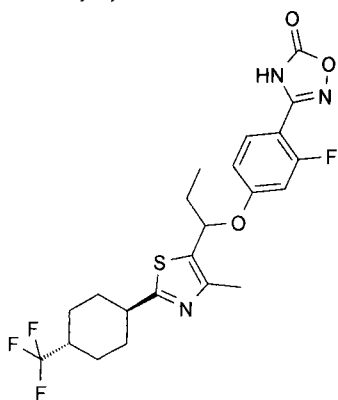
按照针对 3-(2-甲氧基-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法,从 2-氟-4-[4-甲

基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苄腈得到 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{20}H_{19}F_4N_3O_3S$ (457.45), MS(ESI): 458.0 ($M+H^+$).

实施例 66

3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



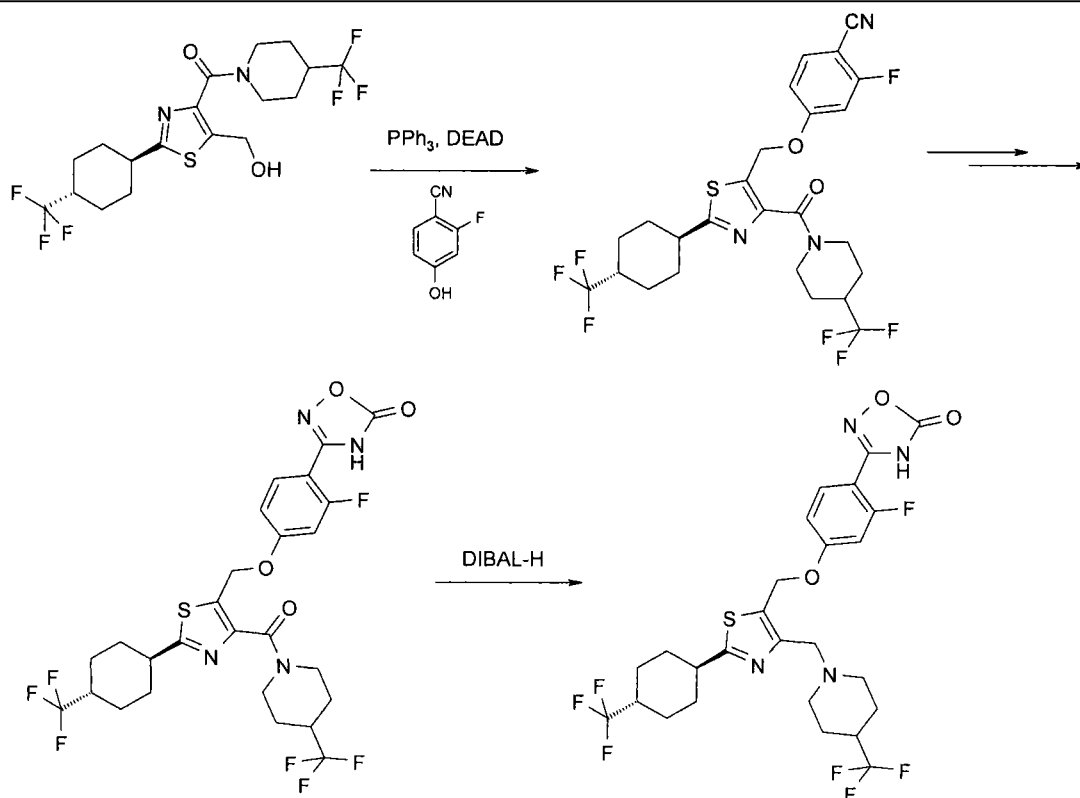
按照针对 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙烷-1-醇和 2-氟-4-羟基-苄腈得到 3-(2-氟-4-{1-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{22}H_{23}F_4N_3O_3S$ (485.50), MS(ESI): 486.1 ($M+H^+$).

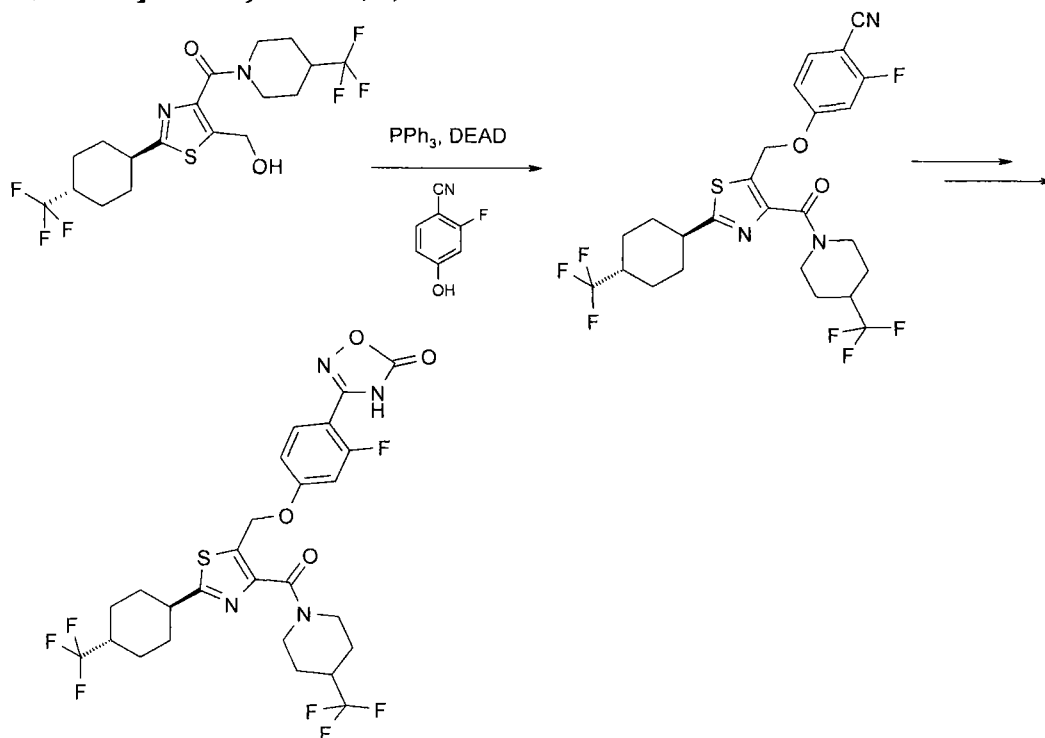
将外消旋物用手性相 HPLC (Chiralpak QN-AX, 柱 35×6 cm, $10 \mu m$) 分离为它的对映体, 以 100% 甲醇作为洗脱剂(流速: 103 mL/min, UV 254 nm)。通过分析型手性相 HPLC(Chiralpak 50801, 柱 250×4.6 mm, $20 \mu m$) 测定每种对映体的对映体过量, 以 2% 甲醇/2% 异丙醇/96% 乙腈作为洗脱剂(3 巴, 流速: 3 mL/min, UV 254 nm): 右旋对映体: >99% ee, $R_t = 5.21$ min; 左旋对映体: >99% ee, $R_t = 8.14$ min。

实施例 67

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

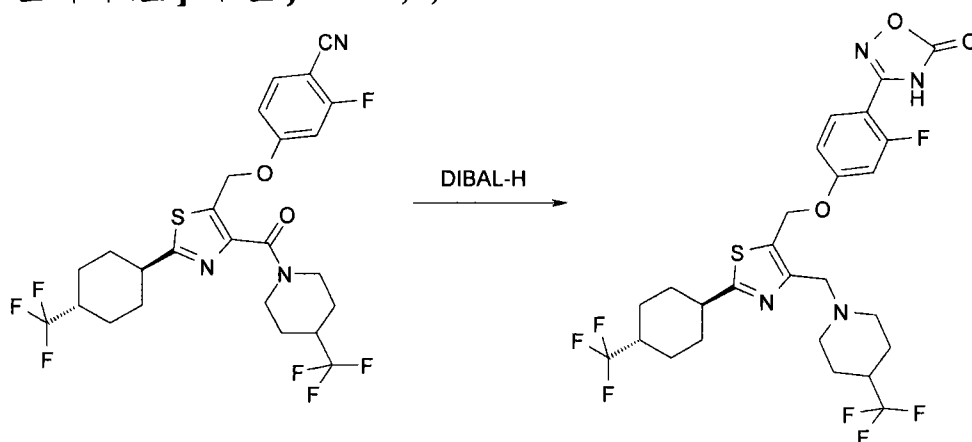


按照针对3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法，从[5-羟甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮和 2-氟-4-羟基-苄

睛得到 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{26}H_{25}F_7N_4O_4S$ (622.57), MS(ESI): 623.0 ($M+H^+$).

3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

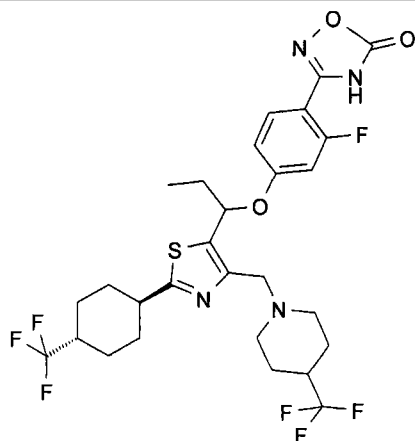


在室温下,向 140 mg 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮在 3 mL 四氢呋喃中的溶液中加入 1.1 mL 1M 二异丁基氢化铝的四氢呋喃溶液。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物倒在 $NaHSO_4$ 水溶液和二氯甲烷上,用二氯甲烷萃取。合并有机萃取液,用硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩。将残余物用制备型硅胶薄层色谱纯化(二氯甲烷 93/丙酮 7),得到 37 mg 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮,为白色固体。

$C_{26}H_{27}F_7N_4O_3S$ (608.58), MS(ESI): 609.1 ($M+H^+$).

实施例 68

3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮



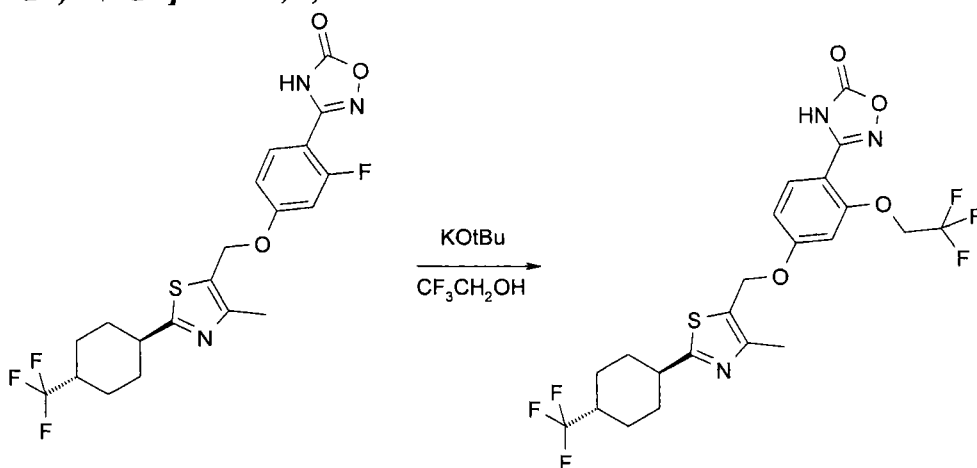
按照针对 3-{2-氟-4-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮所述的方法, 从 [5-(1-羟基-丙基)-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-4-基]-(4-三氟甲基-哌啶-1-基)-甲酮和 2-氟-4-羟基-苄腈得到 3-(2-氟-4-{1-[2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-4-(4-三氟甲基-哌啶-1-基甲基)-噻唑-5-基]-丙氧基}-苯基)-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮。

$C_{28}H_{31}F_7N_4O_3S$ (636.64), MS(ESI): 637.1 ($M+H^+$).

按照方法 J 制备下列实施例:

实施例 69

3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮

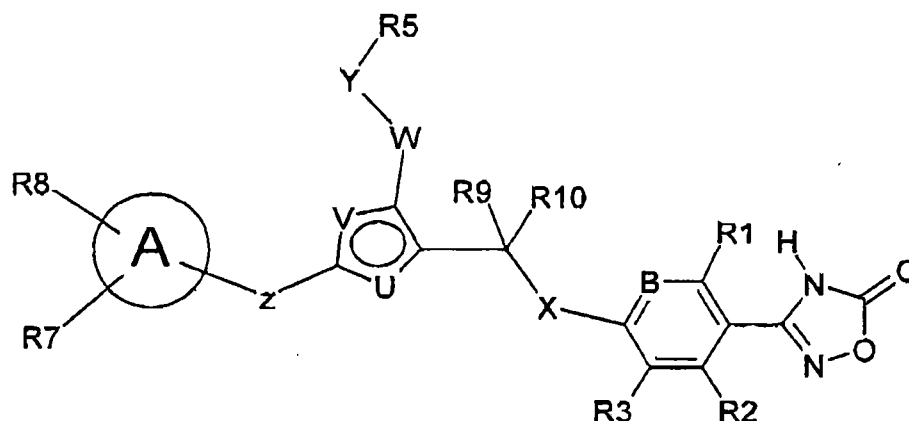


在 0°C 下, 向 96 μL 三氟乙醇溶液中缓慢加入 1.31 mL 1M 叔丁醇钾的叔丁醇溶液。在 0°C 下将所得溶液缓慢加入到 100 mg 3-{2-氟-4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-苯基}-4H-1,2,4-噁二唑

-5-酮在 4 mL 四氢呋喃中的溶液中。将所得混合物搅拌过夜，同时使温度升至室温，然后在微波照射下在密封试管中加热至 120°C 达 45 分钟。加入含有 48 μ L 三氟乙醇和 0.65 mL 1M 叔丁醇钾的叔丁醇溶液的溶液，将混合物在微波照射下在密封试管中加热至 120°C 达 20 分钟。在减压下浓缩混合物，将残余物用 25 mL 乙酸乙酯和 25 mL 水吸收。分离水层，用 10 mL 乙酸乙酯萃取三次。将有机萃取液用硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(梯度从庚烷 100 至庚烷 30/乙酸乙酯 70)，然后用制备型硅胶薄层色谱纯化(庚烷 30/乙酸乙酯 70)，得到 24 mg 3-[4-[4-甲基-2-(反式-1,4-三氟甲基-环己基)-噻唑-5-基甲氧基]-2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基]-4H-1,2,4-噁二唑-5-酮，为白色固体。

C₂₂H₂₁F₆N₃O₄S (537.48), MS(ESI): 538.0 (M+H⁺)。

1. 式 I 化合物



式 I

其中

B 是 C(R4)或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基、SCH3、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2, R3, R4 独立地是

H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCH3、CN, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 取代 1 至 5 次;

R2 和 **R3** 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6-C10)芳基-或(C5-C10)杂芳基环;

X 是 O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-S;

U 和 **V** 中的一个为 N, 另一个为 S 或 O;

W 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基, 它们是未取代的或者被 OH 和 F 单-、二-或三-取代;

Y 是价键、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C13)环烷基、(C0-C4)亚

烷基-(C6-C14)芳基、(C2-C8)烯基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C15)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C15)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代, 其中烷基和亚烷基可以被 F 取代 1 至 5 次, 并且其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、Cl、Br、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C8)烷基或(C2-C8)烯基, 它们是未取代的或者被 F 和 O-(C0-C4)-亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C9)-杂环烷基、(C3-C9)-杂环烯基或(C5-C9)-杂芳基, 其可以另外含有 1 至 3 个杂原子 N、O、S, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、(C1-C4)烷基、O-(C1-C4)烷基、OH、CH₂-OH、SO₂-(C1-C4)烷基、CO-(C1-C4)烷基、CO-NH₂、NH-CO-(C1-C4)烷基、(C6-C14)芳基和(C5-C15)杂芳基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C8)亚烷基、(C2-C8)亚烯基、(C2-C8)亚炔基、(C1-C6)亚烷基-O-(C1-C6)烷基;

A 是(C3-C13)环烷基或(C4-C15)杂环烷基、(C4-C15)杂环烯基或(C5-C15)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、O-(C6-C12)芳基、(C6-C12)芳基、NO₂, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代;

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基、(C0-C6)亚烷基-(C5-C15)杂芳基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烷基、(C0-C6)亚烷基-(C3-C8)环烯基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基和杂芳基是未取代的或

者被卤素、(C1-C4)烷基或 O-(C1-C4)烷基单-、二-或三-取代;
所有其立体异构形式和任意比例的混合物, 以及其生理学上可接受的盐和互变异构形式。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 C(R4)或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2 是 H;

R3 是 H 或卤素;

R4 是 H;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)芳基-或(C5-C6)杂芳基环;

X 是 O、O-CH₂;

U 和 V 中的一个 N, 另一个是 S 或 O;

W 是价键、(C1-C5)亚烷基;

Y 是价键、O、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C14)芳基;

R6 是 H、(C1-C8)烷基;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C9)-杂环烷基, 其是未取代的或者被 CF₃ 单取代;

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基;

A 是(C3-C8)环烷基、(C5-C6)杂环烷基或(C5-C12)杂芳基环;

R7 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、S(O)₂CF₃、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代;

R8 是 H;

R9 是 H、(C1-C6)烷基、(C0-C6)亚烷基-(C6-C14)芳基(C0-C6)亚烷基

-(C5-C15)杂芳基,其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代,芳基是未取代的或者被卤素单-、二-或三-取代;

R10 是 H。

3. 权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物,其中

B 是 CH 或 N;

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基,其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2, R4 是 H;

R3 是 H 或 F;

R2 和 R3 与它们所键合的 C-原子一起构成(C6)-芳基或(C5-C6)杂芳基;

X 是 O、OCH₂;

V 是 N 且

U 是 O、S;

W 是价键、(C1-C4)亚烷基;

Y 是价键、O、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基,其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C4)烷基;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基,其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O,并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃ 和苯基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚烯基;

A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基、S(O)₂CF₃,其中烷基和亚烷基是未取代的

或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;

R9 是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基、亚烷基、芳基和杂芳基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R10 是 H。

4. 权利要求 1 至 3 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 C(R4);

R1 是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C3-C7)环烷基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代;

R2, R4 是 H;

R3 是 H、F;

X 是 O、S;

V 是 N 且

U 是 O、S;

W 是价键、(C1-C4)亚烷基;

Y 是价键、O、N(R6);

R5 是 H、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-(C3-C6)环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C6-C10)芳基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烷基、(C0-C4)亚烷基-(C4-C6)杂环烯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基, 其中烷基和亚烷基可以被 F、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代, 其中环烷基、芳基、杂环烷基、杂环烯基和杂芳基被 F、CF₃、(C1-C4)烷基和 O-(C0-C4)亚烷基-H 单-、二-或三-取代;

R6 是 H、(C1-C4)烷基;

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起(Y = N(R6))构成(C3-C6)-杂环烷基、(C3-C6)-杂环烯基或(C5-C6)-杂芳基, 其可以另外含有 1 个杂原子 N 或 O, 并且其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃、OCH₃、苯基和(C5-C6)杂芳基单-或二-取代;

Z 是价键、(C1-C4)亚烷基、(C2-C4)亚炔基、(C1-C4)亚烷基-O-(C1-C4)烷基;

A 是(C5-C8)环烷基或(C5-C10)杂环烷基、(C5-C10)杂环烯基或(C5-C10)杂芳基环;

R7, R8 独立地是 H、卤素、(C1-C8)烷基、(C0-C4)亚烷基-O-(C0-C4)亚烷基-H、(C6-C12)芳基, 其中烷基和亚烷基是未取代的或者被 F 单-、二-或三-取代, 芳基被卤素取代;

R9 和 R10 独立地是 H、(C1-C4)烷基、(C0-C4)亚烷基-苯基、(C0-C4)亚烷基-(C5-C6)杂芳基。

5. 权利要求 1 至 4 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 H、F、Cl、CH₃、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃ 或环丙基。

6. 权利要求 1 至 5 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 OCH₃、OCHF₂ 或 OCH₂CF₃。

7. 权利要求 1 至 5 所述的式 I 化合物, 其中

R1 是 H、F、Cl、CH₃ 或环丙基。

8. 权利要求 1 至 7 所述的式 I 化合物, 其中

R2 和 R3 是 H。

9. 权利要求 1 至 8 所述的式 I 化合物, 其中

X 是 O 或 O-CH₂-。

10. 权利要求 1 至 9 所述的式 I 化合物, 其中

V 是 N 且 **U** 是 O; 或者

V 是 N 且 **U** 是 S。

11. 权利要求 1 至 10 所述的式 I 化合物, 其中

R5 和 R6 与它们所键合的氮原子一起构成(C3-C7)-杂环烷基, 其可以另外含有 1 至 2 个杂原子 N、O、S, 其是未取代的或者被 F、CF₃、CH₃ 或 OCH₃ 单-或二-取代。

12. 权利要求 1 至 11 所述的式 I 化合物, 其中

Z 是价键。

13. 权利要求 1 至 12 所述的式 I 化合物, 其中
R7 是 H、F、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、OCH₃、苯基; R8 是 H。

14. 权利要求 1 至 13 所述的式 I 化合物, 其中
R9 是乙基、CF₂CH₂CH₃、CF₃、CH₂-苯基、CH₂-(4-F-苯基)、CH₂-吡啶基,
R10 是 H。

15. 权利要求 1 至 14 所述的式 I 化合物, 其中
A 是环己基,
R7 是 4-CF₃,
R8 是 H,
R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或 -O-CHF₂。

16. 权利要求 1 至 15 所述的式 I 化合物, 其中
W 是 -CH₂-,
Y 是价键,
R5 是 H。

17. 权利要求 1 至 16 所述的式 I 化合物, 其中
B 是 C(R₄);
R1 是 H、F、Cl;
R₂, R₃, R₄ 是 H;
X 是 O 或 O-CH₂;
V 是 N;
U 是 S;
W 是 -CH₂-,
Y 是价键;
R5 是 H;
Z 是价键;
A 是吡啶基或环己基;
R7 是 CF₃;

R8 是 H;

R9 是 CH₂-CH₃、CF₃、CF₂-CH₂-CH₃、CH₂-4F-苯基、CH₂-吡啶基,

R10 是 H。

18. 权利要求 1 至 17 所述的式 I 化合物, 其中

B 是 C(R₄);

R1 是 O-CH₃、O-CH₂CF₃ 或-O-CHF₂;

R₂, R₄ 是 H;

R₃ 是 H 或 F;

X 是 O;

V 是 N;

U 是 O 或 S;

W 是价键或-CH₂-;

Y 是价键或 N(R₆);

R₅ 是 CH₃;

R₆ 是 CH₃;

R₅ 和 R₆ 与它们所键合的氮一起构成哌啶环, 其被 CF₃ 取代;

Z 是价键;

A 是环己基;

R₇ 是 4-CF₃;

R₈ 是 H;

R₉ 是 H 或乙基;

R₁₀ 是 H。

19. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物。

20. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式 I 化合物和一种或多种对代谢紊乱或常常与之有关的障碍具有有利作用的活性物质。

21. 药物, 其包含一种或多种权利要求 1 至 18 中一项或多项所述的式

I化合物和一种或多种抗糖尿病药。

22. 药物, 其包含一种或多种权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物和一种或多种脂质调控剂。

23. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

24. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防其中涉及胰岛素抵抗的障碍的用途。

25. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防糖尿病、包括预防与之有关的后遗症的用途。

26. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防血脂异常和它们的后遗症的用途。

27. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防可能与代谢综合征有关的病症的用途。

28. 权利要求1至18中一项或多项所述的式I化合物用于治疗 and/或预防中枢和外周神经系统的脱髓鞘障碍和其它神经变性障碍的用途。

29. 权利要求1至18中一项或多项所述的化合物与至少一种其它活性化合物组合用于治疗脂肪酸代谢障碍和葡萄糖利用障碍的用途。

30. 权利要求1至18中一项或多项所述的化合物与至少一种其它活性化合物组合用于治疗其中涉及胰岛素抵抗的障碍的用途。

31. 制备包含一种或多种权利要求1至18中一项或多项所述的化合物的药物的方法, 其包括混合活性化合物与药学上适合的载体和将该混合物制成适于施用的形式。