



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103848798 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201210504310. 8

A61P 13/12(2006. 01)

(22) 申请日 2012. 11. 30

A61P 29/00(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

(73) 专利权人 镇江新元素医药科技有限公司

地址 212009 江苏省镇江市新区丁卯经十五路 99 号 18 幢

(56) 对比文件

CN 103130744 A, 2013. 06. 05, 权利要求 1.

US 5614520 A, 1997. 03. 25, 全文.

CN 101282934 A, 2008. 10. 08, 全文.

CN 102781924 A, 2012. 11. 14, 全文.

唐春雷 等. 新型抗痛风药物非布索坦. 《中国新药杂志》. 2009, 第 18 卷 (第 7 期), 577-581.

(72) 发明人 史东方 傅长金 吴捷 刘俊

(74) 专利代理机构 南京天华专利代理有限责任公司 32218

代理人 徐冬涛 吕鹏涛

审查员 王伟

(51) Int. Cl.

C07D 293/06(2006. 01)

C07D 421/10(2006. 01)

C07D 421/12(2006. 01)

C07D 495/04(2006. 01)

A61K 31/41(2006. 01)

A61K 31/4439(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 31/4365(2006. 01)

A61P 19/06(2006. 01)

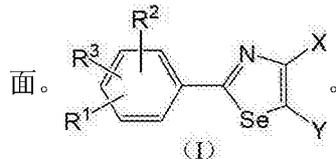
权利要求书3页 说明书30页

(54) 发明名称

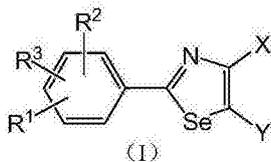
2- 芳基硒唑化合物及其药物组合物

(57) 摘要

本发明公开了一类 2- 芳基硒唑化合物及其药物组合物, 其为式 (I) 所示的化合物或其药学可接受的盐。这类 2- 芳基硒唑化合物具有抑制黄嘌呤氧化酶的活性。这类化合物或其药学上可接受的盐可应用于制备预防或治疗高尿酸症、痛风、糖尿病肾病、炎性疾病、神经性系统疾病的药物方



1. 式 (I) 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中，

X 选自 C_{1-3} 烷基或取代 C_{1-3} 烷基；

Y 选自 $-COOR^a$ 或 $-CONHR^a$ ；

R^1 选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、取代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或取代 C_{1-3} 烷氧基；

R^2 选自 H、D、卤素、 C_{1-3} 烷基、取代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或取代 C_{1-3} 烷氧基；

R^3 选自 $-(CH_2)_n-O-R^b$ 、 $-(CH_2)_n-S-R^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-S(O)CHR^cR^d$ 、 $-S(O)_2CHR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^cR^d$ 、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、萘基、取代萘基、喹啉基、取代喹啉基、苯氧基、取代苯氧基、苯硫基、取代苯硫基、吡啶硫基、取代吡啶硫基、N-乙基吡咯基、取代 N-乙基吡咯基、N-乙基哌啶基、取代 N-乙基哌啶基、吗啉基、取代吗啉基、N-乙基吗啉基、取代 N-乙基吗啉基、哌嗪基、取代哌嗪基、四氢噻吩并吡啶基、取代四氢噻吩并吡啶基、噻唑基、取代噻唑基、噻吩基、取代噻吩基、苯乙酮基、取代苯乙酮基、苯甲砜基、取代苯甲砜基、四氮唑基或取代五甲基四氮唑；

n 为 0-2；

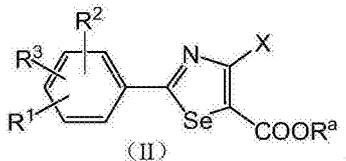
R^a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或取代 C_{1-6} 烷基；

R^b 选自 H、甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、戊基、取代 C_{1-8} 烷基、苯基或取代苯基；

R^c 和 R^d 各自独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基或取代 C_{1-8} 烷基；

基团 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 中的取代基选自 D、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、酰基、酰胺基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氨基、或苯基中的一种或几种。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中该化合物为式 (II) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



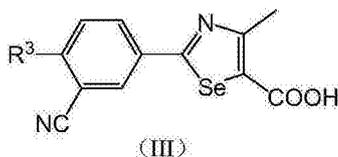
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 X 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 或 $-CF_3$ 。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 R^a 为 H、 C_{1-3} 烷基或取代 C_{1-3} 烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 R^1 选自卤素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_2$ 或 $-OCF_3$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R^2 选自 H 或 D。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中该化合物为式 (III) 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



8. 根据权利要求 4、5、6 或 7 所述的化合物, 其中

R^3 选自 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(O)CHR^cR^d$ 、 $-S(O)_2CHR^cR^d$ 、 $-C(O)NHR^cR^d$ 、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、萘基、取代萘基、苯氧基、取代苯氧基、苯硫基、取代苯硫基、吗啉基、取代吗啉基、N-乙基吗啉基、取代 N-乙基吗啉基、哌嗪基、取代哌嗪基、四氢噻吩并吡啶基、取代四氢噻吩并吡啶基、苯甲砜基或取代苯甲砜基;

R^b 为甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、戊基、取代 C_{1-8} 烷基、苯基或取代苯基;
 R^c 或 R^d 各自独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基或取代 C_{1-8} 烷基;

所述取代基选自 D、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、酰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基或 C_{1-4} 烷氧基中的一种或几种。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物, 其中

R^3 选自 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(O)_2CHR^cR^d$ 、 $-C(O)NHR^cR^d$ 、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、萘基、取代萘基、喹啉基、取代喹啉基、苯硫基、取代苯硫基、苯氧基、取代苯氧基、吡啶硫基、吗啉基、哌嗪基、取代哌嗪基或四氢噻吩并吡啶基;

R^b 为甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、叔丁基、戊基、取代 C_{1-8} 烷基、苯基或取代苯基;
 R^c 或 R^d 各自独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基或取代 C_{1-8} 烷基;

所述取代基选自 D、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHDCH_2D$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ 中的一种或几种。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中选自下列化合物或其药学上可接受的盐:

- 2-(3-氰基-4-乙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-[3-氰基-4-(3-甲基-丁氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-[3-氰基-4-(环己基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-[3-氰基-4-(苯甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-[3-氰基-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3'-氟-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3',4',5'-三甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3'-三氟甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-4'-氯代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-3',4'-二氟代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-2',3',4',5',6'-五氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- 2-(2-氰基-2'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,

2-(2-氰基-2',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(1-萘基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(4-吡啶基)-苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-(3-吡啶基)-苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[2-氰基-4'-(1,2-氘代乙基)-联苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(2-氰基-6-氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-异丁基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(4-氯苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(3-三氟甲基苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(2-吡啶硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-苯甲硫基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-异丙基砒-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-吗啉基-4-基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲
 酸,

2-(3-氰基-4-二甲胺基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氯-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-三氟甲基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-氰基-4-(异丙硫甲基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-[3-溴-4-(苯胺甲酰基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(2-氰基-4'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(2-氰基-3'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(2-氰基-2'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-羟甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-溴-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸-(2-N-乙酰)乙酯。

11. 一种药物组合物,包含如权利要求1中任一所述化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

12. 权利要求1中所述化合物或其药学上可接受的盐在制备黄嘌呤氧化酶抑制剂药物方面的应用。

13. 权利要求1中所述化合物或其药学上可接受的盐在制备预防或治疗高尿酸症、痛风、糖尿病肾病、炎性疾病、神经性系统疾病的药物方面的用途。

2- 芳基噻唑化合物及其药物组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一类 2- 芳基噻唑化合物及其应用,具体属于药物化学领域。本发明还涉及这类化合物的制备方法、含有这些化合物的药物组合物以及它们的医疗用途,特别是作为黄嘌呤氧化酶抑制剂治疗痛风和高尿酸血症的用途。

背景技术

[0002] 痛风症 (gout) 是由于体内嘌呤代谢紊乱导致尿酸生成过多,尿酸钠盐在体内沉积所致的疾病。痛风是继糖尿病之后的第二大代谢疾病,这种疾病已被联合国列为 21 世纪二十大顽症之一。国内外流行病学研究表明,随着人类生活水平的提高及人类平均寿命的延长,高尿酸血症及痛风性疾病的发病率呈升高趋势。有报道指出,在 1990-1999 十年间,美国痛风性关节炎发病率从 0.29% 增至 0.52% (Arthur L. Weaver. Epidemiology of gout [J]. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008, 75 (Suppl 5) :S9-S12); 在 2007-2008 年进行的国家健康调查中,830 万美国人报告说他们的医生已经告诉他们患有痛风;英国和德国在 2000-2005 年间的发病率为 1.4% (L. Annemans, E Spaepen, M Gaskin, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities, and management in general practice 2000-2005 [J]. Ann Rheum Dis, 2008, 67:960-966)。2010 年国内进行的一项针对 3978 名 40-74 岁城市人口的流行病学研究显示:25% 的被调查人口患高尿酸血症 (Raquel Villegas, Yong bing Xiang, Qiu yin Cai, et al. Prevalence and Determinants of Hyperuricemia in Middle-Aged, Urban Chinese Men [J]. Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2010, 8 (3) :263-270), 并且内陆地区发病率低于沿海,不发达地区低于发达地区 (Hairong Nan, Qing Qiao, Yanhu Dong, et al. The prevalence of hyperuricemia in a population of the coastal city of Qingdao, China [J]. The Journal of Rheumatology, 2006, 33 (7) :1346-1350.)。据 2004 年中国疾病与健康调查中心分析报告表明,目前我国高尿酸血症患者人数达 1.2 亿,其中痛风患者超过 7500 万人,而且正以每年 0.97% 年增长率增加,严重危害人们的生命和健康!

[0003] 痛风的发病是由于体内尿酸水平不断升高,引起高尿酸血症。随着尿酸水平过饱和,尿酸钠盐出现结晶化,并沉积在关节和软组织等部位。当体内尿酸水平发生快速变化、局部创伤引起微小晶体释放或尿酸盐晶体蛋白包衣发生改变时,引起痛风的炎性反应,继而诱发痛风。尿酸为体内核酸 (包括食物中的核酸) 中嘌呤的代谢终产物。其含量与体内核酸的分解代谢速度、肾的排泄功能有关。当尿酸的生成增多或排泄减少,均可使尿酸蓄积而出现高尿酸血症。一般认为 37℃ 时血清中尿酸含量男性 $>420 \mu\text{mol/L}$ (70mg/L), 女性 $>360 \mu\text{mol/L}$ (60mg/L) 时为高尿酸血症。

[0004] 痛风还可以导致诸多并发症。据统计,90% 的痛风患者将引发阳痿、肾炎、结石等,也会导致慢性肾病和心脏病等并发症;50% 的患者易产生关节的严重变形而致残;30% 的患者易引起尿毒症、肾衰竭等疾病而导致死亡 (Grobner W, Walter-Sack I. Treatment of hyperuricemia and gout [J]. Med Monatsschr Pharm. 2005, 28 (5) :159-164)。

痛风还与高血压、代谢综合征、高脂血症、糖尿病、胰岛素抵抗和等多种病症相关 (Terkeltaub RA. Clinicalpractice. Gout[J]. N Engl J Med. 2003;349:1647-1655) (Schlesinger N, Schumacher HR Jr. Gout: can management be improved?[J]. Curr Opin Rheumatol. 2001;13:240-244)。

[0005] 目前治疗痛风的药物主要有抗炎药, 促进尿酸排泄药以及抑制尿酸生成药物。

[0006] 一些抗炎药物如秋水仙碱, 非甾体抗炎药 (NSAIDS), 促肾上腺皮质激素 (ACTH), 糖皮质激素等主要用于治疗急性痛风性关节炎, 可以缓解病人暂时的疼痛。其中秋水仙碱常伴有腹泻、呕吐、腹痛性痉挛等常见的不良反应; 非甾体类抗炎药可以短期内缓解疼痛, 但是大部分的非甾体类抗炎药都伴有严重的胃肠道反应。促肾上腺皮质激素和糖皮质激素能抑制非感染性炎症, 减轻充血水肿, 抑制炎症细胞移动, 降低自身免疫水平, 用于治疗严重的急性痛风患者并伴有全身症状的患者, 但是这类药物有很强烈的反弹作用。

[0007] 要更好地解决痛风症就要从根本上降低体内尿酸的水平。降低体内的尿酸水平主要是通过促进尿酸的排泄和减少尿酸的生成两种途径来解决。目前促进体内的尿酸的排泄药物主要有: 丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆等。该类药能抑制肾小管对尿酸的重吸收, 作用于肾近曲小管的尿酸盐转运体, 从而抑制尿酸的重吸收, 增加其排泄, 从而降低体内的尿酸浓度。丙磺舒由美国 Merck 公司研制, 其主要副作用表现有皮疹、严重的胃肠道刺激和药热等。1976 年上市由法国 Snaofi-Synthelabo 公司研制的苯溴马隆 (痛风利仙) 以及 1959 年上市的由美国 Navatris 公司研制的苯磺唑酮, 它们的作用原理与丙磺舒相同。研究发现, 这类药物的主要副作用是患者用药时必须碱化尿液, 而且不能用于肾功能不全的病人。并且据研究报告, 苯溴马隆有很大的肝脏毒性, 已从大部分欧洲市场撤出 (Jansen TL, Reinders MK, van Roon EN, et al. Benzbromarone with drawn from the European market: another case of "absence of evidence is evidence of absence"? [J]. Clin Exp Rheumatol, 2004, 22(5):651)。

[0008] 另外一类治疗痛风的药物为抑制尿酸生成药。研究表明此类药物主要是通过抑制嘌呤代谢过程中所需要的黄嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase, XO) 的活性从而抑制嘌呤向尿酸的转化, 从根本上减少尿酸的生成, 从而起到治疗痛风的作用。上世纪六十年代上市的别嘌呤醇是次黄嘌呤的类似物, 是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂。主要用于肾功能不全的病人, 虽然已经使用了半个世纪, 但是病人常伴有发热、过敏性皮疹、腹痛、腹泻、白细胞及血小板减少, 甚至有肝功能损害等副作用。研究发现别嘌呤醇的代谢产物奥西嘌呤也具有抑制黄嘌呤氧化酶的活性, 但是同时也发现别嘌呤醇的毒副作用也是由于其代谢产物如奥西嘌呤所致。

[0009] 非布索坦 (Febuxostat) 是新一代黄嘌呤氧化酶抑制剂, 临床上用于预防和治疗高尿酸血症及其引发的痛风。日本帝人公司 (Teijin) 于 2004 年初在日本申请上市, 欧盟于 2008 年 5 月份批准其上市, 美国 FDA 于 2009 年 2 月批准上市。非布索坦能够抑制黄嘌呤氧化酶的氧化态和还原态。相比之下, 别嘌呤醇抑制氧化态黄嘌呤氧化酶的能力很弱。非布索坦主要通过肝脏代谢, 而别嘌呤醇的代谢和排泄主要通过肾脏, 可以较好地避免别嘌呤醇因肾脏代谢和排泄引起的不良反应 (Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase [J]. Life Sci. 2005;76:1835-1847) (Becker MA, schumacher

HR Jr, Wortman RL. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyper-uricemia and gout[J]. N Engl J Med. 2005, 353:2450-2461)。III 期临床试验报告：治疗组与对照组相比，在治疗结束后血浆尿酸水平低于 60mg/L。别嘌呤醇敏感的患者能够很好地适应非布索坦。80~120mg/天的非布索坦的剂量较之 300mg/天的别嘌呤醇能够更有效的降低血浆尿酸盐水平 (Pohar S, Murphy G. Febuxostat for prevention of gout attacks[J]. Issues Emerg Health Technol. 2006;87:1-4)。

[0010] 目前为止，以黄嘌呤氧化酶作为靶点的黄嘌呤氧化酶抑制剂几乎都是杂环化合物，而且绝大多数都为氮杂环芳香化合物，例如报道有苯基吡唑啉衍生物 (W09818765, JP10310578)、2-苯基噻唑啉衍生物 (W09631211, JP2002105067)、3-苯基异噻唑啉衍生物 (JP6211815)、C 稠合的嘧啶衍生物 (W02005121153)、2-苯基噻吩衍生物 (W02006022375)、2-苯基吡啶衍生物 (W02006022374)、芳基三唑类化合物 (Nakazawa T, Miyata K, Omura K, et al. Metabolic profile of FYX-051 (4-(5-pyridin-4-yl-1H-[1,2,4]triazol-3-yl)pyridine-2-carbonitrile) in the rat, dog, monkey, and human: identification of N-glucuronides and N-glucosides[J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(11):1880-1886)、三芳基甲酸衍生物 (W02007043457) 等。由于此类药物可以从根本上减少尿酸的生成，起到治疗痛风的作用，因此人们很重视这类药物的开发。随着对黄嘌呤氧化酶靶点研究的深入，以及计算机等方面的不断开发，人们将黄嘌呤氧化酶的晶体结构完全解析，对药物的作用机理有了进一步的明确，为研究此类药物奠定了必要的基础。

[0011] 在过去的几十年里黄嘌呤氧化酶抑制剂开发进度缓慢，这与高尿酸血症人群和痛风患者比例小等原因有关。但近年来高尿酸血症和痛风发病率有增高趋势，引起了研究者对抗痛风药研究的重视；同时，随着黄嘌呤氧化还原酶研究的深入，人们发现抑制黄嘌呤氧化还原酶的活性除可治疗高尿酸血症外，对缺血 / 再灌注损伤、尤其是心衰也有一定疗效，说明高效低毒的黄嘌呤氧化酶抑制剂具有巨大开发潜力和应用价值。就痛风这一顽疾而言，以黄嘌呤氧化酶为作用靶点的新药设计已经得到广泛重视，多种高活性化合物已经进入临床试验，但仍面临毒副作用较大等诸多问题，有待更深入的研究。

发明内容

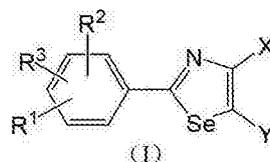
[0012] 本发明的目的是在现有技术的基础上，提供一类 2-芳基硒唑化合物。

[0013] 本发明的另一目的是提供一种上述 2-芳基硒唑化合物在制备黄嘌呤氧化酶抑制剂，或者在制备预防或治疗高尿酸症、痛风、糖尿病肾病、炎性疾病、神经性系统疾病等药物方面的用途。

[0014] 本发明的目的可以通过以下措施达到：

[0015] 式 (I) 所示的 2-芳基硒唑化合物或其药学上可接受的盐：

[0016]



[0017] 其中，

[0018] X 选自 H、D、卤素、C₁₋₃烷基、C₁₋₃取代烷基、C₁₋₃烷氧基或 C₁₋₃取代烷氧基；

[0019] Y 选自 $-\text{COOR}^a$ 或 $-\text{CONHR}^a$;

[0020] R^1 选自卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 取代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 取代烷氧基;

[0021] R^2 选自 H、D、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 取代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 取代烷氧基;

[0022] R^3 选自 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 取代烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{COOR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NHR}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{CHR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CHR}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、杂芳基或取代杂芳基;

[0023] n 为 0-2;

[0024] R^a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 取代烷基;

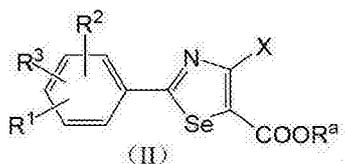
[0025] R^b 选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 取代烷基、芳基、取代芳基、杂环基、取代杂环基、杂芳基或取代杂芳基;

[0026] R^c 和 R^d 各自独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 取代烷基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{1-8} 取代烷氧基、酰基或取代酰基;或者 R^c 和 R^d 环化以形成环烷基、取代环烷基、杂环基或取代杂环基;

[0027] 基团 X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 或 R^d 中的取代基选自 D、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、酰基、酰胺基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氨基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_3-8 环烷基、芳基、杂环基或杂芳基中的一种或几种。

[0028] 在一种优选方案中,本发明的 2-芳基硒唑化合物可进一步为具有式 (II) 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐,

[0029]



[0030] 在一种优选方案中, X 为 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 卤素或羟基取代的烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤素取代烷氧基;

[0031] 进一步地, X 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、F、Cl、Br、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

[0032] 更进一步地, X 为 $-\text{CH}_3$ 。

[0033] 在一种优选方案中, Y 为 $-\text{COOR}^a$, R^a 为 H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 取代烷基。

[0034] 进一步地, Y 为 $-\text{COOH}$ 。

[0035] 在一种优选方案中, R^1 选自 H、D、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、酰基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基。

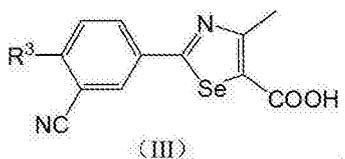
[0036] 进一步地, R^1 选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 或 $-\text{OCF}_3$ 。

[0037] 更进一步地, R^1 选自 Cl、Br、 $-\text{CN}$ 、三氟甲基。

[0038] 在一种优选方案中, R^2 选自 H 或 D。

[0039] 在一种优选方案中,本发明的化合物可以为式 (III) 所示的化合物或其药学上可接受的盐,

[0040]



[0041] 在一种优选方案中, R^3 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 取代烷基、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

R^b 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(O)CHR^cR^d$ 、 $-S(O)_2CHR^cR^d$ 、 $-C(O)NHR^cR^d$ 、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、萘基、取代萘基、喹啉基、取代喹啉基、苯氧基、取代苯氧基、苯硫基、取代苯硫基、吡啶硫基、取代吡啶硫基、N-乙基吡咯基、取代N-乙基吡咯基、N-乙基哌啶基、取代N-乙基哌啶基、吗啉基、取代吗啉基、N-乙基吗啉基、取代N-乙基吗啉基、哌嗪基、取代哌嗪基、四氢噻吩并吡啶基、取代四氢噻吩并吡啶基、噻唑基、取代噻唑基、噻吩基、取代噻吩基、苯乙酮基、取代苯乙酮基、苯甲砜基、取代苯甲砜基、四氮唑基或取代五甲基四氮唑；

[0042] 进一步地， R^3 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 取代烷基、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(O)_2CHR^cR^d$ 、 $-C(O)NHR^cR^d$ 、苯基、取代苯基、吡啶基、取代吡啶基、萘基、取代萘基、喹啉基、取代喹啉基、苯硫基、取代苯硫基、苯氧基、取代苯氧基、吡啶硫基、吗啉基、哌嗪基、取代哌嗪基或四氢噻吩并吡啶基；

[0043] 在一种优选方案中， R^b 为 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 取代烷基、苯基或取代苯基； R^c 或 R^d 各自独立地选自 H、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 取代烷基、酰基或取代酰基。

[0044] 在一种优选方案中， R^3 中的取代基选自 D、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、酰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷氨基、苯基或 C_{3-8} 环烷基中的一种或几种。

[0045] 进一步地， R^3 中的取代基选自 D、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CHDCH_2D$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 、苯基或 C_{3-8} 环烷基的一种或几种。

[0046] 在另一种优选方案中， R^3 选自 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2C_6H_{11}$ 、 $-OCH_2C_3H_5$ 、 $-SCH(CH_3)_2$ 、 $-SCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2SCH(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、苯基、一甲氧基苯基、二甲氧基苯基、三甲氧基苯基、甲氧基氟代苯基、三氟甲氧基苯基、氯代苯基、二氟苯基、五氘苯基、甲基哌嗪基苯基、苯胺甲酰基、苄硫基、苄氧基、萘基、吡啶基、吡啶硫基、二氘代乙基吡啶基、苯硫基、氯代苯硫基、三氟甲基苯基、三氟甲基苯硫基、吗啉基、甲基哌嗪基、或四氢噻吩并吡啶基。

[0047] 本发明的 2-芳基硒唑化合物，其进一步可选自下列化合物或其药学上可接受的盐：

[0048] 2-(3-氰基-4-乙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0049] 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0050] 2-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0051] 2-[3-氰基-4-(3-甲基-丁氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0052] 2-[3-氰基-4-(环己基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0053] 2-[3-氰基-4-(苯甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0054] 2-[3-氰基-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0055] 2-(2-氰基-联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0056] 2-(2-氰基-3',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

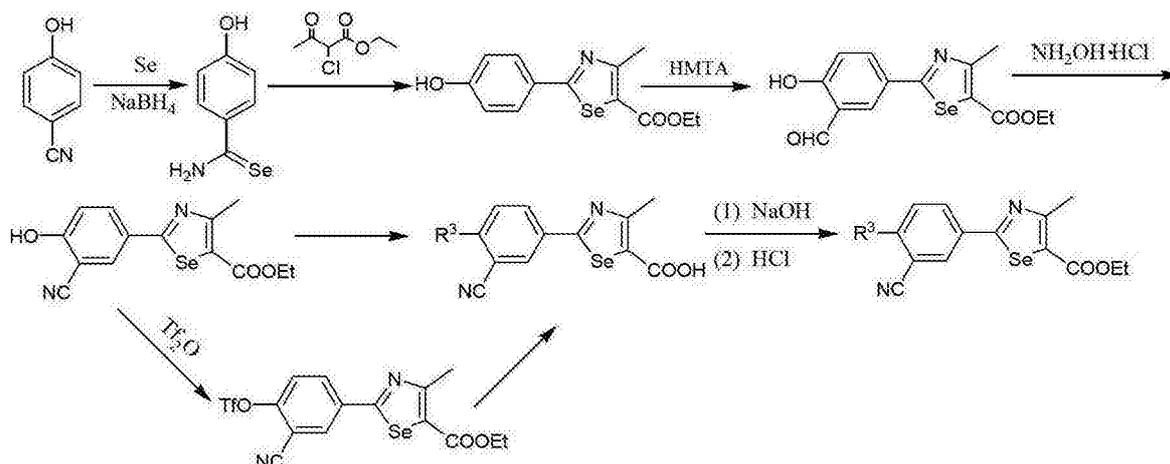
[0057] 2-(2-氰基-3'-氟-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0058] 2-(2-氰基-3',4',5'-三甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

[0059] 2-(2-氰基-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

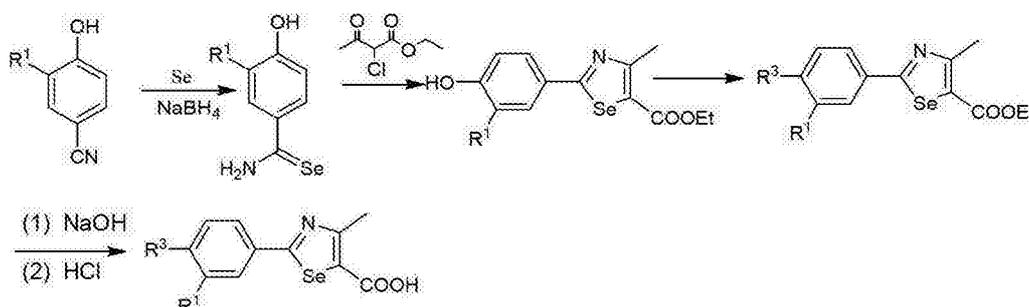
[0060] 2-(2-氰基-3'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸，

- [0061] 2-(2-氰基-3'-三氟甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0062] 2-(2-氰基-4'-氯代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0063] 2-(2-氰基-3',4'-二氟代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0064] 2-(2-氰基-2',3',4',5',6'-五氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0065] 2-(2-氰基-2'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0066] 2-(2-氰基-2',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0067] 2-[3-氰基-4-(1-萘基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0068] 2-[3-氰基-4-(4-吡啶基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0069] 2-(3-氰基-4-(3-吡啶基)-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0070] 2-[2-氰基-4'-(1,2-氘代乙基)-联苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0071] 2-(2-氰基-6-氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0072] 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0073] 2-(3-氰基-4-异丁基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0074] 2-[3-氰基-4-(4-氯苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0075] 2-[3-氰基-4-(3-三氟甲基苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0076] 2-[3-氰基-4-(2-吡啶硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0077] 2-(3-氰基-4-苯甲硫基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0078] 2-(3-氰基-4-异丙基砜-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0079] 2-(3-氰基-4-吗啉基-4-基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0080] 2-[3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0081] 2-{3-氰基-4-{6,7-二氢-4-氢-噻吩并[3,2-c]吡啶基}-苯基}-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0082] 2-(3-氰基-4-二甲胺基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0083] 2-(3-氯-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0084] 2-(3-三氟甲基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0085] 2-[3-氰基-4-(异丙硫甲基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0086] 2-[3-溴-4-(苯胺甲酰基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0087] 2-(2-氰基-4'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸,
- [0088] 2-(2-氰基-3'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸
- [0089] 2-(2-氰基-2'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸
- [0090] 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-羟甲基-硒唑-5-甲酸。
- [0091] 2-(3-溴-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸
- [0092] 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸-(2-N-乙酰)乙酯
- [0093] 本发明的化合物 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸-(2-N-乙酰)乙酯为 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸的可能的
前药 (Prodrug)。
- [0094] 本发明化合物的几种合成路线如下：
- [0095] 合成路线一：
- [0096]



[0097] 合成路线二：

[0098]



[0099] 本发明化合物可以用上述或类似上述的制备方法制备得到，根据取代基的不同和取代基位置的不同选用相应的原料即可。特殊方法制备的将在实施例中具体描述。

[0100] 除非另有说明，下列用在权利要求书和说明书中的术语有如下含义：

[0101] “氢”，是指氕 (1H)，它是氢元素的主要稳定同位素。

[0102] “氘”，是指氢的一种稳定形态同位素，也被称为重氢，其元素符号为 D。

[0103] “烷基”，表示 1-20 个碳原子的饱和的脂烃基，包括直链和支链基团（本申请书中提到的数字范围，例如“1-20”，是指该基团，此时为烷基，可以含 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等，直至包括 20 个碳原子）。含 1-4 个碳原子的烷基称为低级烷基。当低级烷基没有取代基时，称其为未取代的低级烷基。更优选的是，烷基是有 1-10 个碳原子的中等大小的烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。最好是，烷基为有 1-4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基或叔丁基等。烷基可以是取代的或未取代的。

[0104] 本发明中的“环烷基”表示全部为碳的单环或稠合的环（“稠合”环意味着系统中的每个环与系统中的其它环共享毗邻的一对碳原子）基团，其中一个或多个环不具有完全连接的 π 电子系统，其一般具有 3-10 个碳原子，环烷基的实施例（不局限于）为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、金刚烷、环己二烯、环庚烷和环庚三烯。环烷基可为取代的和未取代的。

[0105] 本发明中的“杂环基”包括“杂环烷基”和“杂芳基”。其中“杂环烷基”表示至少含有一个杂原子的单环或稠合的饱和环（“稠合”环意味着系统中的每个环与系统中的其它环共享毗邻的一对碳原子）基团，其中一个或多个环不具有完全连接的 π 电子系统，其一般具有 3-10 个碳原子。本发明中的“杂芳基”表示 5 至 12 个环原子的单环或稠合环基团，

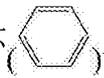
含有一个、两个、三个或四个选自 N、O 或 S 的环杂原子,其余环原子是 C,另外具有完全共轭的 π 电子系统。未取代的杂芳基地非限制性实施例有吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、嘧啶、喹啉、异喹啉、嘌呤、四唑、三嗪和咪唑。杂芳基可以是取代的或未取代的。

[0106] 本发明中的“芳基”表示 6 至 12 个碳原子的全碳单环或稠合多环基团,具有完全共轭的 π 电子系统。芳基的非限制性实施例有苯基、萘基和蒽基。芳基可以是取代的或未取代的。

[0107] “羟基”表示 -OH 基团。

[0108] “烷氧基”表示 -O- (未取代的烷基) 和 -O- (未取代的环烷基) 基团,其进一步表示 -O- (未取代的烷基)。代表性实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0109] “烷硫基”表示 -S- (未取代的烷基) 和 -S- (未取代的环烷基) 基团,其进一步表示 -S- (未取代的烷基)。代表性实施例包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基等。

[0110] “苯基”表示苯环  上任一位点与其他基团相连的基团。

[0111] “苯硫基”表示 -S- 苯基基团。

[0112] “苯氧基”表示 -O- 苯基基团。

[0113] “烷基羰基”表示 (未取代的烷基)-C(=O)- 和 (未取代的环烷基)-C(=O)- 基团,其进一步指前者。

[0114] “卤素”表示氟、氯、溴或碘,优选为氟、氯或溴。

[0115] “氰基”表示 -CN 基团。

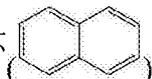
[0116] “硝基”表示 -NO₂ 基团。

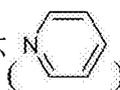
[0117] “酰基”表示 -C(O)Q 基团,其中 Q 可以为氢 (即甲酰基),也可以为烷基、烷氨基、芳基、芳氨基等,如乙酰基、丙酰基、苯氨甲酰基、苯甲酰基等。

[0118] “氨基”表示 -NH₂ 基团。

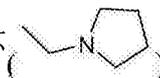
[0119] “烷基氨基”表示 -NH- 烷基基团。

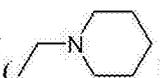
[0120] “氘代烷基”表示烷基中的一个或多个氢被氘所取代的基团。

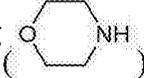
[0121] “萘基”表示萘环  上任一点位与其他基团相连的基团。

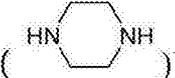
[0122] “吡啶基”表示吡啶环  上 2-6 位中的任一位点与其他基团相连的基团。

[0123] “吡啶硫基”表示 -S- 吡啶基基团

[0124] “N-乙基吡咯基”表示 N-乙基吡咯环  的 (CH₃-) 与其他基团相连的基团。

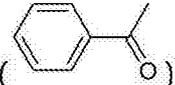
[0125] “N-乙基哌啶基”表示 N-乙基哌啶环  的 (CH₃-) 与其他基团相连的基团。

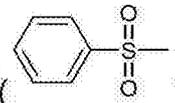
[0126] “吗啉基”表示吗啉环  上 2-6 位中的任一位点 (包括 N-) 与其他基团相连的基团。

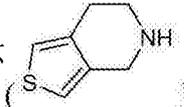
[0127] “哌嗪基”表示哌嗪环  上的任一位点 (包括 N-) 与其他基团相连的基团。

[0128] “噻唑基”表示噻唑环  上 2-5 位中的任一位点 (包括 N-) 与其他基团相连的基团。

[0129] “噻吩基”表示噻吩环  上 2-5 位中的任一位点与其他基团相连的基团。

[0130] “苯乙酮基”表示苯乙酮  上 (CH₃-) 与其他基团相连的基团。

[0131] “苯甲砞基”表示苯甲砞  上 (CH₃-) 与其他基团相连的基团。

[0132] “四氢噻吩并吡啶基”表示四氢噻吩并吡啶环  上任一的可与其他基团连接的位点 (包括 N-) 与其他基团相连的基团。

[0133] 本发明中的“C₃₋₈环烷基取代的C₁₋₈烷氧基”类基团中的“C₃₋₈”和“C₁₋₈”仅限定其紧邻基团的碳原子数,并非是整个基团的碳原子数

[0134] “药学上可接受的盐”是包含式 (I) 或式 (II) 的化合物与有机酸或无机酸形成的盐,表示保留母体化合物的生物有效性和性质的那些盐。这类盐包括:

[0135] (1) 与酸成盐,通过母体化合物的游离碱与无机酸或有机酸的反应而得,无机酸例如(但不限于)盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、偏磷酸、硫酸、亚硫酸和高氯酸等,有机酸例如(但不限于)乙酸、丙酸、丙烯酸、草酸、(D) 或 (L) 苹果酸、富马酸、马来酸、羟基苯甲酸、γ-羟基丁酸、甲氧基苯甲酸、邻苯二甲酸、甲磺酸、乙磺酸、萘-1-磺酸、萘-2-磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、扁桃酸、琥珀酸或丙二酸等。

[0136] (2) 存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子代替或者与有机碱配位化合所生成的盐,金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子,有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。

[0137] “药用组合物”指的是在此描述的一种或多种化合物或者它们的药学上可接受的盐和前药与其它的化学成分,例如药学上可接受的载体和赋形剂的混合物。药用组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

[0138] “前药”指的是在经过生物体内转化后才具有药理作用的化合物。前体药物本身没有生物活性或活性很低,经过体内代谢后变为有活性的物质,这一过程的目的在于增加药物的生物利用度,加强靶向性,降低药物的毒性和副作用。

[0139] 本发明包括一种药物组合物,其包含本发明中任一所述化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

[0140] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可应用于制备黄嘌呤氧化酶抑制剂药物方面。

[0141] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可应用于制备预防或治疗高尿酸症、痛风、糖尿病肾病、炎性疾病、神经性系统疾病的药物方面。

具体实施方式

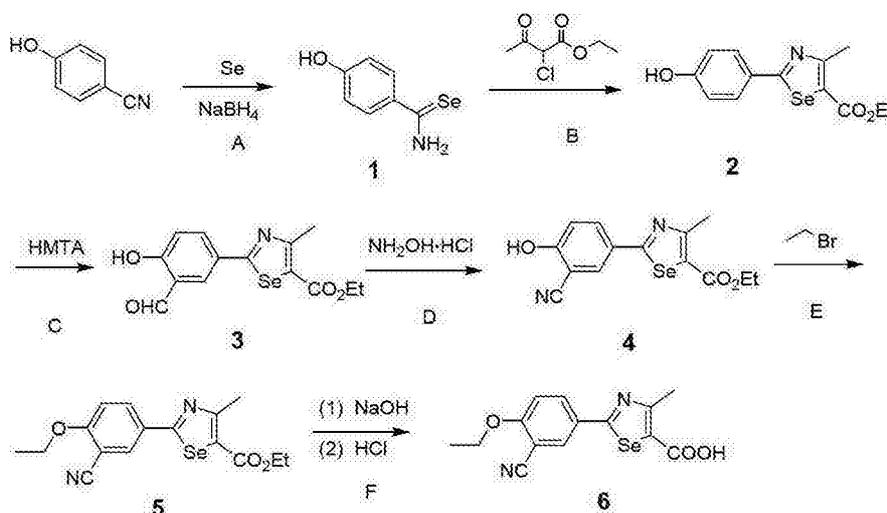
[0142] 给出下列制备例和实施例，使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不应被解释为限制本发明的范围，仅仅是其例证和代表。

[0143] 合成实施例

[0144] 实施例 1

[0145] 2-(3-氰基-4-乙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(6)的合成

[0146]



[0147] 步骤 A: 在冰水浴及氮气保护下将无水乙醇 (540mL) 在 3~4 小时内滴加到硒粉 (50.0g, 0.633mol) 和硼氢化钠 (26.4g, 0.698mol) 的混合物中, 加完后升温到室温, 继续搅拌 1 小时。然后加入含对羟基苯氰 (18.84g, 0.158mol) 的吡啶溶液 (126mL), 升温至回流, 再缓慢滴加 2M 盐酸溶液 (320mL), 滴加时间不少于 4 小时, 加完后回流反应过夜。TLC 分析表明反应结束。减压蒸除大部分乙醇, 加水 (400mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (200mL×2) 萃取, 合并的有机相用 2M 盐酸 (100mL) 洗涤, 然后用饱和食盐水 (100mL) 洗涤, 减压蒸除溶剂, 所得产品用石油醚 / 乙酸乙酯重结晶得对羟基硒代苯甲酰胺 (25.0g) (1), 收率: 79.1%。

[0148] 步骤 B: 将化合物 1 (25.0g, 0.125mol) 及 2-氯代乙酰乙酸乙酯 (24.7g, 0.150mol) 加入到无水乙醇 (500mL) 中, 升温回流 3 小时。TLC 分析表明反应结束。反应液冷却至室温, 减压抽滤, 收集滤饼, 干燥得 2-(4-羟基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (2) (32.7g), 收率 84.3%。

[0149] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 7.81 (dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.87 (dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.26 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.28 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0150] 步骤 C: 将化合物 2 (17.6g, 56.7mmol) 和六次甲基四胺 (HMTA) (9.8g, 69.9mmol) 加入到三氟乙酸 (85mL) 中, 反应液升温到 85℃ 搅拌反应 42 小时, TLC 分析表明反应结束。减压蒸除大部分溶剂, 然后滴加水 (300mL), 搅拌 60 分钟后过滤, 滤饼再用乙酸乙酯

(200mL) 溶解,分液除去残留的水,无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂,用硅胶柱(200~300 目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/8洗脱)分离纯化得 2-(3-甲酰基-4-羟基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯(3)(8.7g),收率:45.3%。

[0151] 步骤 D:将化合物 3(8.7g,25.7mmol)、盐酸羟胺(2.6g,37.4mmol)和甲酸钠(2.5g,36.7mmol)加入到甲酸(90mL)中,所得溶液升温回流 42 小时,TLC 分析表明反应结束。反应液冷却至室温,滴加水(270mL),有大量固体析出,然后进一步冷却到 0~5℃,搅拌 30 分钟,过滤,滤饼用大量水洗,真空烘干得浅黄色固体。该固体用石油醚/乙酸乙酯重结晶得 2-(3-氰基-4-羟基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯(4)(7.0g),收率:81.2%。

[0152] 步骤 E:将化合物 4(70mg,0.209mmol)溶解在 DMF(5mL)中,加入碘化钾(7mg,0.042mmol)、无水碳酸钾(34.7mg,0.251mmol)和溴乙烷(32mg,0.293mmol),所得混合物在 70℃搅拌过夜。冷却到室温,加水稀释,过滤,滤饼经硅胶柱(200~300 目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/20洗脱)纯化后得到 2-(3-氰基-4-乙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯(5),该酯直接用于下一步反应。

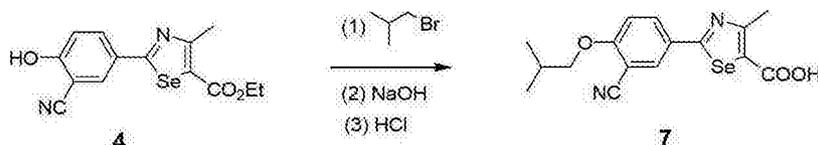
[0153] 步骤 F:将上步反应得到的化合物 5 溶解在 THF(4mL)和甲醇(11mL)中,加入 2M 氢氧化钠溶液(3mL),混合物升温到 55℃反应 0.5 小时。反应结束后减压蒸除约一半溶剂,加入水(20mL),用稀盐酸调 pH 值至 5~6,过滤,干燥得 2-(3-氰基-4-乙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(6)。

[0154] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.23(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),4.27(q,J=6.8Hz,2H),2.67(s,3H),1.39(t,J=6.4Hz,3H)。MS(EI,m/z):335.1[M-H]。

[0155] 实施例 2

[0156] 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(7)的合成

[0157]



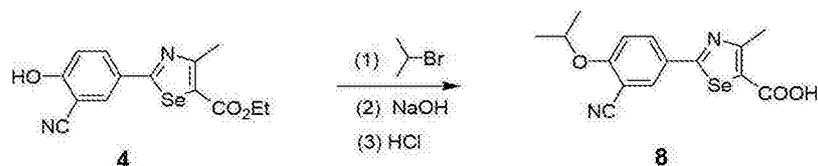
[0158] 实验操作参见实施例 1 中的步骤 E 和步骤 F。

[0159] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.26(d,J=2.4Hz,1H),8.18(dd,J=2.0,9.2Hz,1H),7.34(d,J=9.2Hz,1H),4.00(d,J=6.8Hz,2H),2.63(s,3H),2.14~2.04(m,1H),1.02(d,J=6.8Hz,6H)。MS(EI,m/z):363.2[M-H]。

[0160] 实施例 3

[0161] 2-(3-氰基-4-异丙氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(8)的合成

[0162]



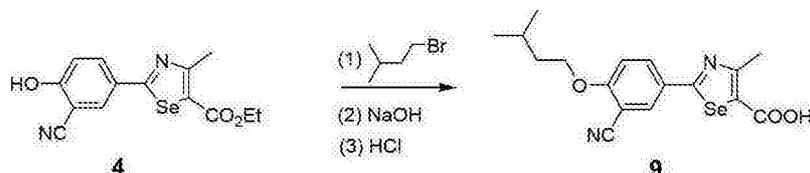
[0163] 实验操作参见实施例 1 中的步骤 E 和步骤 F。

[0164] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.29(d,J=2.4Hz,1H),8.20(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),4.94~4.88(m,1H),2.65(s,3H),1.36(d,J=6.0Hz,6H)。MS(EI,m/z):

349. 1 [M-H]。

[0165] 实施例 4

[0166] 2-[3-氰基-4-(3-甲基-丁氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (9) 的合成
[0167]

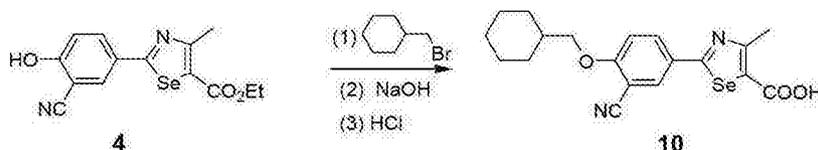


[0168] 实验操作参见实施例 1 中的步骤 E 和步骤 F。

[0169] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 13.28 (s, 1H), 8.30 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=1.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.26~4.25 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.86~1.78 (m, 1H), 1.70~1.68 (m, 2H), 0.96 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。MS (EI, m/z): 377.2 [M-H]。

[0170] 实施例 5

[0171] 2-[3-氰基-4-(环己基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (10) 的合成
[0172]

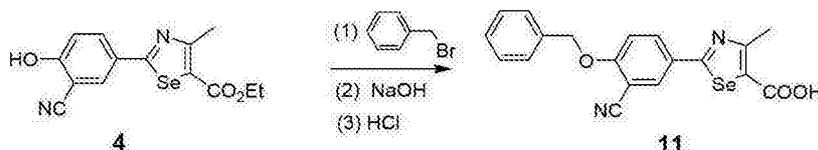


[0173] 实验操作参见实施例 1 中的步骤 E 和步骤 F。

[0174] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.18 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.91~1.65 (m, 5H), 1.29~1.07 (m, 6H)。MS (EI, m/z): 403.2 [M-H]。

[0175] 实施例 6

[0176] 2-[3-氰基-4-(苯甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (11) 的合成
[0177]

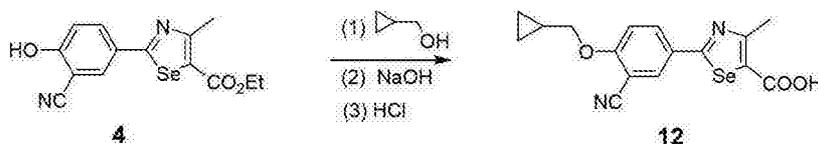


[0178] 实验操作参见实施例 1 中的步骤 E 和步骤 F。

[0179] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.34 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.52~7.38 (m, 6H), 5.38 (s, 2H), 2.65 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 397.2 [M-H]。

[0180] 实施例 7

[0181] 2-[3-氰基-4-(环丙基甲氧基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (12) 的合成
[0182]



[0183] 将化合物 4 (100mg, 0.298mmol) 溶解在 THF (5mL) 中, 然后加入环丙基甲醇 (35mg, 0.485mmol) 和三苯基磷 (130mg, 0.496mmol), 再滴加偶氮二甲酸二乙酯 (85mg,

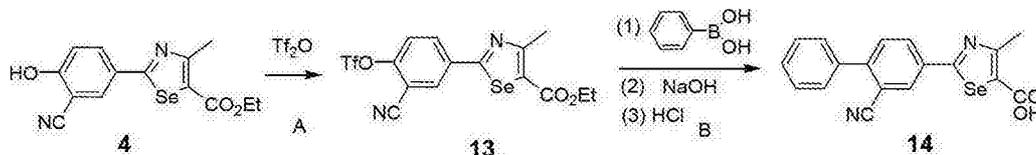
0.488mmol),然后在室温下搅拌反应过夜。减压蒸除溶剂,然后利用硅胶柱(200~300目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/20洗脱)纯化。再按实施例1中实验步骤F方法水解,并酸化后得到2-(3-氰基-4-环丙基甲氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(12)。

[0184] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.30(t, J=1.2Hz,1H),8.22~8.19(m,1H),7.33(d, J=8.8Hz,1H),4.09(d, J=7.2Hz,2H),2.65(s,3H),1.30~1.28(m,1H),0.65~0.61(m,2H),0.42~0.40(m,2H)。MS(EI, m/z):361.2[M-H]。

[0185] 实施例8

[0186] 2-(2-氰基-联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(14)的合成

[0187]



[0188] 步骤A:取化合物4(7.0g,20.9mmol)悬浮在无水二氯甲烷(100mL)中,加入DMAP(262mg,2.14mmol)和吡啶(7.0mL),混合物搅拌澄清后用冰盐浴冷却,滴加三氟甲烷磺酐(10.8mL),然后在冰盐浴下继续搅拌1小时,TLC分析表明反应结束。减压蒸除二氯甲烷,加入适量水,用乙酸乙酯(70mL \times 3)萃取,合并的有机相分别用稀盐酸(50mL)和饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂,得2-(3-氰基-4-三氟甲烷磺酰基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯(13)(9.7g),收率:99%。

[0189] 步骤B(1):向含化合物13(110mg,0.235mmol)、苯硼酸(52.7mg,0.422mmol)和无水碳酸钾(53mg,0.384mmol)的混合物中加入甲苯(10mL)及四(三苯基膦)钯(20mg,0.017mmol),所得混合物在氮气保护下升温到110 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌过夜。反应液冷却到室温,经硅藻土垫过滤,滤液利用硅胶柱(200~300目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/15洗脱)纯化得2-(2-氰基-联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯。

[0190] ^1H NMR(CDCl_3 ,400MHz) δ 8.50(d, J=1.6Hz,1H),8.33(dd, J=1.6,8.0Hz,1H),7.64~7.61(m,3H),7.57~7.51(m,3H),4.37(q, J=6.4Hz,2H),2.82(s,3H),1.42(t, J=6.4Hz,3H)。

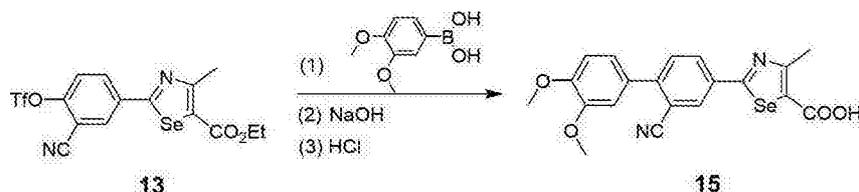
[0191] 步骤B(2):步骤B(1)所得酯,按实施例1中实验步骤F方法水解,并酸化后得2-(2-氰基-联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(14)。

[0192] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) δ 8.50(d, J=1.6Hz,1H),8.33(dd, J=1.6,8.4Hz,1H),7.77~7.54(m,6H),2.70(s,3H)。MS(EI, m/z):367.1[M-H]。

[0193] 实施例9

[0194] 2-(2-氰基-3',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(15)的合成

[0195]



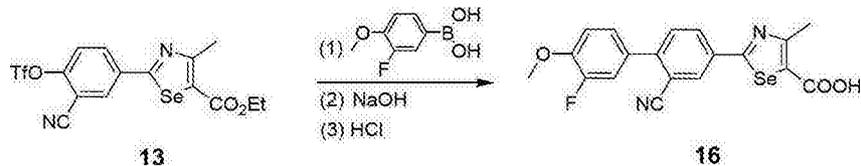
[0196] 实验操作参见实施例8中的步骤B。

[0197] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.46 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27~7.22 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 6H), 2.70 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 427.2 [M-H]。

[0198] 实施例 10

[0199] 2-(2-氰基-3'-氟-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (16) 的合成

[0200]



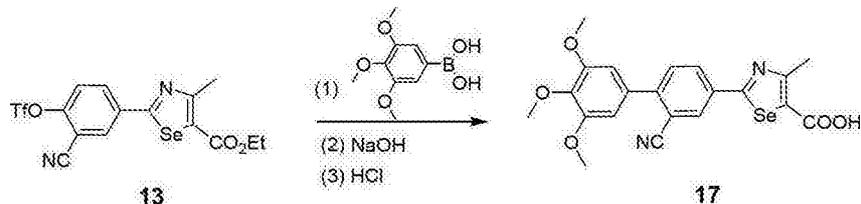
[0201] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0202] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.47 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.31 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=2.4, 12.0\text{Hz}$, 1H), 7.49~7.47 (m, 1H), 7.37 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 415.2 [M-H]。

[0203] 实施例 11

[0204] 2-(2-氰基-3',4',5'-三甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (17) 的合成

[0205]



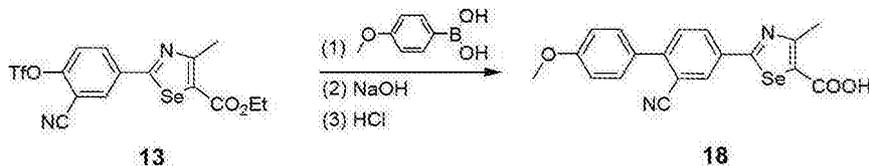
[0206] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0207] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.46 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 457.2 [M-H]。

[0208] 实施例 12

[0209] 2-(2-氰基-4'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (18) 的合成

[0210]



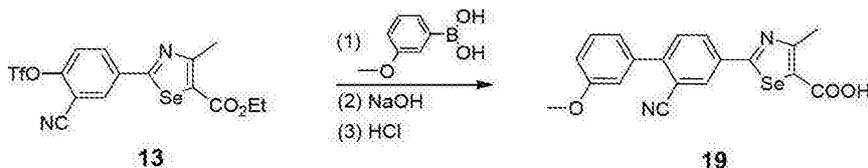
[0211] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0212] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.45 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.13 (dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 397.2 [M-H]。

[0213] 实施例 13

[0214] 2-(2-氰基-3'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (19) 的合成

[0215]

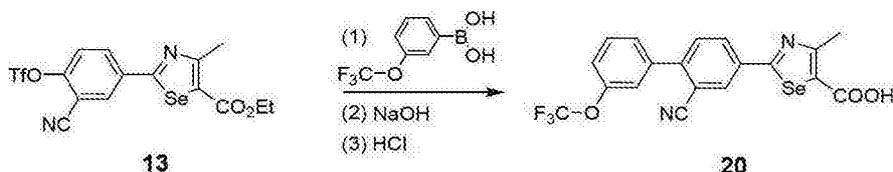


[0216] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0217] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.50 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.32 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=8.0$, 1H), 7.22~7.12 (m, 2H), 7.10~7.09 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 1H)。MS (EI, m/z) :397.2 [M-H]。

[0218] 实施例 14

[0219] 2-(2-氰基-3'-三氟甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (20) 的合成
[0220]

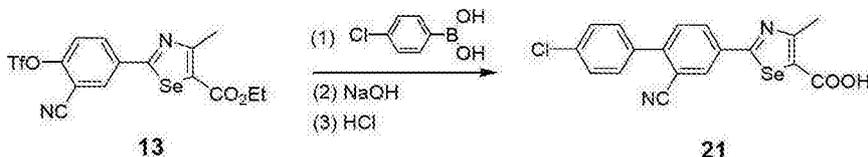


[0221] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0222] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.52 (s, 1H), 8.34 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.81~7.69 (m, 4H), 7.55 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z) :451.2 [M-H]。

[0223] 实施例 15

[0224] 2-(2-氰基-4'-氯代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (21) 的合成
[0225]

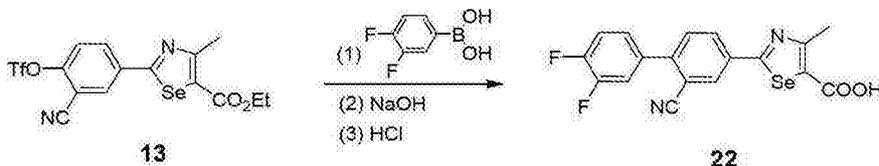


[0226] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0227] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$, 1H), 7.71~7.64 (m, 4H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z) :401.1 [M-H]。

[0228] 实施例 16

[0229] 2-(2-氰基-3', 4'-二氟代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (22) 的合成
[0230]



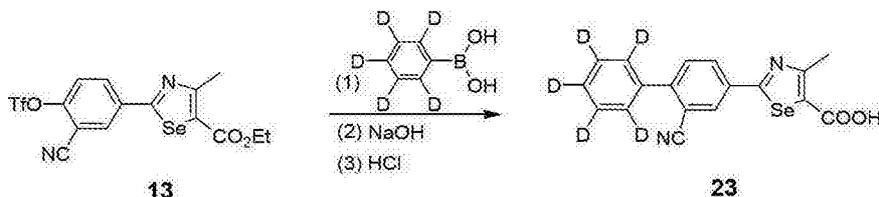
[0231] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0232] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.45 (s, 1H), 8.28 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84~7.74 (m, 2H), 7.69~7.62 (m, 1H), 7.55~7.51 (m, 1H), 2.68 (s, 3H)。MS (EI, m/z) : 403.1 [M-H]。

[0233] 实施例 17

[0234] 2-(2-氰基-2',3',4',5',6'-五氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(23)的合成

[0235]



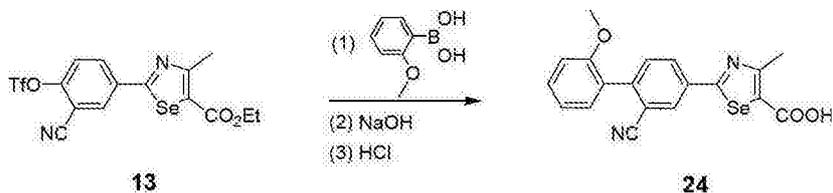
[0236] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0237] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.50(d, J=1.6Hz, 1H), 8.33(dd, J=1.6, 8.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 2.69(s, 3H)。MS(EI, m/z): 372.2[M-H]。

[0238] 实施例 18

[0239] 2-(2-氰基-2'-甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(24)的合成

[0240]



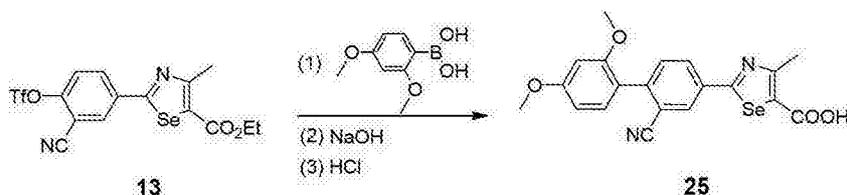
[0241] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B, 反应(1)中使用碳酸铯代替碳酸钾。

[0242] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.44(d, J=2.0Hz, 1H), 8.30(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.53~7.48(m, 1H), 7.34(dd, J=2.0, 7.2Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.13~7.09(m, 1H), 3.80(s, 3H), 2.69(s, 3H)。MS(EI, m/z): 397.1[M-H]。

[0243] 实施例 19

[0244] 2-(2-氰基-2',4'-二甲氧基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(25)的合成

[0245]



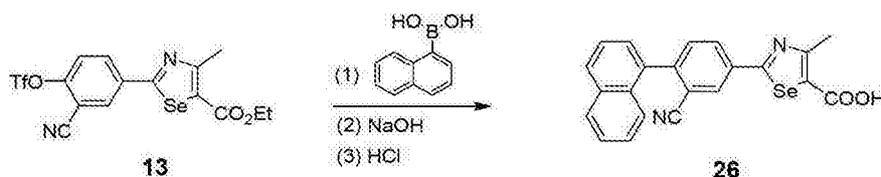
[0246] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B, 反应(1)中使用碳酸铯代替碳酸钾。

[0247] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.40(d, J=1.6Hz, 1H), 8.26(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 6.75~6.68(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.69(s, 3H)。MS(EI, m/z): 427.2[M-H]。

[0248] 实施例 20

[0249] 2-[3-氰基-4-(1-萘基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸(26)的合成

[0250]



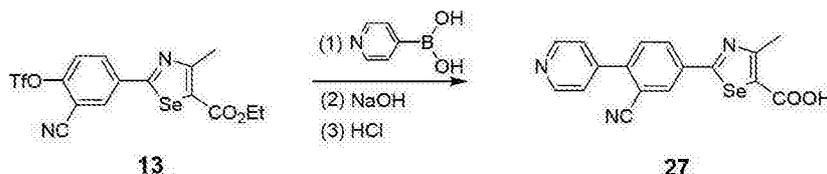
[0251] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0252] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.13~8.07 (m, 2H), 7.76~7.54 (m, 6H), 2.72 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 417.3 [M-H]。

[0253] 实施例 21

[0254] 2-[3-氰基-4-(4-吡啶基)-苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (27) 的合成

[0255]



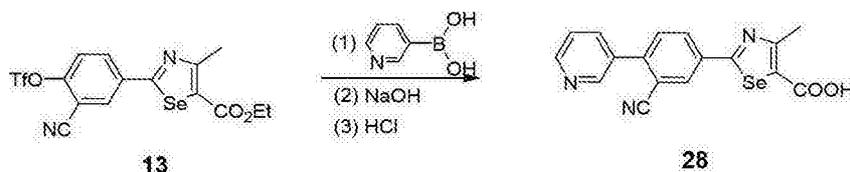
[0256] 向含化合物 13 (110mg, 0.235mmol)、4-吡啶硼酸 (86.8mg, 0.706mmol)、溴化锂 (102mg, 1.17mmol) 和碳酸钠 (40mg, 0.377mmol) 的混合物中加入 1,4-二氧六环 (8mL) 和水 (2mL), 然后加入四(三苯基膦)钯 (20mg, 0.017mmol), 该反应液在氮气保护下升温至回流, 搅拌过夜。冷却到室温, 经硅藻土垫过滤, 滤液利用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚 = 1/15 洗脱) 纯化, 所得产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-[3-氰基-4-(4-吡啶基)-苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (27)。

[0257] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.81 (s, 2H), 8.58 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.70 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 368.1 [M-H]。

[0258] 实施例 22

[0259] 2-[3-氰基-4-(3-吡啶基)-苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (28) 的合成

[0260]



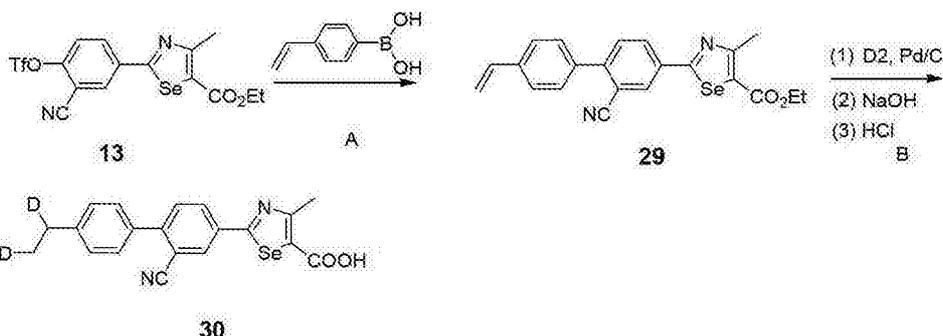
[0261] 实验操作参见实施例 21。

[0262] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.74 (s, 1H), 8.73 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.36 (dd, $J=2.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.14~8.11 (m, 1H), 7.83 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=4.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 368.1 [M-H]。

[0263] 实施例 23

[0264] 2-[2-氰基-4'-(1,2-氧代乙基)-联苯-4-基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (30) 的合成

[0265]



[0266] 步骤 A:向含化合物 13(110mg, 0.235mmol)、4- 乙烯基苯硼酸 (39mg, 0.264mmol) 及无水碳酸钾 (53mg, 0.384mmol) 的混和物中加入甲苯 (10mL) 及四 (三苯基膦) 钯 (20mg, 0.017mmol), 该反应液在氮气保护下升温到 110℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 经硅藻土垫过滤, 滤液利用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/20 洗脱) 纯化得 2-(2- 氰基 -4' - 乙烯基 - 联苯 -4- 基)-4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸乙酯 (29)。

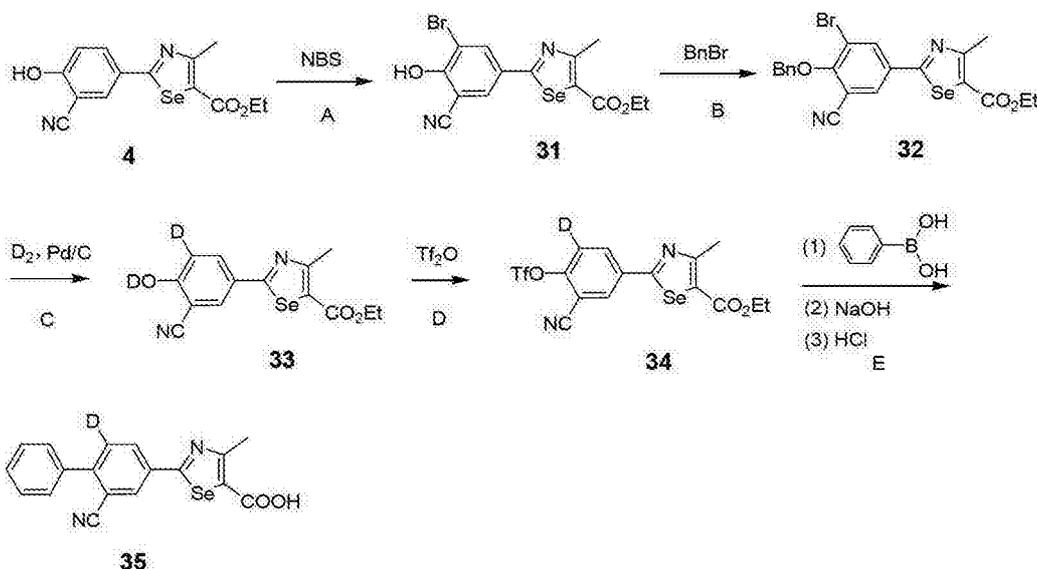
[0267] 步骤 B:将化合物 29 溶解在 THF(10mL) 和重水 (1mL) 中, 加入 5% 钯碳 (20mg), 混合物在氩气中常压下氘化反应 24 小时。通过硅藻土过滤, 滤液减压蒸除溶剂。按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-[2- 氰基 -4' -(1, 2- 氘代乙基) - 联苯 -4- 基]-4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸 (30)。

[0268] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.48(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.31(dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.41(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.70~2.68(m, 4H), 1.23(t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。MS(EI, m/z): 397.2[M-H]。

[0269] 实施例 24

[0270] 2-(2- 氰基 -6- 氘代联苯 -4- 基)-4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸 (35) 的合成

[0271]



[0272] 步骤 A:在冰水浴中向化合物 4(250mg, 0.745mmol)、甲醇 (8mL) 和三乙胺 (1mL) 的混合物中分批加入 NBS(160mg, 0.898mmol), 加毕, 所得混合物搅拌反应 1 小时。减压蒸除溶剂, 将所得产物溶解在乙酸乙酯 (25mL) 中, 过滤除去不溶物, 水洗, 调 pH 值至 2~3, 过滤收集到的固体直接用于下一步反应。

[0273] 步骤 B:将上步反应所得产品溶解在 DMF(3mL) 中, 加入无水碳酸钾 (240mg,

1.739mmol) 和溴化苄 (159mg, 0.930mmol), 混合物升温到 60℃ 反应约 20 分钟后再加入 DMF (5mL), 保温反应 2 小时。冷却到室温, 加水 (45mL) 稀释, 过滤, 滤饼干燥后所得产物直接用于下一步反应。

[0274] 步骤 C: 将上步反应所得产品溶解在 DMF (10mL) 和重水 (1mL) 中, 加入 5% 钨碳 (30mg), 混合物在氙气中常压下氧化反应 24 小时, 通过硅藻土过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得 2-(3-氰基-4-羟基-5-氘代-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (33) (102mg), 三步反应总收率: 40.6%。

[0275] 步骤 D: 将化合物 33 (102mg, 0.302mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 加入 DMAP (4mg, 0.033mmol) 和吡啶 (0.1mL), 然后在冰水浴下滴加三氟甲烷磺酸酐 (257mg, 0.910mmol), 该反应液在冰水浴下继续搅拌 1 小时。减压蒸除大部分二氯甲烷, 然后加入水 (10mL), 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并的有机相用 2M 稀盐酸 (10mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 产物通过硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=1/20 洗脱) 纯化, 得 2-(3-氰基-4-三氟甲烷磺酰基-5-氘代苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (34) (70mg), 收率: 49.5%。

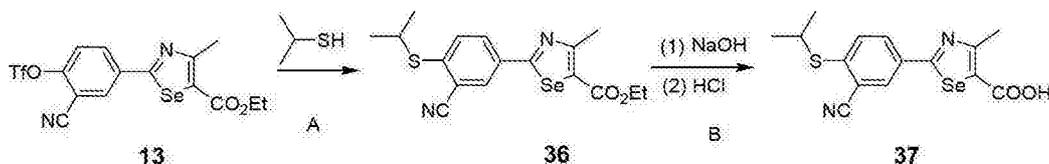
[0276] 步骤 E: 向含化合物 34 (70mg, 0.149mmol)、苯硼酸 (33.5mg, 0.275mmol) 及无水碳酸钾 (33.7mg, 0.244mmol) 的混合物中加入甲苯 (10mL) 及四(三苯基膦)钯 (20 mg, 0.017mmol), 该反应液在氮气保护下升温到 110℃ 搅拌过夜。反应液冷却到室温, 经硅藻土垫过滤, 滤液利用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=1/20 洗脱) 纯化, 所得产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化得 2-(2-氰基-6-氘代联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (35)。

[0277] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69~7.56 (m, 5H), 2.69 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 368.2 [M-H]。

[0278] 实施例 25

[0279] 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (37) 的合成

[0280]



[0281] 步骤 A: 氮气保护下, 向三口烧瓶 A 中依次加入 1,4-二氧六环 (4mL)、异丙硫醇 (27mg, 0.355mmol) 和二异丙基乙基胺 (61mg, 0.472mmol), 混合液在室温下搅拌 40 分钟。向另一个三口烧瓶 B 中加入 1,4-二氧六环 (6mL)、化合物 13 (110mg, 0.235mmol)、Pd2(dba)3 (11mg, 0.012mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧基杂蒽 (13.7mg, 0.0236mmol), 该混合液在氮气保护下搅拌 20 分钟, 然后通过注射器将三口烧瓶 B 中混合液转移到上述三口烧瓶 A 中。所得混合物回流搅拌过夜。反应液冷却到室温后加入乙酸乙酯 (40mL), 用水 (10mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。通过硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=1/20 洗脱) 纯化后得到 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (36)。

[0282] ^1H NMR (CDCl $_3$, 400MHz) δ 8.17 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.03 (dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.71~3.63 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.43~1.39 (m,

9H)。

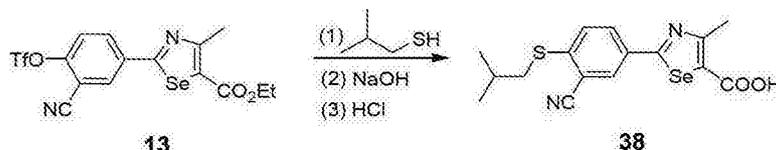
[0283] 步骤 B: 化合物 36 按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (37)。

[0284] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.36 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.88~3.81 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。MS (EI, m/z): 365.1 [M-H]。

[0285] 实施例 26

[0286] 2-(3-氰基-4-异丁基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (38) 的合成

[0287]



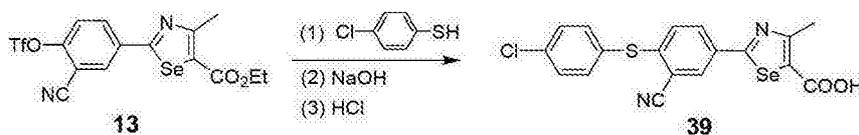
[0288] 实验操作参见实施例 25 步骤 A 和步骤 B。

[0289] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.33 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.09 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.94~1.86 (m, 1H), 1.04 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。MS (EI, m/z): 379.2 [M-H]。

[0290] 实施例 27

[0291] 2-[3-氰基-4-(4-氯苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (39) 的合成

[0292]



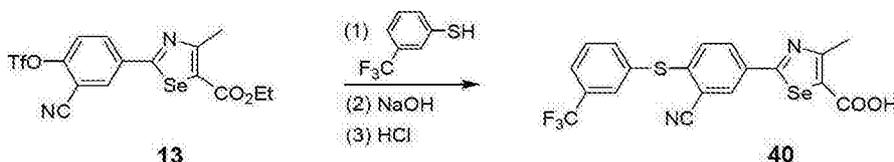
[0293] 实验操作参见实施例 25 步骤 A 和步骤 B。

[0294] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.44 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.85~7.84 (m, 4H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 433.1 [M-H]。

[0295] 实施例 28

[0296] 2-[3-氰基-4-(3-三氟甲基苯硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (40) 的合成

[0297]



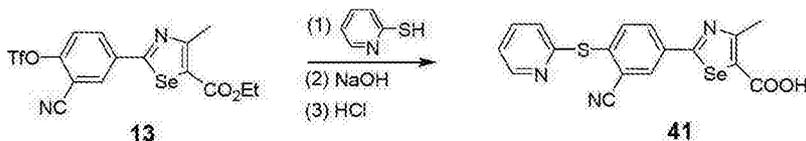
[0298] 实验操作参见实施例 25 步骤 A 和步骤 B。

[0299] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.49 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86~7.71 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 2.66 (s, 3H)。MS (EI, m/z): 467.1 [M-H]。

[0300] 实施例 29

[0301] 2-[3-氰基-4-(2-吡啶硫基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (41) 的合成

[0302]



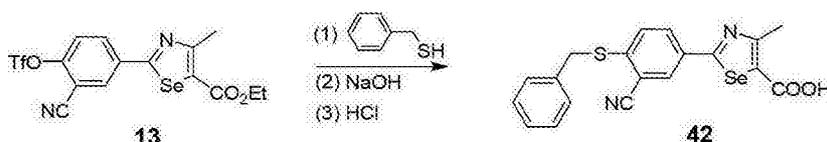
[0303] 实验操作参见实施例 25 步骤 A 和步骤 B。

[0304] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.54(s, 1H), 8.45~8.43(m, 1H), 8.29(dd, $J=2.0$, 8.0Hz, 1H), 7.85~7.77(m, 2H), 7.39(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.31~7.27(m, 1H), 2.69(s, 3H)。MS(EI, m/z): 400.3[M-H]。

[0305] 实施例 30

[0306] 2-(3-氰基-4-苯甲硫基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(42)的合成

[0307]



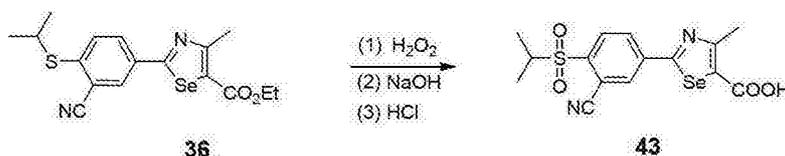
[0308] 实验操作参见实施例 25 步骤 A 和步骤 B。

[0309] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.35(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.16(dd, $J=2.0$, 8.4Hz, 1H), 7.73(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47~7.29(m, 5H), 4.51(s, 2H), 2.65(s, 3H)。MS(EI, m/z): 413.3[M-H]。

[0310] 实施例 31

[0311] 2-(3-氰基-4-异丙基砜-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(43)的合成

[0312]



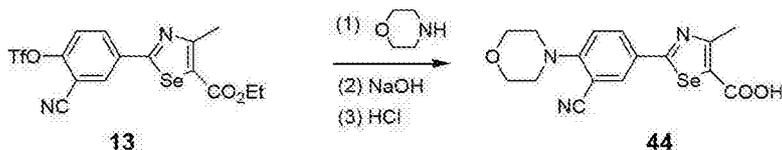
[0313] 将化合物 36(80mg, 0.203mmol) 溶解在醋酸(5mL)中, 加入双氧水(1.5mL), 然后在室温下搅拌过夜。反应液加水(20mL)稀释, 过滤收集滤饼。所得产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-(3-氰基-4-异丙基-苯基砜)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(43)。

[0314] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 13.56(s, 1H), 8.71(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.52(dd, $J=2.0$, 8.4Hz, 1H), 8.17(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.65(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.71(s, 3H), 1.26(d, $J=6.8$ Hz, 6H)。MS(EI, m/z): 397.1[M-H]。

[0315] 实施例 32

[0316] 2-(3-氰基-4-吗啉基-4-基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(44)的合成

[0317]



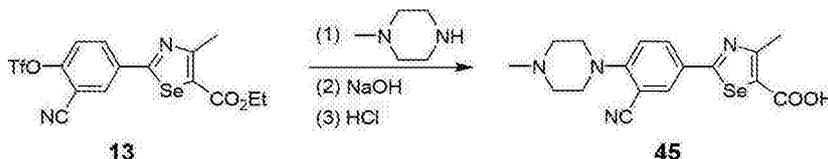
[0318] 将化合物 13(100mg, 0.214mmol) 加入吗啉(3mL)中, 所得反应液升温到 80℃, 搅拌 15 分钟后冷却到室温, 加水(20mL)稀释, 过滤收集滤饼。所得产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-(3-氰基-4-吗啉基-4-基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸

(44)。

[0319] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.24(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.13(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.78(d, $J=4.0\text{Hz}$, 4H), 3.31(d, $J=4.0\text{Hz}$, 4H), 2.64(s, 3H)。MS(EI, m/z): 367.2[M-H]。

[0320] 实施例 33

[0321] 2-[3-氰基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸(45)的合成
[0322]

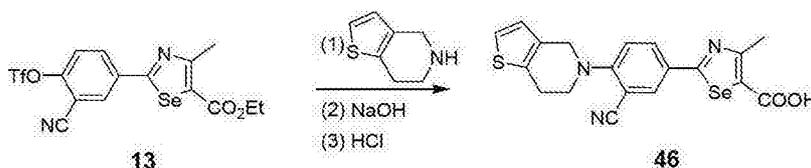


[0323] 实验操作参见实施例 32。

[0324] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.30(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16(dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.65~3.14(m, 8H), 2.81(s, 3H), 2.64(s, 3H)。MS(EI, m/z): 389.1[M-H]。

[0325] 实施例 34

[0326] 2-{3-氰基-4-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶基)-苯基}-4-甲基-硒唑-5-甲酸(46)的合成
[0327]

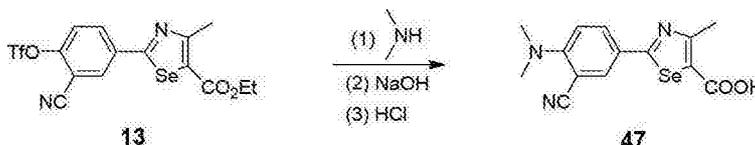


[0328] 将 4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶盐酸盐(173mg, 0.984mmol)溶解在 DMF(5mL)中,加入化合物 13(100mg, 0.214mmol)和二异丙基乙胺(138mg, 1.067mmol),然后升温到 90℃反应 40 分钟。冷却到室温,倒入水(30mL)中,然后用乙酸乙酯(15mL×3)萃取,有机相用水(10mL×2)洗涤,减压蒸除溶剂,利用硅胶柱(200~300 目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/15 洗脱)纯化,所得产物按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解,并酸化后得 2-(3-氰基-4-(6,7-二氢-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶基)-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(46)。

[0329] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.25(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.11(d, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.39(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.26(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.93(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.45(s, 2H), 3.78(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 3.03(t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.64(s, 3H)。MS(EI, m/z): 428.2[M-H]。

[0330] 实施例 35

[0331] 2-(3-氰基-4-(二甲氨基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸(47)的合成
[0332]



[0333] 将化合物 13(150mg, 0.321mmol)溶解在 DMF(4.5mL)中,然后加入 30%二甲胺水溶液(1.5mL),反应液在室温下搅拌 2 小时后加水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(10mL×3)萃取,

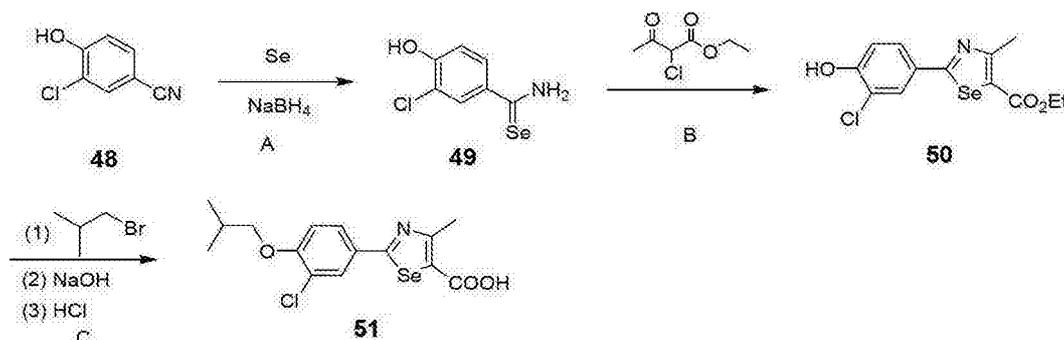
有机相用水 (10mL×2) 洗涤,减压蒸除溶剂,通过硅胶柱纯化 (200~300 目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/15 洗脱),所得产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解,并酸化后得 2-(3-氨基-4-二甲氨基-苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (47)。

[0334] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.98(dd, J=2.4, 9.2Hz, 1H), 7.03(d, J=9.2Hz, 1H), 3.15(s, 6H), 2.63(s, 3H)。MS(EI, m/z): 334.2[M-H]。

[0335] 实施例 36

[0336] 2-(3-氯-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (51) 的合成

[0337]



[0338] 步骤 A:在 0~10℃下,将无水乙醇 (36mL) 缓慢滴加到硒粉 (3.3g, 41.8mmol) 和硼氢化钠 (1.73g, 45.8mmol) 的混合物中,加完后升温到室温继续搅拌 30 分钟,然后加入含有 3-氯-4-羟基苯胺 (1.6g, 10.4mmol) 的吡啶 (8.3mL) 溶液,反应液升温至回流,再缓慢滴加 2M 盐酸溶液 (21mL),加完后继续回流 1 小时,TLC 分析表明反应结束。反应液冷却到室温,加水 (100mL) 稀释,用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取,合并的有机相分别用 2M 盐酸 (15mL×2) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤。减压蒸除溶剂,得 3-氯-4-羟基硒代苯甲酰胺 (49) (2.4g),收率:98.1%。

[0339] 步骤 B:将化合物 49 (2.4g, 10.2mmol) 溶解在乙醇 (25mL) 中,加入 2-氯代乙酰乙酸乙酯 (2.04g, 12.4mmol),混合液升温至回流,然后回流搅拌 2 小时,TLC 分析表明反应结束。反应液冷却至室温,抽滤,滤饼干燥得 2-(3-氯-4-羟基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (50) (3.1g),收率:88.1%。

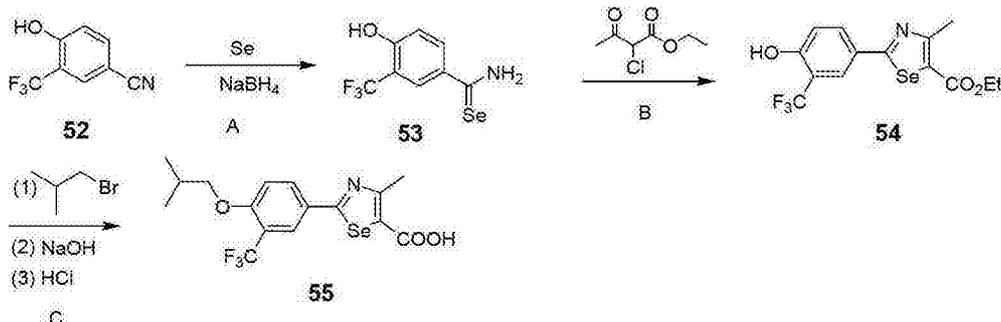
[0340] 步骤 C:将化合物 50 (80mg, 0.232mmol) 溶解在 DMF (5mL) 中,然后加入碘化钾 (8.0mg, 0.048mmol),无水碳酸钾 (42.6mg, 0.309mmol) 和溴代异丁烷 (49.4mg, 0.361mmol),升温到 70℃,搅拌过夜。冷却到室温,加水 (20mL) 稀释,过滤,滤饼经硅胶柱 (200~300 目硅胶,乙酸乙酯/石油醚=1/15 洗脱) 纯化。所得的产品按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解,并酸化后得 2-(3-氯-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (51)。

[0341] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) δ 13.24(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.24(d, J=8.8Hz, 1H), 3.93(d, J=6.4Hz, 2H), 2.64(s, 3H), 2.12~2.05(m, 1H), 1.02(d, J=6.8Hz, 6H)。MS(EI, m/z): 372.1[M-H]。

[0342] 实施例 37

[0343] 2-(3-三氟甲基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (55) 的合成

[0344]



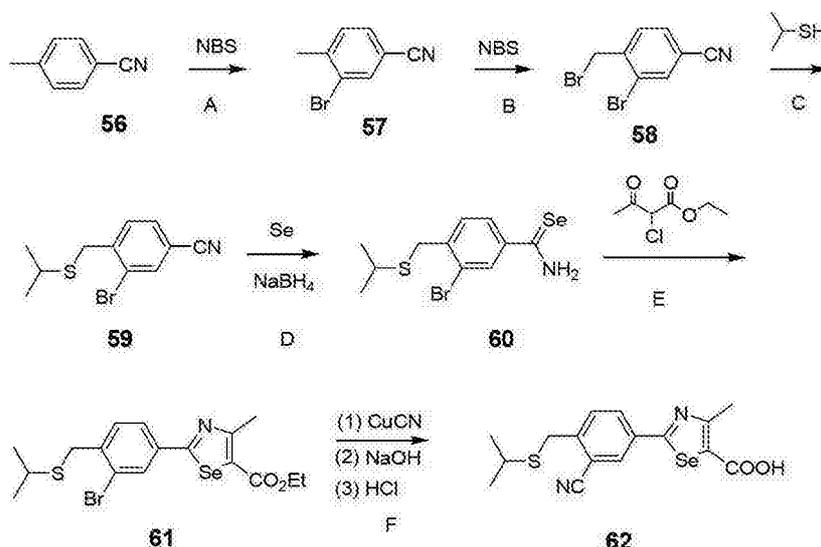
[0345] 实验操作参见实施例 36 中步骤 A、步骤 B 和步骤 C。

[0346] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.18 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.10~2.03 (m, 1H), 1.01 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。MS (EI, m/z): 406.3 [M-H]。

[0347] 实施例 38

[0348] 2-[3-氰基-4-(异丙基硫甲基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (62) 的合成

[0349]



[0350] 步骤 A: 将浓硫酸 (20mL) 滴加到水 (20mL) 中配成硫酸溶液, 然后在 0~5℃ 下加入 4-甲基苯腈 (5.86g, 50.0mmol) 和 NBS (8.9g, 50.0mmol), 加完后室温避光搅拌过夜。过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (150mL) 溶解, 分别用水 (30mL×2)、碳酸氢钠水溶液 (30mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得到 3-溴-4-甲基苯腈 (57) (6.78g), 收率: 69.2%。

[0351] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400MHz) δ 7.84 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)。

[0352] 步骤 B: 将化合物 57 (804mg, 4.04mmol) 溶解在四氯化碳 (8mL) 中, 然后加入 NBS (730mg, 4.10mmol) 和过氧化苯甲酰 (7mg, 0.0289mmol), 所得混合物在氮气保护下加热到回流, 然后继续搅拌 20 小时。冷却到室温, 过滤除去不溶物, 减压蒸除溶剂, 然后用乙酸乙酯 (30mL) 溶解, 分别用水 (10mL) 和饱和食盐水 (10mL) 洗涤。减压蒸除溶剂, 然后利用硅胶柱 (20~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚 = 1/35 洗脱) 纯化得到 3-溴-4-溴甲基苯腈 (58) (583mg), 收率: 52.5%。

[0353] 步骤 C: 将化合物 58 (275mg, 1.0mmol) 溶解在 DMF (5mL) 中, 冷却到 0~10℃, 加入碳

酸铯 (652mg, 2.0mmol) 和异丙硫醇 (114mg, 1.5mmol), 升温到室温搅拌 2 小时, TLC 分析表明反应结束。向反应液中加入水 (30mL), 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并的有机相再用水 (10mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得油状物 3- 溴 -4- 异丙基硫甲基苯腈 (59) (278mg), 收率 :100%。

[0354] 步骤 D : 在 0~10℃ 下, 将无水乙醇 (10mL) 缓慢滴加到硒粉 (340mg, 4.306mmol) 和硼氢化钠 (178mg, 4.709mmol) 中, 加完后升温到室温继续搅拌 30 分钟。然后加入含有化合物 59 (270mg, 1.0mmol) 的吡啶 (1.5mL) 溶液, 升温至回流, 再缓慢滴加 2M 盐酸溶液 (10mL)。加完后继续回流 1 小时, TLC 分析表明反应结束。冷却到室温, 加水 (30mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并的有机相分别用 2M 盐酸 (15mL) 和饱和食盐水 (15mL) 洗涤, 减压蒸除溶剂, 得 3- 溴 -4- 异丙基硫甲基硒代苯甲酰胺 (60), 该产物直接用于下一步反应。

[0355] 步骤 E : 化合物 60 溶解在乙醇 (10mL) 中, 加入 2- 氯代乙酰乙酸乙酯 (248mg, 1.506mmol), 升温回流 2 小时。减压蒸除乙醇, 然后利用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/20 洗脱) 纯化得 2-(3- 溴 -4- 异丙基硫甲基苯基) -4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸乙酯 (61) (118mg), 两步反应总收率 :25.6%。

[0356] 步骤 F : 将化合物 61 (115mg, 0.249mmol) 溶解在 N- 甲基吡咯烷酮 (6mL) 中, 加入氰化亚铜 (40mg, 0.446mmol), 然后氮气保护下升温到回流下搅拌 6 小时。减压蒸除溶剂, 然后利用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/15 洗脱) 纯化得 2-(3- 氰基 -4- 异丙基硫甲基苯基) -4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸乙酯。

[0357] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.16 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.36 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.95~2.89 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.40 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 1.30 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 6H)。

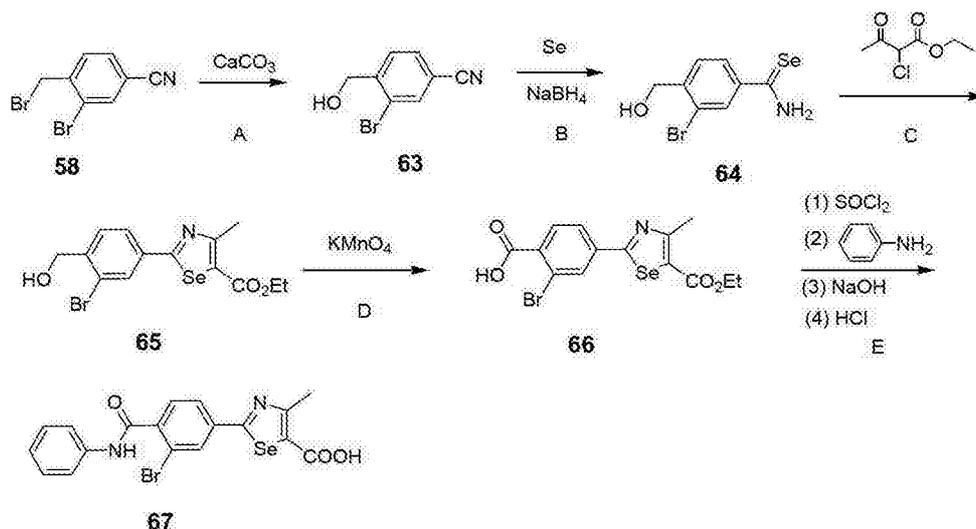
[0358] 该酯按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-(3- 氰基 -4- 异丙基硫甲基苯基) -4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸 (62)。

[0359] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 8.38 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (dd, $J=2.0, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.90~2.83 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.23 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。
MS (EI, m/z): 379.1 [M-H]。

[0360] 实施例 39

[0361] 2-[3- 溴 -4-(苯胺甲酰基) - 苯基] -4- 甲基 - 硒唑 -5- 甲酸 (67) 的合成

[0362]



[0363] 步骤 A:将化合物 58 (2.6g, 9.46mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (20mL) 和水 (20mL) 中, 然后加入碳酸钙 (4.3g, 43mmol), 加热到回流, 在回流下继续搅拌 16 小时。冷却到室温, 加入水 (40mL), 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 有机相合并后经过短硅胶垫过滤, 减压蒸除溶剂, 得 3-溴-4-羟甲基苯腈 (63) (1.8g), 收率:89.7%。

[0364] 步骤 B:在 0~10℃ 下, 将无水乙醇 (27mL) 缓慢滴加到硒粉 (2.7g, 34.2mmol) 和硼氢化钠 (1.57g, 41.5mmol) 的混合物中, 加完后升温到室温继续搅拌 30 分钟, 然后加入含有 3-溴-4-异丙基硫甲基苯腈 63 (1.8g, 8.49mmol) 的吡啶 (7.2mL) 溶液, 升温至回流, 再缓慢滴加 2M 盐酸溶液 (18mL), 加完后继续回流 1 小时, TLC 分析表明反应结束。冷却到室温, 加入适量水, 然后用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 有机相分别用 2M 盐酸 (20mL) 和饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。减压蒸除溶剂, 得粉红色 3-溴-4-羟甲基硒代苯甲酰胺 (64) (1.98g), 收率:79.6%。

[0365] 步骤 C:将化合物 64 (293mg, 1.0mmol) 溶解在乙醇 (10mL) 中, 加入 2-氯代乙酰乙酸乙酯 (197mg, 1.20mmol), 升温回流 1.5 小时。TLC 分析表明反应结束。冷却到室温, 滴加适量水, 过滤得 2-(3-溴-4-羟甲基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯化合物 (65) (340mg), 收率:84.3%。

[0366] 步骤 D:将化合物 65 (200mg, 0.496mmol) 溶解在丙酮 (5mL) 中, 然后加入高锰酸钾 (158mg, 1.0mmol), 室温下搅拌 2 小时后, 利用亚硫酸氢钠水溶液淬灭, 加入适量水, 过滤除去不溶物, 滤液用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 水相用 2M 盐酸调 pH 值至 3~4, 过滤得 2-(3-溴-4-羧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (66) (168mg), 收率:81.2%。

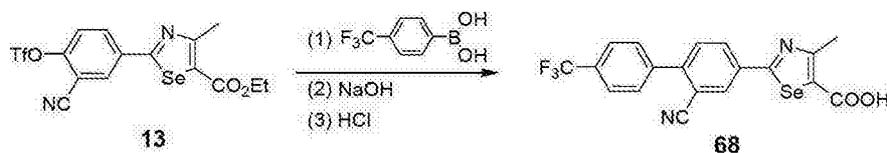
[0367] 步骤 E:将化合物 66 (147mg, 0.352mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后加入氯化亚砷 (168mg, 1.41mmol), 该升温到回流反应 3 小时, 减压蒸除溶剂。然后加入二氯甲烷 (10mL), 在冰水浴冷却下加入三乙胺 (107mg, 1.059mmol) 和苯胺 (33mg, 0.354mmol), 除去冰浴, 在室温下搅拌 1 小时。反应液用适量水洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 然后利用硅胶柱纯化 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯/石油醚=1/15 洗脱) 得到的产物, 按实施例 1 中实验步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-[3-溴-4-(苯胺甲酰基)-苯基]-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (67)。

[0368] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 10.62 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.07 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.73~7.67 (m, 3H), 7.37 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。

MS(EI, m/z) :435.1 [M+H]⁺。

[0369] 实施例 40

[0370] 2-(2-氰基-4'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (68) 的合成
[0371]

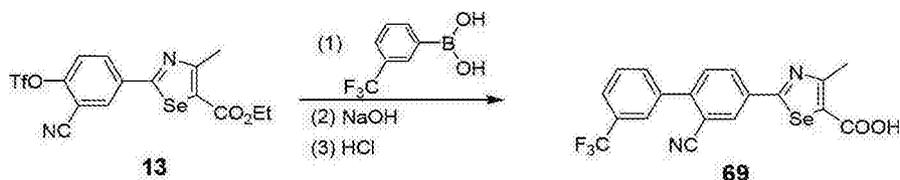


[0372] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0373] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.55(d, J=2.0Hz, 1H), 8.38(dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 2H), 7.89(d, J=8.4Hz, 2H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 2.66(s, 3H)。MS(EI, m/z) :434.8[M-H]。

[0374] 实施例 41

[0375] 2-(2-氰基-3'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (69) 的合成
[0376]

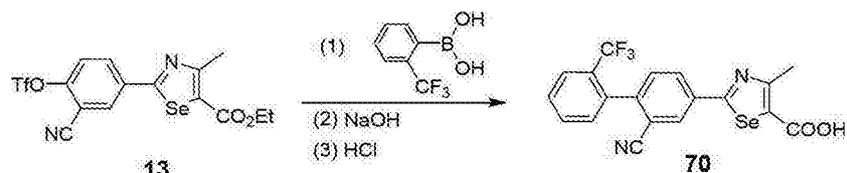


[0377] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B, 反应 (1) 中使用碳酸铯代替碳酸钾。

[0378] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.55(d, J=2.0Hz, 1H), 8.37(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 8.03~7.81(m, 5H), 2.70(s, 3H)。MS(EI, m/z) :434.8[M-H]。

[0379] 实施例 42

[0380] 2-(2-氰基-3'-三氟甲基联苯-4-基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (70) 的合成
[0381]

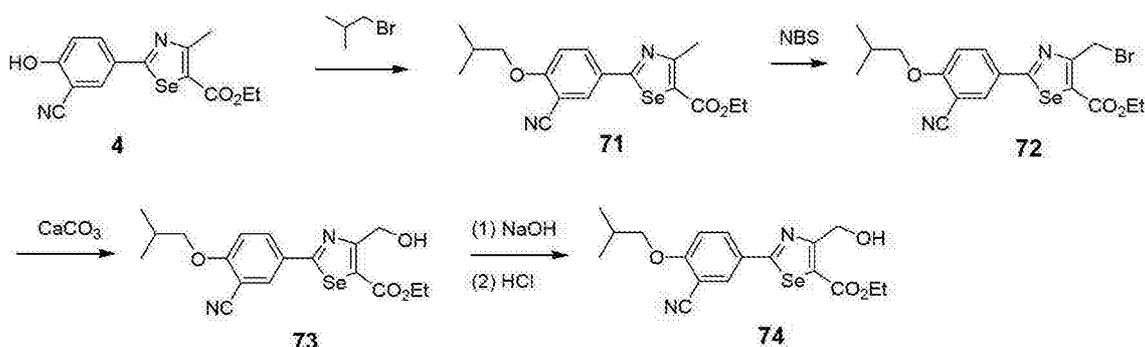


[0382] 实验操作参见实施例 8 中的步骤 B。

[0383] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.34(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.32(d, J=2.0Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.86~7.56(m, 4H), 2.70(s, 3H)。MS(EI, m/z) :434.8[M-H]。

[0384] 实施例 43

[0385] 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-羟甲基-硒唑-5-甲酸 (74) 的合成
[0386]



[0387] 步骤 A: 将化合物 4 (1.0g, 2.983mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中, 加入无水碳酸钾 (1.2g, 8.70mmol) 和溴代异丁烷 (0.82g, 5.985mmol), 所得混合物在 80℃ 搅拌过夜。冷却到室温, 加水稀释, 过滤, 滤饼经硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/20 洗脱) 纯化后得到 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (71) (1.10g), 收率: 94.2%。

[0388] 步骤 B: 将化合物 71 (1.1g, 2.811mmol) 溶解在四氯化碳 (25mL) 中, 然后加入 NBS (0.55g, 3.090mmol) 和过氧化苯甲酰 (0.40g, 1.65mmol), 所得混合物在氮气保护下加热到回流, 然后继续搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 产物用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/5 洗脱) 纯化得到 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-溴甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (72) (0.91g), 收率: 68.8%。

[0389] 步骤 C: 将化合物 72 (0.90g, 1.914mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (15mL) 和水 (15mL) 中, 然后加入碳酸钙 (0.80g, 8.0mmol), 加热到回流, 在回流下继续搅拌过夜。冷却到室温, 加入水 (30mL), 用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取, 减压蒸除有机溶剂, 产物用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯 / 石油醚 = 1/5 洗脱) 纯化得到 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-羟甲基-硒唑-5-甲酸乙酯 (73) (0.20g), 收率: 25.7%。

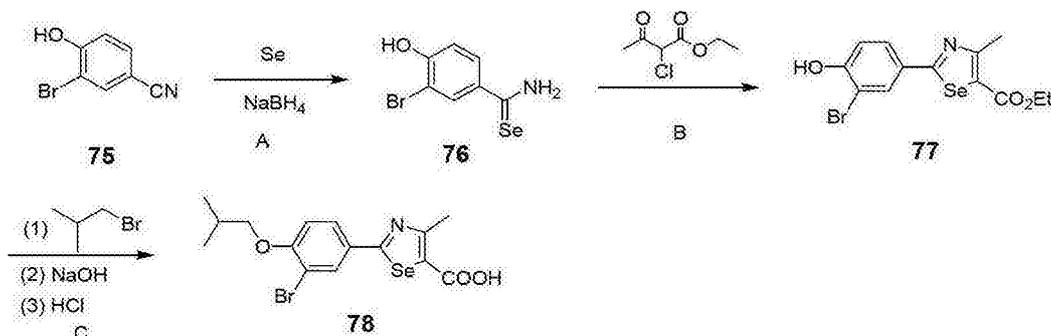
[0390] 步骤 D: 化合物 73 按实施例 1 中步骤 F 方法水解, 并酸化后得 2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-羟甲基-硒唑-5-甲酸 (74)。

[0391] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.36 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.02 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.15~2.05 (m, 1H), 1.02 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。MS (EI, m/z): 406.9 [M-H]。

[0392] 实施例 44

[0393] 2-(3-溴-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸 (78) 的合成

[0394]



[0395] 实验操作参见实施例 36 中步骤 A、步骤 B 和步骤 C。

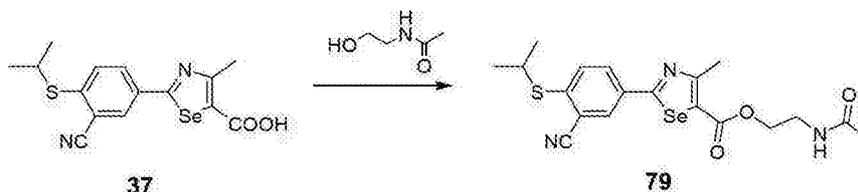
[0396] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8.13 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H),

7. 19 (d, J=8. 8Hz, 1H), 3. 92 (d, J=6. 4Hz, 2H), 2. 64 (s, 3H), 2. 11~2. 03 (m, 1H), 1. 02 (q, J=6. 8Hz, 6H)。MS(EI, m/z): 416. 0 [M-H]。

[0397] 实施例 45

[0398] 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸-(2-N-乙酰)乙酯 (79) 的合成

[0399]



[0400] 在冰水浴下将 EDCI 加入到含化合物 37 (120mg, 0. 328mmol)、N-乙酰乙醇胺 (50. 8mg, 0. 493mmol)、N-甲基吗啉 (99. 7mg, 0. 985mmol)、HOBT (66. 6mg, 0. 493mmol) 和 DMF (5mL) 的混合物中, 然后在室温下搅拌过夜。向反应液中加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取, 合并的有机相再用水 (15mL) 洗涤一次。减压蒸除有机溶剂, 产物用硅胶柱 (200~300 目硅胶, 乙酸乙酯洗脱) 纯化得到 2-(3-氰基-4-异丙基硫基苯基)-4-甲基-硒唑-5-甲酸-(2-N-乙酰)乙酯 (79)。

[0401] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 8. 39 (d, J=2. 0Hz, 1H), 8. 22~8. 19 (m, 1H), 8. 07~8. 04 (m, 1H), 7. 72 (dd, J=4. 0, 8. 4Hz, 1H), 4. 24 (t, J=5. 2Hz, 2H), 3. 89~3. 82 (m, 1H), 3. 41~3. 29 (m, 2H), 2. 68 (s, 3H), 1. 87 (s, 3H), 1. 37~1. 36 (m, 6H)。MS(EI, m/z): 449. 9 [M-H]。

[0402] 其中化合物 79 为化合物 37 的可能的前药。

[0403] 黄嘌呤氧化酶活性抑制试验:

[0404] 一、原理

[0405] 利用黄嘌呤氧化酶 (Xanthine Oxidase, XO) 和辣根过氧化物酶 (Horseradish Peroxidase, HRP) 及其底物的双酶偶联反应来测试黄嘌呤氧化酶的活性抑制。首先黄嘌呤氧化酶氧化次黄嘌呤产生黄嘌呤和过氧化氢, 并进一步氧化黄嘌呤产生尿酸和过氧化氢。然后辣根过氧化物酶催化过氧化氢与 10-acetyl-3, 7-dihydroxyphenoxazine (AmplifluRed) 反应产生强荧光化合物试卤灵 (Resorufin), 用荧光酶标仪测定试卤灵的荧光强度与黄嘌呤氧化酶活性成正比。

[0406] 二、试验化合物及反应溶液的配制

[0407] 将一定量的试验化合物和对照化合物非布索坦 (Febuxostat, 北京联本医药化学技术有限公司产品) 溶解于 DMSO (国药集团化学试剂有限公司产品)。在 96 孔聚丙烯反应板 (Greiner Bio One 产品) 中用 DMSO 将试验化合物作成 2. 5 倍系列稀释得 200 倍浓度溶液。并进一步在超纯水中稀释得到 3 倍浓度的系列稀释溶液。

[0408] 反应溶液 A: 在 0. 1M Tris-HCl (pH7. 5) 缓冲溶液中配制 6mU/mL 的黄嘌呤氧化酶 (来自牛乳, Sigma 产品)。

[0409] 反应溶液 B: 在 0. 1M Tris-HCl (pH 7. 5) 缓冲溶液中配制 0. 6U/mL 的辣根过氧化物酶 (上海源叶生物技术有限公司产品), 0. 15mM 的 Ampliflu Red (Sigma 产品) 和 0. 3mM 的次黄嘌呤 (Sigma 产品) 的混合液。该溶液在 4°C 下避光, 现配现用。

[0410] 三、测量方法

[0411] 取 9 μ L 反应溶液 A, 与 9 μ L 试验化合物的 3 倍浓度系列稀释溶液混合于 96 孔测试板中 (Greiner Bio One 产品), 置于平板振荡器上, 在 30°C 以 100rpm 混合 30 分钟。再加入 9 μ L 反应溶液 B。在 30°C 进行 30 分钟的酶学反应。用酶标仪 (Perkin Elmer Vitor X4) 测量在激发光 530nm 和发射光 590nm 处的荧光强度。以无黄嘌呤氧化酶对照的荧光强度为 0%, 不含试验化合物对照的荧光强度为 100%, 计算试验化合物和对照化合物非布索坦的 50% 抑制浓度 (IC_{50})。

[0412] 测试结果见表 1。从表 1 中结果看出, 本发明的化合物在体外药理测试中表现出了优异的黄嘌呤氧化酶抑制作用。

[0413] 表 1 化合物的黄嘌呤氧化酶抑制剂活性 IC_{50}

[0414]

化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)	化合物编号	IC_{50} (nM)
化合物 6	2.29	化合物 22	3.24	化合物 43	13.89
化合物 7	2.05	化合物 23	2.37	化合物 44	2.30
化合物 8	2.40	化合物 24	1.67	化合物 45	9.13
化合物 9	3.28	化合物 25	3.47	化合物 46	4.11
化合物 10	12.43	化合物 26	2.78	化合物 47	2.52
化合物 11	2.85	化合物 27	2.53	化合物 51	10.25
化合物 12	2.97	化合物 28	2.67	化合物 55	3.06
化合物 14	1.70	化合物 30	4.84	化合物 62	8.56
化合物 15	3.25	化合物 35	2.63	化合物 67	>100
化合物 16	2.99	化合物 37	1.32	化合物 68	2.84
化合物 17	3.79	化合物 38	2.56	化合物 69	6.01
化合物 18	2.70	化合物 39	3.58	化合物 70	31.07
化合物 19	4.61	化合物 40	12.06	化合物 74	10.08
化合物 20	3.92	化合物 41	5.19		
化合物 21	2.61	化合物 42	3.07	Febuxostat	2.78