

[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 200580004860.1

[51] Int. Cl.

C07D 233/54 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 2 月 28 日

[11] 公开号 CN 1922151A

[22] 申请日 2005.2.11

[21] 申请号 200580004860.1

[30] 优先权

[32] 2004.2.12 [33] US [31] 60/543,971

[86] 国际申请 PCT/US2005/004590 2005.2.11

[87] 国际公布 WO2005/080346 英 2005.9.1

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.14

[71] 申请人 特兰斯泰克制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

[72] 发明人 阿德南·M·M·姆亚利

达尔马·R·波力赛提

戈文丹·萨伯拉玛尼安

小詹姆士·C·夸达

穆尔蒂·N·阿芮米利

拉温德拉·R·亚拉甘塔

罗伯特·C·安德鲁斯 谢荣源

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 王海川 樊卫民

权利要求书 26 页 说明书 304 页 序列表 1 页

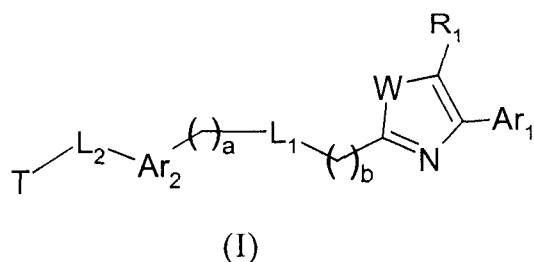
[54] 发明名称

取代的吡咯衍生物、组合物和使用方法

[57] 摘要

本发明提供了式(I)的吡咯衍生物、其制备方法、包括式(I)化合物的药物组合物、及其在治疗人类或动物病症中的用途。本发明的化合物可以用作蛋白质酪氨酸磷酸酶的抑制剂,由此可以有效用于处理、治疗、控制或辅助治疗由 PTPase 活性介导的疾病。这种疾病包括 I 型糖尿病和 II 型糖尿病。

1. 式(I)的化合物:



其中

a 和 b 独立地等于 0、1 或 2, 其中数值 0、1 和 2 分别表示直接键、
-CH₂-和-CH₂CH₂-, 并且其中

-CH₂-和-CH₂CH₂-基团任选被下列取代基团取代 1 至 2 次, 该取代基团包括: -烷基, -芳基, -亚烷基-芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-亚芳基-烷基, -O-烷基, -O-芳基, 或-羟基;

W 包括-O-, -S-,或-N(R₂)-,

其中

R₂ 包括

- a) -烷基;
- b) -L₃-D₁-G₁-G₂;
- c) -L₃-D₁-烷基;
- d) -L₃-D₁-芳基;
- e) -L₃-D₁-杂芳基;
- f) -L₃-D₁-环烷基;
- g) -L₃-D₁-杂环基;
- h) -L₃-D₁-亚芳基-烷基;
- i) -L₃-D₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- j) -L₃-D₁-亚烷基-芳基;
- k) -L₃-D₁-亚烷基-G₁-G₂;
- l) -L₃-D₁-亚芳基-G₁-G₂;

- m) $-L_3-D_1$ -亚杂芳基- G_1-G_2 ;
- n) $-L_3-D_1$ -环亚烷基- G_1-G_2 ;
- o) $-L_3-D_1$ -亚杂环基- G_1-G_2 ;
- p) $-L_3-D_1$ -亚芳基-亚烷基- G_1-G_2 ;
- q) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基-亚烷基- G_1-G_2 ;
- r) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基- G_1-G_2 ;
- s) $-L_3-D_1$ -亚芳基- $D_2-G_1-G_2$; 和
- t) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基-亚杂芳基;

其中

L_3 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

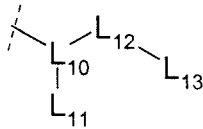
D_1 和 D_2 独立地包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{N}(\text{R}_6)-$;

其中

R_5 和 R_6 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基; 和

G_1 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

G_2 包括氢, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{烷基})(\text{OH})$, $-\text{CO}_2\text{H}$,

$-\text{CO}_2$ -烷基, 酸电子等排物, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, 或  ;

其中

L_{10} 包括次烷基, 次环烷基, 次杂芳基, 次芳基, 或次杂环基;

L_{12} 包括 $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_{40})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{40})-\text{CO}-\text{N}(\text{R}_{41})-$;

L_{13} 包括氢, 烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 杂芳基, 或-亚烷基-芳基;

L_{11} 包括氢, 烷基, 烯基, 炔基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, 亚烷基-O-亚烷基-芳基, -亚烷基-S-亚烷基-芳基, -亚烷基-O-烷基, -亚烷基-S-烷基, -亚烷基- NH_2 , -亚烷基-OH, -亚烷基-SH, -亚烷基

-C(O)-OR₄₂, -亚烷基-C(O)-NR₄₂R₄₃, -亚烷基-NR₄₂R₄₃, -亚烷基-N(R₄₂)-C(O)-R₄₃, -亚烷基-N(R₄₂)-S(O₂)-R₄₃, 或者天然或非天然氨基酸的侧链;

其中

R₄₂ 和 R₄₃ 独立地包括氢, 芳基, 烷基, 或亚烷基-芳基; 或

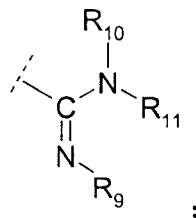
R₄₂ 和 R₄₃ 可合起来形成式-(CH₂)_q-Y-(CH₂)_r-的环, 该环与连接至 R₄₂ 和 R₄₃ 的氮原子键合, 其中 q 和 r 独立地是 1、2、3 或 4; Y 是 -CH₂-, -C(O)-, -O-, -N(H)-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHSO₂-, -SO₂N(H)-, -(O)CO-, -NHSO₂NH-, -OC(O)-, -N(R₄₄)-, -N(C(O)R₄₄)-, -N(C(O)NHR₄₄)-, -N(SO₂NHR₄₄)-, -N(SO₂R₄₄)-, 和 -N(C(O)OR₄₄)-; 或

R₄₂ 和 R₄₃ 可以与它们相连接的氮原子合起来形成杂环基或杂芳基环;

R₄₀、R₄₁ 和 R₄₄ 独立地包括氢, 芳基, 烷基或亚烷基-芳基;

其中

R₇ 和 R₈ 独立地包括氢, -烷基, -L₄-E-烷基, -L₄-E-芳基, -C(O)-



烷基, -C(O)-芳基, -SO₂-烷基, -SO₂-芳基, 或

其中

R₉、R₁₀ 和 R₁₁ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

L₄ 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或-亚炔基;

E 包括直接键, -CH₂-, -O-, -N(R₁₂)-, -C(O)-, -CON(R₁₂)-, -N(R₁₂)C(O)-, -N(R₁₂)CON(R₁₃)-, -N(R₁₂)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₂)-, -N(R₁₂)SO₂-, -SO₂N(R₁₂)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₁₂)SO₂N(R₁₃)-, -N=N-, 或-N(R₁₂)-N(R₁₃)-,

其中

R₁₂ 和 R₁₃ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) -J-R₁₄;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -L₅-芳基;
- o) -L₅-亚芳基-芳基;
- p) -L₅-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- s) -J-烷基;
- t) -J-芳基;
- u) -J-亚烷基-芳基;
- v) -J-亚芳基-烷基;
- w) -J-亚烷基-亚芳基-芳基;
- x) -J-亚芳基-亚芳基-芳基;
- y) -J-亚烷基-亚芳基-烷基;
- z) -L₅-J-亚烷基-芳基;
- aa) -亚芳基-J-烷基;
- bb) -L₅-J-芳基;
- cc) -L₅-J-杂芳基;
- dd) -L₅-J-环烷基;
- ee) -L₅-J-杂环基;

ff) $-L_5$ -J-亚芳基-烷基;

gg) $-L_5$ -J-亚烷基-亚芳基-烷基;

hh) $-L_5$ -J-烷基;

ii) $-L_5$ -J- R_{14} ;

jj) 亚芳基-J- R_{14} ; 或

kk) -氢;

其中

L_5 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或-亚炔基; 和

J 包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{15})-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{CON}(\text{R}_{16})-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{15})-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{15})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{15})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{16})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{15})-\text{N}(\text{R}_{16})-$,

其中 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{16} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基或-亚烷基-亚芳基-烷基;

Ar_2 包括亚芳基, 亚杂芳基, 稠合的芳基环亚烷基, 稠合的环烷基亚芳基, 稠合的环烷基亚杂芳基, 稠合的杂环基亚芳基, 或稠合的杂环基亚杂芳基, 其任选被取代 1 至 7 次, 其中取代基独立地包括:

a) -氟;

b) -氯;

c) -溴;

d) -碘;

e) -氰基;

f) -硝基;

g) -全氟烷基;

h) $-\text{Q}-\text{R}_{17}$;

i) -烷基;

j) -芳基;

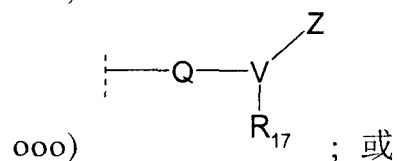
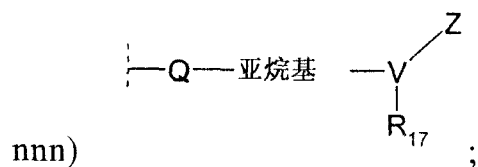
k) -杂芳基;

l) -杂环基;

m) -环烷基;

- n) -L₆-芳基;
- o) -L₆-亚芳基-芳基;
- p) -L₆-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- s) -Q-烷基;
- t) -Q-芳基;
- u) -Q-亚烷基-芳基;
- v) -Q-亚芳基-烷基;
- w) -Q-亚烷基-亚芳基-芳基;
- x) -Q-亚芳基-亚芳基-芳基;
- y) -Q-亚烷基-亚芳基-烷基;
- z) -L₆-Q-亚烷基-芳基;
- aa) -亚芳基-Q-烷基;
- bb) -L₆-Q-芳基;
- cc) -L₆-Q-杂芳基;
- dd) -L₆-Q-环烷基;
- ee) -L₆-Q-杂环基;
- ff) -L₆-Q-亚芳基-烷基;
- gg) -L₆-Q-亚烷基-亚芳基-烷基;
- hh) -L₆-Q-烷基;
- ii) -L₆-Q-亚烷基-芳基-R₁₇;
- jj) -L₆-Q-亚烷基-杂芳基-R₁₇;
- kk) -亚芳基-Q-亚烷基-R₁₇;
- ll) -亚杂芳基-Q-亚烷基-R₁₇;
- mm) -L₆-Q-芳基-R₁₇;
- nn) -L₆-Q-亚杂芳基-R₁₇;
- oo) -L₆-Q-杂芳基-R₁₇;
- pp) -L₆-Q-环烷基-R₁₇;
- qq) -L₆-Q-杂环基-R₁₇;

- rr) $-L_6-Q$ -亚芳基-烷基- R_{17} ;
 ss) $-L_6-Q$ -亚杂芳基-烷基- R_{17} ;
 tt) $-L_6-Q$ -亚烷基-亚芳基-烷基- R_{17} ;
 uu) $-L_6-Q$ -亚烷基-亚杂芳基-烷基- R_{17} ;
 vv) $-L_6-Q$ -亚烷基-环亚烷基-烷基- R_{17} ;
 ww) $-L_6-Q$ -亚烷基-亚杂环基-烷基- R_{17} ;
 xx) $-L_6-Q$ -烷基- R_{17} ;
 yy) $-L_6-Q-R_{17}$;
 zz) -亚芳基- $Q-R_{17}$;
 aaa) -亚杂芳基- $Q-R_{17}$;
 bbb) -亚杂环基- $Q-R_{17}$;
 ccc) $-Q$ -亚烷基- R_{17} ;
 ddd) $-Q$ -亚芳基- R_{17} ;
 eee) $-Q$ -亚杂芳基- R_{17} ;
 fff) $-Q$ -亚烷基-亚芳基- R_{17} ;
 ggg) $-Q$ -亚烷基-亚杂芳基- R_{17} ;
 hhh) $-Q$ -亚杂芳基-亚烷基- R_{17} ;
 iii) $-Q$ -亚芳基-亚烷基- R_{17} ;
 jjj) $-Q$ -环亚烷基-亚烷基- R_{17} ;
 kkk) $-Q$ -亚杂环基-亚烷基- R_{17} ;
 ll) $-Q$ -亚烷基-亚芳基-烷基- R_{17} ;
 mmm) $-Q$ -亚烷基-亚杂芳基-烷基- R_{17} ;



ppp) -氢

其中

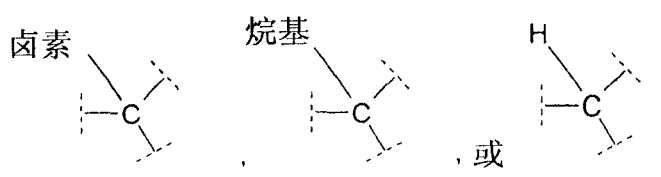
L_6 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

Q 包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CON}(\text{R}_{19})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{19})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{18})-\text{N}(\text{R}_{19})-$;

其中

R_{18} 和 R_{19} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

V 包括



Z 包括氢, -亚烷基-芳基, -烷基, -芳基, -杂芳基, -杂环基, -环烷基, -亚烷基-杂芳基, 或-亚烷基-环烷基;

R_{17} 包括 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{烷基})(\text{OH})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -烷基, 酸电子等排物, 氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 酰氧基-亚烷基-, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

L_2 包括: $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{K}-$, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚炔基-, $-\text{K}-$ 亚烷基-, -亚烷基- $\text{K}-$, -亚烷基- $\text{K}-$ 亚烷基-, -亚烯基- $\text{K}-$ 亚烷基-, -亚烷基- $\text{K}-$ 亚烯基-, -亚芳基- $\text{K}-$ 亚烷基-, 亚烷基- $\text{K}-$ 亚芳基-, -亚杂芳基- $\text{K}-$ 亚烷基-, 亚烷基- $\text{K}-$ 亚杂芳基-, -亚芳基- $\text{K}-$, $-\text{K}-$ 亚芳基-, -亚杂芳基- $\text{K}-$, $-\text{K}-$ 亚杂芳基-, 或直接键,

其中

K 包括直接键, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{20})-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{CON}(\text{R}_{21})-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{20})-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{20})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{20})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{21})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{20})-\text{N}(\text{R}_{21})-$;

其中

R_{20} 和 R_{21} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

T 包括: 氢, 烷基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 稠合环烷

基芳基，稠合环烷基杂芳基，稠合杂环基芳基，或稠合杂环基杂芳基，其任选被取代 1 至 7 次，其中取代基独立地包括：

- a) -氟；
- b) -氯；
- c) -溴；
- d) -碘；
- e) -氰基；
- f) -硝基；
- g) -全氟烷基；
- h) -U₁-全氟烷基；
- i) -U₁-R₂₂；
- j) -烷基；
- k) -芳基；
- l) -杂芳基；
- m) -杂环基；
- n) -环烷基；
- o) -L₇-芳基；
- p) -L₇-亚芳基-芳基；
- q) -L₇-亚芳基-烷基；
- r) -亚芳基-烷基；
- s) -亚芳基-亚芳基-烷基；
- t) -U₁-烷基；
- u) -U₁-芳基；
- v) -U₁-亚烷基-芳基；
- w) -U₁-亚芳基-烷基；
- x) -U₁-亚烷基-亚芳基-芳基；
- y) -U₁-亚芳基-亚芳基-芳基；
- z) -U₁-亚烷基-亚芳基-烷基；
- aa) -L₇-U₁-亚烷基-芳基；
- bb) -亚芳基-U₁-烷基；

- cc) $-L_7-U_1$ -芳基;
- dd) $-L_7-U_1$ -杂芳基;
- ee) $-L_7-U_1$ -环烷基;
- ff) $-L_7-U_1$ -杂环基;
- gg) $-L_7-U_1$ -亚芳基-烷基;
- hh) $-L_7-U_1$ -亚烷基-亚芳基-烷基;
- ii) $-L_7-U_1$ -烷基;
- jj) $-L_7-U_1$ -亚烷基-芳基- R_{22} ;
- kk) $-L_7-U_1$ -亚烷基-杂芳基- R_{22} ;
- ll) $-$ 亚芳基- U_1 -亚烷基- R_{22} ;
- mm) $-$ 亚杂芳基- U_1 -亚烷基- R_{22} ;
- nn) $-L_7-U_1$ -芳基- R_{22} ;
- oo) $-L_7-U_1$ -亚杂芳基- R_{22} ;
- pp) $-L_7-U_1$ -杂芳基- R_{22} ;
- qq) $-L_7-U_1$ -环烷基- R_{22} ;
- rr) $-L_7-U_1$ -杂环基- R_{22} ;
- ss) $-L_7-U_1$ -亚芳基-烷基- R_{22} ;
- tt) $-L_7-U_1$ -亚杂芳基-烷基- R_{22} ;
- uu) $-L_7-U_1$ -亚烷基-亚芳基-烷基- R_{22} ;
- vv) $-L_7-U_1$ -亚烷基-亚杂芳基-烷基- R_{22} ;
- ww) $-L_7-U_1$ -亚烷基-环亚烷基-烷基- R_{22} ;
- xx) $-L_7-U_1$ -亚烷基-亚杂环基-烷基- R_{22} ;
- yy) $-L_7-U_1$ -亚烷基- R_{22} ;
- zz) $-L_7-U_1-R_{22}$;
- aaa) $-$ 亚芳基- U_1-R_{22} ;
- bbb) $-$ 亚杂芳基- U_1-R_{22} ;
- ccc) $-$ 亚杂环基- U_1-R_{22} ;
- ddd) $-U_1$ -亚烷基- R_{22} ;
- eee) $-U_1$ -亚芳基- R_{22} ;
- fff) $-U_1$ -亚杂芳基- R_{22} ;

ggg) $-U_1$ -亚烷基-亚芳基- R_{22} ;

hhh) $-U_1$ -亚烷基-亚杂芳基- R_{22} ;

iii) $-U_1$ -亚杂芳基-亚烷基- R_{22} ;

jjj) $-U_1$ -亚芳基-亚烷基- R_{22} ;

kkk) $-U_1$ -环亚烷基-亚烷基- R_{22} ;

lll) $-U_1$ -亚杂环基-亚烷基- R_{22} ;

mmm) $-U_1$ -亚烷基-亚芳基-烷基- R_{22} ;

nnn) $-U_1$ -亚烷基-亚杂芳基-烷基- R_{22} ;

ooo) $\begin{array}{c} \vdots \\ | \\ -U_1-\text{亚烷基}-X \\ | \quad \diagup \\ R_{22} \quad U_3-Y \end{array}$;

ppp) $\begin{array}{c} \vdots \\ | \\ -U_1-X \\ | \quad \diagup \\ R_{22} \quad U_3-Y \end{array}$;

qqq) $-U_1$ -亚烷基- U_2 -烷基;

rrr) $-U_1$ - U_2 -烷基; 或

sss) -氢

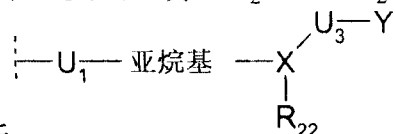
其中

L_7 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或-亚炔基;

U_1 , U_2 和 U_3 独立地包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{23})-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{CON}(\text{R}_{24})-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{23})-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{23})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{24})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{23})-\text{N}(\text{R}_{24})-$;

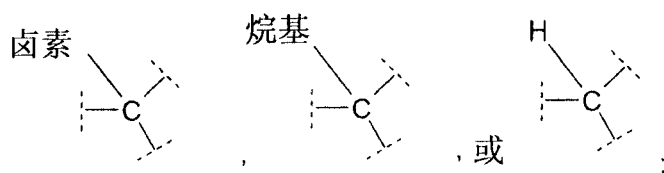
其中

R_{23} 和 R_{24} 独立地包括: -氢, $-U_5$ -烷基, $-U_5$ -芳基, $-U_5$ -全卤代烷基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基; 其中 U_5 包括直接键, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CO}-$, 或 $-\text{SO}_2-\text{NHCO}_2-$;



或其中 T 包括 X 之间的亚烷基稠合形式 5 至 7 元环;

X 包括



Y 包括氢, -亚烷基-芳基, -烷基, -芳基, -杂芳基, -杂环基, 环烷基, -亚烷基-杂芳基, 或-亚烷基-环烷基;

R₂₂ 包括-SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H, -CO₂-烷基, 酸电子等排物, -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 酰氧基-亚烷基-, 或-亚烷基-亚芳基-烷基; 和

其中

在 Ar₁、Ar₂、R₁ 至 R₄₄、和 Y 中的烷基和芳基, 可以任选被选自下列的取代基取代 1 至 5 次:

a)-卤素;

b)-羟基;

c)-U₄-烷基; 和

d)-U₄-亚烷基-芳基;

其中 U₄ 选自: -CH₂-, -O-, -N(H)-, -S-, -SO₂-, -CON(H)-, -NHC(O)-, -NHCON(H)-, -NHCO₂-, -SO₂N(H)-, -CO₂-, -NHCO₂NH-, 和-O-CO-。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括-N(R₂)-。

3. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括-N(R₂)-, 其中 R₂ 包括烷基。

4. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括-N(R₂)-, 其中

R₂ 包括-L₃-D₁-亚芳基-D₂-G₁-G₂,

其中

L₃ 包括直接键或亚烷基,

D₁ 是直接键,

D₂ 是直接键, -O-, -N(R₅)-, -C(O)-, -CON(R₅)-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)CON(R₅)-, -N(R₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₅)-, -N(R₅)SO₂-, -SO₂N(R₅)-,

-C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, 或-N(R₅)SO₂N(R₆)-,

其中

R₅ 和 R₆ 独立地包括：-氢，-烷基，-芳基，或-亚烷基-芳基，

G₁ 是直接键或亚烷基，和

G₂ 包括-CO₂H，-CO₂-烷基，或酸电子等排物，

其中

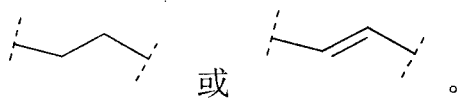
亚芳基可以任选被下列基团取代：卤素，任选被卤素取代 1 至 5 次的-O-烷基，和任选被卤素取代 1 至 5 次的-烷基。

5. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 W 包括-N(R₂)-，其中 R₂ 包括苯基或苄基，其中苯环被选自-CO₂H、-CO₂-烷基、-酸电子等排物、-NHCH₂CO₂H 和-N(SO₂CH₃)CH₂CO₂H 的基团取代，并且进一步任选被选自-卤素、-全卤代烷基和-NHSO₂CH₃ 的基团取代。

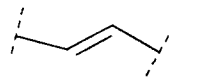
6. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 W 包括-N(R₂)-，其中 R₂ 包括-亚甲基-苯甲酸。

7. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 R₁ 是氢。

8. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 L₁ 包括：



9. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 L₁ 包括：



10. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 L₁ 包括：-CH₂-，或-CH₂-O-。

11. 权利要求 1 的式(I)化合物，其中 Ar₁ 包括被取代 1 至 5 次的苯基，其中取代基包括：-氯或-氟。

12. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括亚苯基或亚萘基, 其任选具有 1 至 5 个取代基。

13. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括被取代 1 至 5 次的苯基或萘基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -Q- R_{17} ;
- f) -烷基;
- g) -芳基;
- h) -亚芳基-烷基;
- i) -Q-烷基; 或
- j) -亚芳基-Q-烷基;

其中

Q 包括: $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$,

R_{17} 包括: -氢, -烷基, -芳基, $-\text{CO}_2\text{H}$, 或酸电子等排物。

14. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar_2 包括被取代 1 至 5 次的苯基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -Q- R_{17} ;
- f) -烷基;
- g) -苯基;
- h) -亚苯基-烷基;
- i) -Q-烷基; 或

j) -亚苯基-Q-烷基;

其中

Q 包括: -CH₂-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-,

R₁₇ 包括: -氢, -烷基, -苯基, 或-CO₂H。

15. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 L₂ 包括: -O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-O, 或直接键。

16. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 L₂ 包括: -O-亚烷基-或直接键。

17. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 L₂ 包括-K-, 其中 K 包括-O-, -N(R₂₀)-, -C(O)-, -CON(R₂₀)-, -N(R₂₀)C(O)-, -N(R₂₀)CON(R₂₁)-, -N(R₂₀)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₀)-, -N(R₂₀)SO₂-, -SO₂N(R₂₀)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₀)SO₂N(R₂₁)-, -N=N-, 或 -N(R₂₀)-N(R₂₁)-。

18. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 L₂ 包括-K-, 其中 K 包括-N(R₂₀)CO-, 其中 R₂₀ 包括氢或烷基。

19. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 T 包括任选具有 1 至 5 个取代基的芳基。

20. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 T 包括被-U₁-亚烷基-R₂₂取代的芳基, 其中 U₁ 包括-O-或直接键, R₂₂ 包括-CO₂H 或酸电子等排物。

21. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中-Ar₂-L₂-T 合起来包括联苯基, 其被选自-U₁-烷基、-U₁-全卤代烷基、-U₁-R₂₂、氟和氯的至少一个基团取代,

其中

U₁ 包括直接键, -CO₂-, -O-, -S-, -NHSO₂-, -N(R₂₃)SO₂-, -CONH-SO₂-, -SO₂-, -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂NH-, 其中 R₂₃ 包括-U₅-烷基, 其中

U₅ 包括直接键或-SO₂-,

R₂₂ 包括烷基, -CO₂H 或酸电子等排物, 并且其中烷基可以任选被卤素取代 1 至 5 次。

22. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中-Ar₂-L₂-T 合起来包括苯氧基-亚联苯基, 其中苯氧基被选自-U₁-烷基、-U₁-全氟烷基、和-U₁-R₂₂ 的至少一个基团取代,

其中

U₁ 包括直接键, -CO₂-, -O-, -S-, -NHSO₂-, -N(R₂₃)SO₂-, -CONH-SO₂-, -SO₂-, -NHCO-, -NHCO₂-, -NHCO₂NH-, 其中 R₂₃ 包括-U₅-烷基, 其中 U₅ 包括直接键或-SO₂-,

R₂₂ 包括烷基, -CO₂H 或酸电子等排物,
其中烷基可以任选被卤素取代 1 至 5 次。

23. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 Ar₁ 包括 2,4-二氯苯基。

24. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括-N(R₂)-, 其中 R₂ 包括-L₃-D₁-亚芳基-G₁-G₂, 其中

L₃ 包括亚烷基,

D₁ 是直接键,

G₁ 是直接键或亚烷基, 和

G₂ 包括-CN, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H, -CO₂-烷基, 或酸电子等排物。

25. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括-N(R₂)-, 其中 R₂ 包括-L₃-D₁-亚烷基-亚芳基-G₁-G₂, 其中

L₃ 包括亚烷基,

D₁ 包括 -O- , -N(R₅)- , -C(O)- , -CON(R₅)- , -N(R₆)C(O)- ,
-N(R₆)CON(R₅)-, -N(R₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₅)-, -N(R₅)SO₂-, -SO₂N(R₅)-,
-C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, 或 -N(R₅)SO₂N(R₆)-, -N=N-,
或 -N(R₅)-N(R₆)-, 其中 R₅ 和 R₆ 是-氢;

G₁ 包括直接键或亚烷基; 和

G₂ 包括-CN, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H,
-CO₂-烷基, 或酸电子等排物。

26. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中:

Ar₂ 包括苯基,

L₂ 包括直接键, -K-或-亚芳基-K-;

其中 K 包括-NH₂-CH₂-, -NH₂-SO₂-, -N(烷基)-SO₂-, 或-O-,

T 包括被包括如下的至少一个基团取代的苯基:

a)-氟;

b)-氯;

c)-氰基;

d)-全氟烷基;

e)-U₁-全氟烷基;

f)-U₁-亚烷基-R₂₂;

g)-U₁-R₂₂; 或

e)被卤素取代 1 至 5 次的-烷基;

其中

U₁ 包括-O-, 直接键, -SO₂-, 或-NHSO₂-; 和

R₂₂ 包括-烷基, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H,
-CO₂-烷基, 或酸电子等排物。

27. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中:

Ar₂ 包括苯基,

L₂ 包括直接键,

T 包括被包括如下的至少一个基团取代的苯硫基:

a)-卤素;

b)-烷基;

c)被卤素取代 1 至 5 次的-烷基; 或

d)- U_1-R_{22} ;

其中

U_1 包括-O-, 直接键, $-SO_2-$, 或 $-NH-SO_2-$; 和

R_{22} 包括-烷基, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-烷基)(OH)$, $-CO_2H$, $-CO_2-$ 烷基, 或酸电子等排物。

28. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 W 包括 $-N-R_2$, 且其中式(I)化合物包括一个或多个在生理学 pH 值下具有至少一部分负电荷的基团、或其生物可水解的酯或生物可水解的酰胺。

29. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 2-[烷基-苯磺酰氨基-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[(烷基-苄基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[(三氟烷基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[(烷基-苯磺酰)-烷基-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基, 2-(4'-三氟烷氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-三氟烷基磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-羧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(4'-羧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-烷基磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-{4'-[(三氟甲磺酰胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-{4'-[双(三氟甲磺酰亚胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-{4'-[(N-甲基-三氟甲磺酰胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-[4'-(4-烷基磺酰氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 2-[4'-(4-烷基磺酰氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-(4'-烷基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-[(4-嘧啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基-苯基)]-(E)-乙烯基, 2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 2-(4'-烷氧基氧基羰基氨基-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(4'-氨基-3'-烷氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 和 2-[4-(三氟烷基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基。

30. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 3'-三氟烷基-联苯-4-基甲基, 4'-三氟烷基-联苯-4-基甲基, (3'-烷基磺酰氨基-联苯-4-基)-甲基, (4'-烷基磺酰氨基-联苯-4-基)-甲基, [4'-(三氟甲磺酰基氨基-羧基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基, 或 4'-[(三氟甲基-羧基)-苯氧基]-联苯-4-基氧基乙基。

31. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中 a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基或 4'-烷基磺酰氨基-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基。

32. 权利要求 1 的式(I)化合物, 其中式(I)的化合物是:

4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸;

4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸;

4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸;

5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸;

5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸;

5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸;

5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸;

4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸;

N-(4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酰基)-甲磺酰胺;

4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸;

3-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-5-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸;

4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸;

4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸;

4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸;

4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸;

4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸;

4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸;

4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸;

5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物;

5-{4-[2-[2-(3'-氯-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]苯基}-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物;

5-{4-[2-[2-(4'-叔丁基联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]苯基}-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物;

5-{4-[2-[2-(3'-叔丁基-5'-甲基联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物; 或

(±)-4-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基) -(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物。

33. 根据权利要求 1 的式(I)化合物的药学可接受的盐、溶剂化物

或前体药物。

34. 权利要求 33 的式(I)化合物的药学可接受的盐、溶剂化物或前体药物，其中前体药物包括式(I)化合物的至少一种生物可水解的酯或生物可水解的酰胺。

35. 药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶的权利要求 1 所要求的化合物。

36. 权利要求 35 的药物组合物，其是口服剂量或肠胃外剂量单位的形式。

37. 权利要求 35 的药物组合物，其中所述化合物的日剂量范围为约 0.003 至 500mg/kg 体重。

38. 权利要求 35 的药物组合物，其进一步包括一或多种治疗剂，其中治疗剂包括烷基化剂，代谢拮抗剂，植物生物碱，抗生素，激素，生物反应修饰剂，镇痛药，NSAID，DMARD，糖皮质激素，磺酰脲类，双胍，阿卡波糖，PPAR 激动剂，DPP-IV 抑制剂，GK 活化剂，胰岛素，胰岛素模拟物，胰岛素促泌剂，胰岛素敏化剂，GLP-1，GLP-1 模拟物，胆碱酯酶抑制剂，抗精神病药，抗抑郁药，抗惊厥剂，HMG CoA 还原酶抑制剂，消胆胺，或贝特类。

39. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗 I 型糖尿病的权利要求 1 的式(I)化合物。

40. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗 II 型糖尿病的权利要求 1 的式(I)化合物。

41. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量

的、足以治疗免疫机能障碍的权利要求 1 的式(I)化合物。

42. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗 AIDS 的权利要求 1 的式(I)化合物。

43. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗自身免疫疾病的权利要求 1 的式(I)化合物。

44. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗葡萄糖耐受不良的权利要求 1 的式(I)化合物。

45. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗肥胖症的权利要求 1 的式(I)化合物。

46. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗癌症的权利要求 1 的式(I)化合物。

47. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗牛皮癣的权利要求 1 的式(I)化合物。

48. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗传染性疾病的权利要求 1 的式(I)化合物。

49. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗炎症性疾病的权利要求 1 的式(I)化合物。

50. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗涉及生长激素合成调节疾病的权利要求 1 的式(I)化合物。

51. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量

的、足以治疗影响生长激素产生的生长因子或细胞因子合成调节疾病的权利要求 1 的式(I)化合物。

52. 一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和药理学有效量的、足以治疗阿耳茨海默氏病的权利要求 1 的式(I)化合物。

53. 一种方法，包括对人施用权利要求 1 的式(I)化合物。

54. 一种抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶的方法，包括对需要的患者施用药理学有效量的、权利要求 1 的式(I)化合物。

55. 权利要求 53 的方法，进一步包括对患者施用至少一种助剂和/或其他治疗剂。

56. 治疗至少部分由 PTPase 酶介导的疾病的方法，该方法包括对需要的患者施用治疗有效量的权利要求 1 所要求的式(I)化合物与一或多种治疗剂的组合，其中治疗剂包括烷基化剂，代谢拮抗剂，植物生物碱，抗生素，激素，生物反应修饰剂，镇痛药，NSAID，DMARD，糖皮质激素，磺酰脲类，双胍，阿卡波糖，PPAR 激动剂，DPP-IV 抑制剂，GK 活化剂，胰岛素，胰岛素模拟物，胰岛素促泌剂，胰岛素敏化剂，GLP-1，GLP-1 模拟物，胆碱酯酶抑制剂，抗精神病药，抗抑郁药，抗惊厥剂，HMG CoA 还原酶抑制剂，消胆胺，或贝特类。

57. 治疗至少一种急性或慢性炎症的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

58. 治疗 I 型或 II 型糖尿病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

59. 治疗免疫功能障碍的方法，包括对需要的患者施用治疗有效

量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

60. 治疗 AIDS 的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

61. 治疗自身免疫疾病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

62. 治疗葡萄糖耐受不良的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

63. 治疗癌症的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

64. 治疗牛皮癣的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

65. 治疗变态反应性疾病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

66. 治疗传染性疾病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

67. 治疗涉及生长激素合成调节疾病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

68. 治疗影响生长激素产生的至少一种生长因子或细胞因子合成调节疾病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

69. 治疗阿耳茨海默氏病的方法，包括对需要的患者施用治疗有效量的、权利要求 1 所定义的式(I)化合物。

取代的吡咯衍生物、组合物和使用方法

相关申请的声明

本申请根据 35 USC 119 的规定、要求 2004 年 2 月 12 日提交的、名为“作为治疗药剂的取代吡咯衍生物(Substituted Azole Derivatives As Therapeutic Agents)”的美国临时申请序列号 60/543,971 的优先权，所述临时申请的全部内容引入本文中作为参考。

发明领域

本发明涉及取代的吡咯衍生物、组合物和使用该化合物与组合物的治疗方法，所述化合物和组合物可用于由蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPases)的活性所引起疾病的处理、治疗、控制或辅助治疗。

发明背景

蛋白质磷酸化过程现已被认为是细胞信号转导基本过程的中枢。因而蛋白质磷酸化的变更可构成体内系统的生理学或病理学变化。由磷酸酶介导的蛋白质去磷酸化也是某些信号转导过程的中枢。

磷酸酶的两种主要类别为：(a) 蛋白质丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(PSTPases)，其催化蛋白质或肽上的丝氨酸和/或苏氨酸残基去磷酸化作用；以及(b) 蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPases)，其催化蛋白质和/或肽上的酪氨酸残基去磷酸化作用。第三类磷酸酶是双特异性磷酸酶或称 DSP's，同时具有起 PTPases 和 PSTPases 作用的能力。

在 PTPases 中，存在有两个重要家族，胞内 PTPases 和跨膜 PTPases。胞内 PTPases 包括 PTP1B，STEP，PTPD1，PTPD2，PTPMEG1，T 细胞 PTPase，PTPH1，FAP-1/BAS，PTP1D，以及 PTP1C。跨膜 PTPases 包括 LAR，CD45，PTP α ，PTP β ，PTP δ ，

PTP ϵ , PTP ζ , PTP κ , PTP μ , PTP σ , HePTP, SAP-1 和 PTP-U2。双特异性磷酸酶包括 KAP, cdc25, MAPK 磷酸酶, PAC-1 和 rVH6。

PTPases, 尤其是 PTP1B, 与 II 型糖尿病的胰岛素不敏感特性有关(Kennedy, B. P.; Ramachandran, C. *Biochem. Pharm.* 2000, 60, 877 - 883)。PTPases, 尤其是 CD45 和 HePTP, 也参与免疫系统功能, 特别是 T 细胞功能。某些 PTPases, 尤其是 TC-PTP, DEP-1, SAP-1 以及 CDC25, 还与某些癌症有关。某些 PTPases, 尤其是骨 PTPase OST-PTP, 与骨质疏松有关。PTPases 参与介导抑生长素对靶细胞的作用, 特别是激素的分泌和/或生长因子的分泌。

因而, 对于抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶作用的试剂存在需求。此类试剂可用于治疗 I 型糖尿病, II 型糖尿病, 免疫机能障碍, AIDS, 自身免疫疾病, 葡萄糖耐受不良, 肥胖, 癌症, 牛皮癣, 变态反应性疾病, 传染性疾病, 炎症性疾病, 涉及生长激素合成调节或者影响生长激素产生的生长因子或细胞因子合成调节的疾病, 或者阿耳茨海默氏病。

发明概述

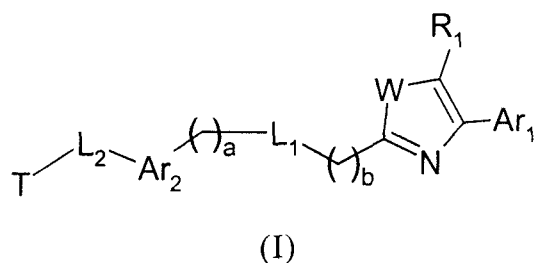
本发明提供了抑制 PTP1B 的取代的吡咯衍生物和组合物。在一实施方案中, 本发明提供了如下面描述的式(I)化合物。在另一个实施方案中, 本发明提供了制备式(I)化合物的方法。在另一个实施方案中, 本发明提供了制备包括式(I)化合物的药物组合物。在另一个实施方案中, 本发明提供了使用式(I)化合物治疗人类或动物病症的方法。本发明的化合物可以用作蛋白质酪氨酸磷酸酶的抑制剂, 并由此可以用于处理、治疗、控制和辅助治疗由 PTPase 活性介导的疾病。这种疾病可以包括 I 型糖尿病, II 型糖尿病, 免疫机能障碍, AIDS, 自身免疫疾病, 葡萄糖耐受不良, 肥胖症, 癌症, 牛皮癣, 变态反应性疾病, 传染性疾病, 炎症性疾病, 涉及生长激素合成调节或者影响生长激素产生的生长因子或细胞因子合成调节的疾病, 或者阿耳茨海默氏病。

发明详述

本发明的实施方案包括取代的吡咯衍生物、组合物和使用方法。本发明可以以各种方法来体现。

在第一个方面，本发明提供了蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTPases)的吡咯抑制剂，其可有效用于处理和治疗由 PTPases 所引起的疾病。

在第二方面，本发明提供了式(I)的化合物：



其中 a 和 b 独立地等于 0、1 或 2，其中 0、1 和 2 的数值分别表示直接键、-CH₂-和-CH₂CH₂-，其中-CH₂-和-CH₂CH₂-基团任选被取代基团进行 1 至 2 次取代，取代基团包括：-烷基，-芳基，-亚烷基-芳基，-亚芳基-烷基，-亚烷基-亚芳基-烷基，-O-烷基，-O-芳基或-羟基。在一实施方案中，a 和 b 等于 0。

W 包括-O-，-S-，或-N(R₂)-，

其中

R₂ 包括

- a) -烷基；
- b) -L₃-D₁-G₁-G₂；
- c) -L₃-D₁-烷基；
- d) -L₃-D₁-芳基；
- e) -L₃-D₁-杂芳基；
- f) -L₃-D₁-环烷基；

- g) $-L_3-D_1$ -杂环基;
- h) $-L_3-D_1$ -亚芳基-烷基;
- i) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基-烷基;
- j) $-L_3-D_1$ -亚烷基-芳基;
- k) $-L_3-D_1$ -亚烷基- G_1-G_2 ;
- l) $-L_3-D_1$ -亚芳基- G_1-G_2 ;
- m) $-L_3-D_1$ -亚杂芳基- G_1-G_2 ;
- n) $-L_3-D_1$ -环亚烷基- G_1-G_2 ;
- o) $-L_3-D_1$ -亚杂环基- G_1-G_2 ;
- p) $-L_3-D_1$ -亚芳基-亚烷基- G_1-G_2 ;
- q) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基-亚烷基- G_1-G_2 ;
- r) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基- G_1-G_2 ;
- s) $-L_3-D_1$ -亚芳基- $D_2-G_1-G_2$; 和
- t) $-L_3-D_1$ -亚烷基-亚芳基-亚杂芳基;

其中

L_3 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

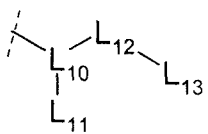
D_1 和 D_2 独立地包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_6)-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_5)-\text{N}(\text{R}_6)-$;

其中

R_5 和 R_6 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基; 和

G_1 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

G_2 包括氢, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O-烷基})(\text{OH})$, $-\text{CO}_2\text{H}$,

$-\text{CO}_2$ -烷基, 酸电子等排物, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, 或  ;

其中

L_{10} 包括次烷基(alkylene), 次环烷基, 次杂芳基, 次芳基, 或次杂环基;

L_{12} 包括 $-O-$, $-C(O)-N(R_{40})-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-$, 或 $-N(R_{40})-CO-N(R_{41})-$;

L_{13} 包括氢, 烷基, 烯基, 炔基, 杂环基, 杂芳基, 或-亚烷基-芳基;

L_{11} 包括氢, 烷基, 烯基, 炔基, -亚烷基-芳基, -亚烷基-杂芳基, 亚烷基-O-亚烷基-芳基, -亚烷基-S-亚烷基-芳基, -亚烷基-O-烷基, -亚烷基-S-烷基, -亚烷基- NH_2 , -亚烷基-OH, -亚烷基-SH, -亚烷基 $-C(O)-OR_{42}$, -亚烷基 $-C(O)-NR_{42}R_{43}$, -亚烷基 $-NR_{42}R_{43}$, -亚烷基 $-N(R_{42})-C(O)-R_{43}$, -亚烷基 $-N(R_{42})-S(O_2)-R_{43}$, 或天然或非天然氨基酸的侧链;

其中

R_{42} 和 R_{43} 独立地包括氢, 芳基, 烷基, 或亚烷基-芳基; 或

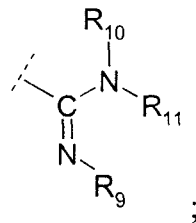
R_{42} 和 R_{43} 可合起来形成式 $-(CH_2)_q-Y-(CH_2)_r-$ 的环, 该环与连接至 R_{42} 和 R_{43} 的氮原子键合, 其中 q 和 r 独立地是 1, 2, 3, 或 4; Y 是 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-CON(H)-$, $-NHC(O)-$, $-NHCON(H)-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2N(H)-$, $-(O)CO-$, $-NHSO_2NH-$, $-OC(O)-$, $-N(R_{44})-$, $-N(C(O)R_{44})-$, $-N(C(O)NHR_{44})-$, $-N(SO_2NHR_{44})-$, $-N(SO_2R_{44})-$, 和 $-N(C(O)OR_{44})-$; 或

R_{42} 和 R_{43} 可以与它们相连接的氮原子合起来形成杂环基或杂芳基环; 和

R_{40} 、 R_{41} 和 R_{44} 独立地包括氢, 芳基, 烷基或亚烷基-芳基。

并且其中

R_7 和 R_8 独立地包括氢, -烷基, $-L_4-E$ -烷基, $-L_4-E$ -芳基, $-C(O)-$



烷基, $-C(O)-$ 芳基, $-SO_2-$ 烷基, $-SO_2-$ 芳基, 或

其中

R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

L_4 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或-亚炔基;

E 包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{12})-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{CON}(\text{R}_{13})-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{12})-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{12})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{12})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{13})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{12})-\text{N}(\text{R}_{13})-$,

其中

R_{12} 和 R_{13} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在一实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$ 。在另一个实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 其中 R_2 包括烷基或 $-\text{L}_3-\text{D}_1$ -亚烷基-芳基, 其中 L_3 包括亚烷基, D_1 包括 $-\text{CO}(\text{NR}_5)-$, 其中 R_5 包括氢。在另一个实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 其中 R_2 包括烷基。

在另一个实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 其中 R_2 包括 $-\text{L}_3-\text{D}_1$ -亚芳基 $-\text{D}_2-\text{G}_1-\text{G}_2$, 其中 L_3 包括直接键或亚烷基, D_1 是直接键, D_2 是直接键, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CON}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_5)-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_5)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_6)-$, 其中 R_5 和 R_6 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, 或-亚烷基-芳基, G_1 是直接键或亚烷基, G_2 包括 $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -烷基, 或酸电子等排物, 其中亚芳基可以任选被下列基团取代: 卤素, 任选被卤素取代 1 至 5 次的 $-\text{O}$ -烷基, 和任选被卤素取代 1 至 5 次的-烷基。在另一个实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 其中 R_2 包括苯基或苄基, 其中苯环被选自 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ -烷基、-酸电子等排物、 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 的基团取代, 并且进一步任选被选自-卤素、-全卤代烷基和 $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 的基团取代。在另一个实施方案中, W 包括 $-\text{N}(\text{R}_2)-$, 其中 R_2 包括-亚甲基-苯甲酸。

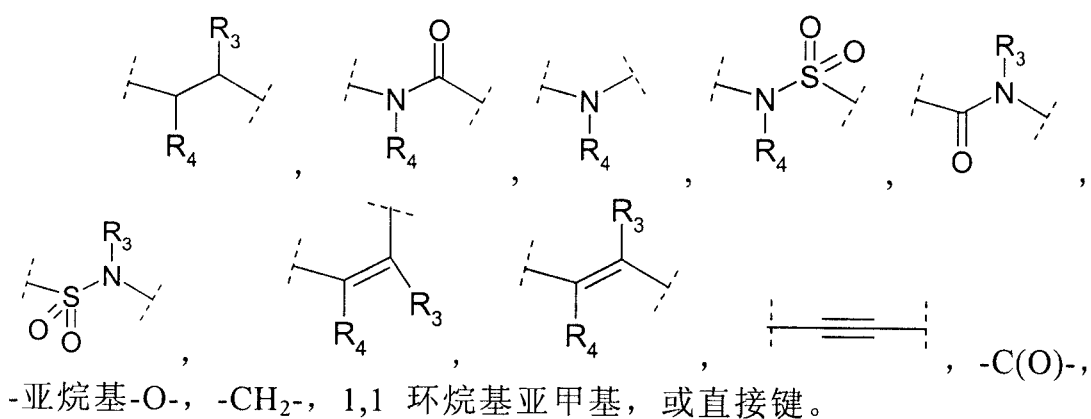
R_1 包括

- a) -氢;
- b) -氟;

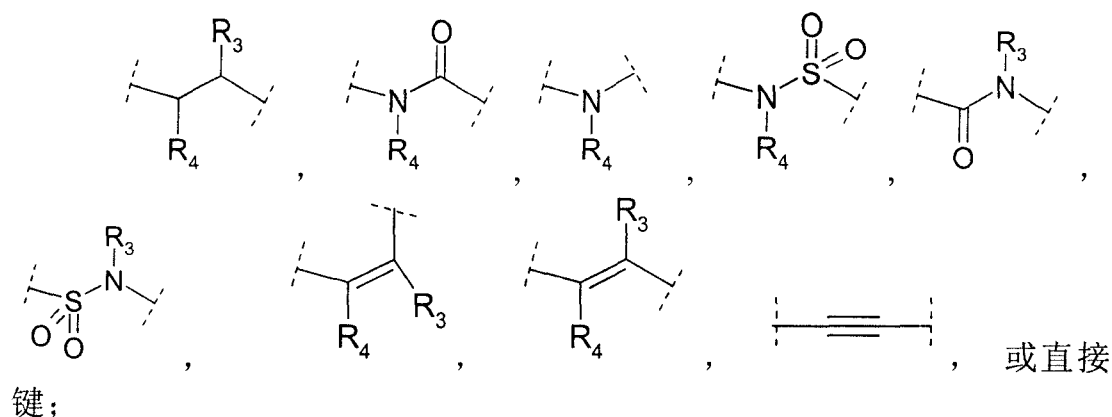
- c) -氯;
- d) -溴;
- e) -碘;
- f) -氰基;
- g) -烷基;
- h) -芳基;
- i) -亚烷基-芳基;
- j) -杂芳基;
- k) -亚烷基-杂芳基;
- l) -环烷基;
- m) -亚烷基-环烷基
- n) -杂环基; 或
- o) -亚烷基-杂环基;

在另一个实施方案中, R_1 包括氢或芳基。在另一个实施方案中, R_1 包括氢。

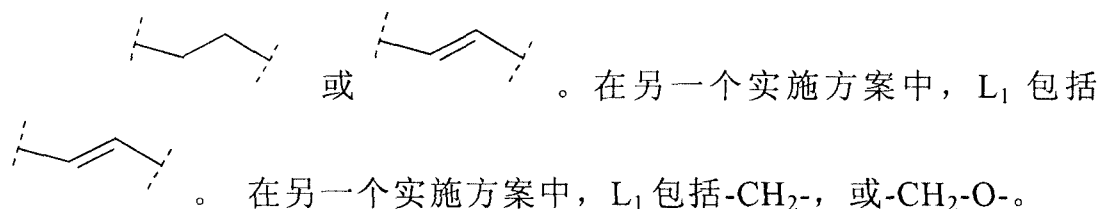
L_1 包括



在一个实施方案中, L_1 包括



其中 R_3 和 R_4 独立地包括氢，氯，氟，溴，烷基，芳基，-亚烷基-芳基，-环烷基，-亚烷基-环烷基，-杂环基，-亚烷基-杂环基，或-亚炔基。在另一个实施方案中， L_1 包括



Ar_1 包括芳基，杂芳基，稠合环烷基芳基，稠合环烷基杂芳基，稠合杂环基芳基 (heterocyclaryl)，或任选被取代 1 至 7 次的稠合杂环基杂芳基。在一个实施方案中， Ar_1 包括单或双环芳基，其任选被取代 1 至 7 次。在另一个实施方案中， Ar_1 包括任选具有 1 至 5 个取代基的苯基或萘基。在一实施方案中，该取代基独立地包括：

- 氟；
- 氯；
- 溴；
- 碘；
- 氰基；
- 硝基；
- 全氟烷基；
- J-R_{14} ；
- 烷基；
- 芳基；

- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -L₅-芳基;
- o) -L₅-亚芳基-芳基;
- p) -L₅-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- s) -J-烷基;
- t) -J-芳基;
- u) -J-亚烷基-芳基;
- v) -J-亚芳基-烷基;
- w) -J-亚烷基-亚芳基-芳基;
- x) -J-亚芳基-亚芳基-芳基;
- y) -J-亚烷基-亚芳基-烷基;
- z) -L₅-J-亚烷基-芳基;
- aa) -亚芳基-J-烷基;
- bb) -L₅-J-芳基;
- cc) -L₅-J-杂芳基;
- dd) -L₅-J-环烷基;
- ee) -L₅-J-杂环基;
- ff) -L₅-J-亚芳基-烷基;
- gg) -L₅-J-亚烷基-亚芳基-烷基;
- hh) -L₅-J-烷基;
- ii) -L₅-J-R₁₄;
- jj) -亚芳基-J-R₁₄; 或
- ll) -氢;

其中 L₅ 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或-亚炔基; 其中 J 包括直接键, -CH₂-, -O-, -N(R₁₅)-, -C(O)-, -CON(R₁₅)-, -N(R₁₅)C(O)-, -N(R₁₅)CON(R₁₆)-, -N(R₁₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₁₅)-, -N(R₁₅)SO₂- ,

-SO₂N(R₁₅)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₁₅)SO₂N(R₁₆)-, -N=N-, 或-N(R₁₅)-N(R₁₆)-, 其中 R₁₄、R₁₅ 和 R₁₆ 独立地包括：-氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在另一个实施方案中, Ar₁ 包括被取代 1 至 5 次的苯基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;
- f) -硝基; 或
- g) -芳基。

在另一个实施方案中, Ar₁ 包括被取代 1 至 5 次的苯基, 其中取代基包括：-氯或-氟。

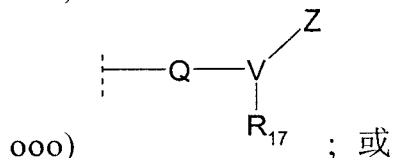
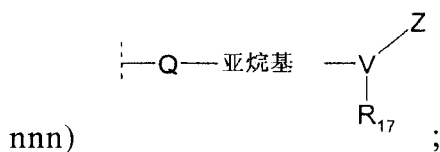
Ar₂ 包括亚芳基, 亚杂芳基, 稠合的芳基环亚烷基, 稠合的环烷基亚芳基, 稠合的环烷基亚杂芳基, 稠合的杂环基亚芳基, 或稠合的杂环基亚杂芳基, 其任选被取代 1 至 7 次。Ar₂ 还可以与 R₄ 结合构成稠合芳基环亚烷基, 稠合环烷基亚芳基, 稠合环烷基亚杂芳基, 稠合杂环基亚芳基, 或稠合杂环基亚杂芳基, 其任选被取代 1 至 7 次。在一个实施方案中, Ar₂ 包括任选被取代 1 至 7 次的亚芳基。在另一个实施方案中, Ar₂ 包括任选具有 1 至 5 个取代基的亚苯基或亚萘基。在一实施方案中, 该取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;

- e) -氰基;
- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) -Q-R₁₇;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- k) -杂芳基;
- l) -杂环基;
- m) -环烷基;
- n) -L₆-芳基;
- o) -L₆-亚芳基-芳基;
- p) -L₆-亚芳基-烷基;
- q) -亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- s) -Q-烷基;
- t) -Q-芳基;
- u) -Q-亚烷基-芳基;
- v) -Q-亚芳基-烷基;
- w) -Q-亚烷基-亚芳基-芳基;
- x) -Q-亚芳基-亚芳基-芳基;
- y) -Q-亚烷基-亚芳基-烷基;
- z) -L₆-Q-亚烷基-芳基;
- aa) -亚芳基-Q-烷基;
- bb) -L₆-Q-芳基;
- cc) -L₆-Q-杂芳基;
- dd) -L₆-Q-环烷基;
- ee) -L₆-Q-杂环基;
- ff) -L₆-Q-亚芳基-烷基;
- gg) -L₆-Q-亚烷基-亚芳基-烷基;
- hh) -L₆-Q-烷基;

- ii) -L₆-Q-亚烷基-芳基-R₁₇;
- jj) -L₆-Q-亚烷基-杂芳基-R₁₇;
- kk) -亚芳基-Q-亚烷基-R₁₇;
- ll) -亚杂芳基-Q-亚烷基-R₁₇;
- mm) -L₆-Q-芳基-R₁₇;
- nn) -L₆-Q-亚杂芳基-R₁₇;
- oo) -L₆-Q-杂芳基-R₁₇;
- pp) -L₆-Q-环烷基-R₁₇;
- qq) -L₆-Q-杂环基-R₁₇;
- rr) -L₆-Q-亚芳基-烷基-R₁₇;
- ss) -L₆-Q-亚杂芳基-烷基-R₁₇;
- tt) -L₆-Q-亚烷基-亚芳基-烷基-R₁₇;
- uu) -L₆-Q-亚烷基-亚杂芳基-烷基-R₁₇;
- vv) -L₆-Q-亚烷基-环亚烷基-烷基-R₁₇;
- ww) -L₆-Q-亚烷基-亚杂环基-烷基-R₁₇;
- xx) -L₆-Q-烷基-R₁₇;
- yy) -L₆-Q-R₁₇;
- zz) -亚芳基-Q-R₁₇;
- aaa) -亚杂芳基-Q-R₁₇;
- bbb) -亚杂环基-Q-R₁₇;
- ccc) -Q-亚烷基-R₁₇;
- ddd) -Q-亚芳基-R₁₇;
- eee) -Q-亚杂芳基-R₁₇;
- fff) -Q-亚烷基-亚芳基-R₁₇;
- ggg) -Q-亚烷基-亚杂芳基-R₁₇;
- hhh) -Q-亚杂芳基-亚烷基-R₁₇;
- iii) -Q-亚芳基-亚烷基-R₁₇;
- jjj) -Q-环亚烷基-亚烷基-R₁₇;
- kkk) -Q-亚杂环基-亚烷基-R₁₇;
- lll) -Q-亚烷基-亚芳基-烷基-R₁₇;

mmm) -Q-亚烷基-亚芳基-烷基- R_{17} ;



ppp) -氢

其中

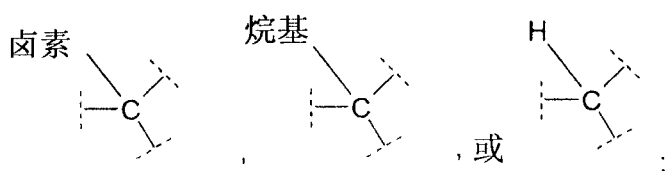
L_6 包括直接键, -亚烷基, -亚烯基, 或亚炔基;

Q 包括直接键, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CON}(\text{R}_{19})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{18})-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O}_2)-$, $-\text{N}(\text{R}_{18})\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{19})-$, $-\text{N}=\text{N}-$, 或 $-\text{N}(\text{R}_{18})-\text{N}(\text{R}_{19})-$;

其中

R_{18} 和 R_{19} 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基;

V 包括



Z 包括氢, -亚烷基-芳基, -烷基, -芳基, -杂芳基, -杂环基, -环烷基, -亚烷基-杂芳基, 或-亚烷基-环烷基;

R_{17} 包括 $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-\text{烷基})(\text{OH})$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -烷基, 酸电子等排物, 氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 酰氧基-亚烷基-, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在另一个实施方案中, Ar_2 包括被取代 1 至 5 次的苯基或萘基, 其中取代基独立地包括:

a) -氟;

b) -氯;

- c) -溴;
- d) -碘;
- h) -Q-R₁₇;
- i) -烷基;
- j) -芳基;
- q) -亚芳基-烷基;
- s) -Q-烷基; 或
- t) -亚芳基-Q-烷基;

其中

Q 包括-CH₂-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, 和

R₁₇ 包括: -氢, -烷基, -芳基, -CO₂H, 或酸电子等排物。

在另一个实施方案中, Ar₂ 包括被取代 1 至 5 次的苯基, 其中取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -Q-R₁₇;
- f) -烷基;
- g) -苯基;
- h) -亚苯基-烷基;
- i) -Q-烷基; 或
- j) -亚苯基-Q-烷基;

其中

Q 包括-CH₂-, -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, 和

R₁₇ 包括: -氢, -烷基, -苯基, 或-CO₂H。

L₂ 包括: -CH₂-, -O-, -K-, -亚烷基-, -亚烯基-, -亚炔基(alkynylene)-, -K-亚烷基-, -亚烷基-K-, -亚烷基-K-亚烷基-, -亚烯基-K-亚烷基-,

-亚烷基-K-亚烯基-, -亚芳基-K-亚烷基-, 亚烷基-K-亚芳基-, -亚杂芳基-K-亚烷基-, 亚烷基-K-亚杂芳基-, -亚芳基-K-, -K-亚芳基-, -亚杂芳基-K-, -K-亚杂芳基-, 或直接键,

其中 K 包括直接键, -O-, -N(R₂₀)-, -C(O)-, -CON(R₂₀)-, -N(R₂₀)C(O)-, -N(R₂₀)CON(R₂₁)-, -N(R₂₀)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₀)-, -N(R₂₀)SO₂-, -SO₂N(R₂₀)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₀)SO₂N(R₂₁)-, -N=N-, 或-N(R₂₀)-N(R₂₁)-; 其中 R₂₀ 和 R₂₁ 独立地包括: -氢, -烷基, -芳基, -亚芳基-烷基, -亚烷基-芳基, 或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在一实施方案中, L₂ 包括: -O-, -O-亚烷基-, -亚烷基-O, 或直接键。在另一个实施方案中, L₂ 包括: -O-亚烷基-, 或直接键。在另一个实施方案中, L₂ 包括-K-, 其中 K 包括-O-, -N(R₂₀)-, -C(O)-, -CON(R₂₀)-, -N(R₂₀)C(O)-, -N(R₂₀)CON(R₂₁)-, -N(R₂₀)C(O)O-, -OC(O)N(R₂₀)-, -N(R₂₀)SO₂-, -SO₂N(R₂₀)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, -N(R₂₀)SO₂N(R₂₁)-, -N=N-, 或-N(R₂₀)-N(R₂₁)-。在另一个实施方案中, L₂ 包括-K-, 其中 K 包括-N(R₂₀)CO-, 其中 R₂₀ 包括氢或烷基。

T 包括: 氢, 烷基, 环烷基, 杂环基, 芳基, 杂芳基, 稠合环烷基芳基, 稠合环烷基杂芳基, 稠合杂环基芳基, 或稠合杂环基杂芳基, 其任选被取代 1 至 7 次。在一个实施方案中, T 包括烷基, -亚烷基-芳基, 或芳基, 其任选被取代 1 至 7 次。在另一个实施方案中, T 包括具有 1 至 5 个取代基的芳基。在一实施方案中, 该取代基独立地包括:

- a) -氟;
- b) -氯;
- c) -溴;
- d) -碘;
- e) -氰基;

- f) -硝基;
- g) -全氟烷基;
- h) -U₁-全氟烷基;
- i) -U₁-R₂₂;
- j) -烷基;
- k) -芳基;
- l) -杂芳基;
- m) -杂环基;
- n) -环烷基;
- o) -L₇-芳基;
- p) -L₇-亚芳基-芳基;
- q) -L₇-亚芳基-烷基;
- r) -亚芳基-烷基;
- s) -亚芳基-亚芳基-烷基;
- t) -U₁-烷基;
- u) -U₁-芳基;
- v) -U₁-亚烷基-芳基;
- w) -U₁-亚芳基-烷基;
- x) -U₁-亚烷基-亚芳基-芳基;
- y) -U₁-亚芳基-亚芳基-芳基;
- z) -U₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- aa) -L₇-U₁-亚烷基-芳基;
- bb) -亚芳基-U₁-烷基;
- cc) -L₇-U₁-芳基;
- dd) -L₇-U₁-杂芳基;
- ee) -L₇-U₁-环烷基;
- ff) -L₇-U₁-杂环基;
- gg) -L₇-U₁-亚芳基-烷基;
- hh) -L₇-U₁-亚烷基-亚芳基-烷基;
- ii) -L₇-U₁-烷基;

jj) -L₇-U₁-亚烷基-芳基-R₂₂;
kk) -L₇-U₁-亚烷基-杂芳基-R₂₂;
ll) -亚芳基-U₁-亚烷基-R₂₂;
mm) -亚杂芳基-U₁-亚烷基-R₂₂;
nn) -L₇-U₁-芳基-R₂₂;
oo) -L₇-U₁-亚杂芳基-R₂₂;
pp) -L₇-U₁-杂芳基-R₂₂;
qq) -L₇-U₁-环烷基-R₂₂;
rr) -L₇-U₁-杂环基-R₂₂;
ss) -L₇-U₁-亚芳基-烷基-R₂₂;
tt) -L₇-U₁-亚杂芳基-烷基-R₂₂;
uu) -L₇-U₁-亚烷基-亚芳基-烷基-R₂₂;
vv) -L₇-U₁-亚烷基-亚杂芳基-烷基-R₂₂;
ww) -L₇-U₁-亚烷基-环亚烷基-烷基-R₂₂;
xx) -L₇-U₁-亚烷基-亚杂环基-烷基-R₂₂;
yy) -L₇-U₁-亚烷基-R₂₂;
zz) -L₇-U₁-R₂₂;
aaa) -亚芳基-U₁-R₂₂;
bbb) -亚杂芳基-U₁-R₂₂;
ccc) -亚杂环基-U₁-R₂₂;
ddd) -U₁-亚烷基-R₂₂;
eee) -U₁-亚芳基-R₂₂;
fff) -U₁-亚杂芳基-R₂₂;
ggg) -U₁-亚烷基-亚芳基-R₂₂;
hhh) -U₁-亚烷基-亚杂芳基-R₂₂;
iii) -U₁-亚杂芳基-亚烷基-R₂₂;
jjj) -U₁-亚芳基-亚烷基-R₂₂;
kkk) -U₁-环亚烷基-亚烷基-R₂₂;
lll) -U₁-亚杂环基-亚烷基-R₂₂;
mmm) -U₁-亚烷基-亚芳基-烷基-R₂₂;

基-芳基，酰氧基-亚烷基-，或-亚烷基-亚芳基-烷基。

在另一个实施方案中，T 包括被-U₁-亚烷基-R₂₂取代的芳基，其中 U₁ 包括-O-或直接键，R₂₂ 包括-CO₂H 或酸电子等排物。

在另一个实施方案中，-Ar₂-L₂-T 合起来包括被选自如下的至少一个基团取代的联苯基：

-U₁-烷基，

-U₁-全卤代烷基，

-U₁-R₂₂，

氟，和

氯，

其中

U₁ 包括直接键，-CO₂-，-O-，-S-，-NHSO₂-，-N(R₂₃)SO₂-，-CONH-SO₂-，-SO₂-，-NHCO-，-NHCO₂-，-NHCO₂NH-，其中 R₂₃ 包括-U₅-烷基，其中 U₅ 包括直接键或-SO₂-，

R₂₂ 包括烷基，-CO₂H 或酸电子等排物，和

其中

烷基可以任选被卤素取代 1 至 5 次。

在另一个实施方案中，-Ar₂-L₂-T 合起来包括苯氧基-亚联苯基，其中苯氧基被选自如下的至少一个基团取代：

-U₁-烷基，

-U₁-全氟烷基，和

-U₁-R₂₂，

其中

U₁ 包括直接键，-CO₂-，-O-，-S-，-NHSO₂-，-N(R₂₅)SO₂-，-CONH-SO₂-，-SO₂-，-NHCO-，-NHCO₂-，-NHCO₂NH-，其中 R₂₃ 包括-U₅-烷基，其中 U₅ 包括直接键或-SO₂-，

R₂₂ 包括烷基，-CO₂H 或酸电子等排物，和

其中

烷基可以任选被卤素取代 1 至 5 次。

在式(I)化合物的另一个实施方案中, Ar₁ 包括: 2,4-二氯苯基。

在式(I)化合物的另一个实施方案中, W 包括-N(R₂)-, 其中 R₂ 包括 -L₃-D₁-亚芳基-G₁-G₂, 其中

L₃ 包括亚烷基,

D₁ 是直接键,

G₁ 是直接键或亚烷基, 和

G₂ 包括-CN, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H, -CO₂-烷基, 或酸电子等排物。

在式(I)化合物的另一个实施方案中, W 包括-N(R₂)-, 其中 R₂ 包括 -L₃-D₁-亚烷基-亚芳基-G₁-G₂, 其中

L₃ 包括亚烷基,

D₁ 包括 -O-, -N(R₅)-, -C(O)-, -CON(R₅)-, -N(R₆)C(O)-, -N(R₆)CON(R₅)-, -N(R₅)C(O)O-, -OC(O)N(R₅)-, -N(R₅)SO₂-, -SO₂N(R₅)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O₂)-, 或-N(R₅)SO₂N(R₆)-, -N=N-, 或-N(R₅)-N(R₆)-, 其中 R₅ 和 R₆ 是-氢;

G₁ 包括直接键或亚烷基; 和

G₂ 包括-CN, -SO₃H, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O-烷基)(OH), -CO₂H, -CO₂-烷基, 或酸电子等排物。

在式(I)化合物的另一个实施方案中,

Ar₂ 包括苯基,

L₂ 包括直接键, -K-或-亚芳基-K-; 其中 K 包括-NH₂-CH₂-, -NH₂-SO₂-, -N(烷基)-SO₂-, 或-O-

T 包括被选自如下的至少一个基团取代的苯基:

a)-氟;

- b)-氯;
- c)-氰基;
- d)-全氟烷基;
- e)- U_1 -全氟烷基;
- f)- U_1 -亚烷基- R_{22} ;
- g)- U_1 - R_{22} ; 或
- e)被卤素取代 1 至 5 次的-烷基;

其中

U_1 包括-O-, 直接键, $-SO_2-$, 或 $-NHSO_2-$; 和

R_{22} 包括-烷基, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-烷基)(OH)$, $-CO_2H$, $-CO_2-$ 烷基, 或酸电子等排物。

在式(I)化合物的另一个实施方案中,

Ar_2 包括苯基,

L_2 包括直接键,

T 包括被选自如下的至少一个基团取代的苯硫基:

- a)-卤素;
- b)-烷基;
- c)-被卤素取代 1 至 5 次的烷基; 或
- d)- U_1 - R_{22} ;

其中

U_1 包括-O-, 直接键, $-SO_2-$, 或 $-NHSO_2-$; 和

R_{22} 包括-烷基, $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O-烷基)(OH)$, $-CO_2H$, $-CO_2-$ 烷基, 或酸电子等排物。

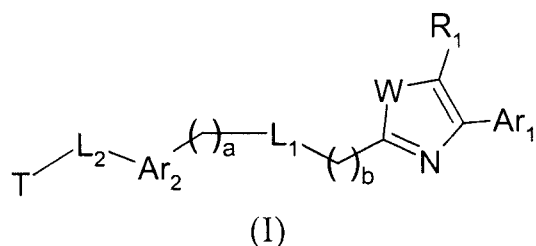
在式(I)化合物的另一个实施方案中, a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 2-[烷基-苯磺酰氨基-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[(烷基-苄基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[(三氟烷基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-{[(烷基-苯磺酰)-烷基-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基, 2-(4'-三氟烷氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-三氟烷基磺酰基氨基-联苯-4-

基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-羧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(4'-羧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(3'-烷基磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-{4'-[(三氟甲磺酰胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-{4'-[双(三氟甲磺酰亚胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-{4'-[(N-甲基-三氟甲磺酰胺)-苯氧基]-联苯-4-基}-(E)-乙烯基, 2-[4'-(4-烷基磺酰氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-(4'-烷基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-[4-(5-噻唑-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基, 2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基-苯基)]-(E)-乙烯基, 2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 2-(4'-烷氧基氧基羰基氨基-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-(4'-氨基-3'-烷氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基, 2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基, 和 2-[4-(三氟烷基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基。

在式(I)化合物的另一个实施方案中, a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 3'-三氟烷基-联苯-4-基甲基, 4'-三氟烷基-联苯-4-基甲基, (3'-烷基磺酰氨基-联苯-4-基)-甲基, (4'-烷基磺酰氨基-联苯-4-基)-甲基, [4'-(三氟甲磺酰基氨基-羧基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基, 或 4'-[(三氟甲基-羧基)-苯氧基]-联苯-4-基氧基乙基。

在式(I)化合物的另一个实施方案中, a 和 b 等于零, $-L_1-Ar_2-L_2-T$ 合起来包括选自下列的基团: 4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基或 4'-烷基磺酰氨基-3'-烷氧基氧基-联苯-4-基。

在另一个实施方案中, 本发明提供了式(I)的化合物



其中 W 包括-N-R₂, 其中式(I)的化合物包括一个或多个在生理学 pH 值条件下具有至少一部分负电荷的基团、或其生物可水解的酯或生

物可水解的酰胺。在一个实施方案中， $T-L_2-Ar_2$ -合起来包括生理学 pH 值条件下具有至少一部分负电荷的基团、或其前体药物，或 R_2 包括生理学 pH 值条件下具有至少一部分负电荷的基团、或其生物可水解的酯或生物可水解的酰胺。在生理学 pH 值条件下可具有至少一部分负电荷的基团，包括但不限于 $-SO_3H$ ， $-P(O)(OH)_2$ ， $-P(O)(O-烷基)(OH)$ ， $-CO_2H$ ，和酸电子等排物。

在 Ar_1 、 Ar_2 和在 R_1 至 R_{44} 和 Y 中的烷基、芳基、杂芳基、亚烷基、亚芳基和亚杂芳基，可以任选被选自下列的取代基取代 1 至 5 次：

- a)-卤素；
- b)-全卤代烷基；
- c)-羟基；
- d)- U_4 -烷基；和
- e)- U_4 -亚烷基-芳基；

其中 U_4 选自： $-CH_2-$ ， $-O-$ ， $-N(H)-$ ， $-S-$ ， $-SO_2-$ ， $-CON(H)-$ ， $-NHC(O)-$ ， $-NHCON(H)-$ ， $-NHSO_2-$ ， $-SO_2N(H)-$ ， $-CO_2-$ ， $-NHSO_2NH-$ ，和 $-O-CO-$ 。

在式(I)的化合物中，应该理解，所表示的各种官能团在具有连接符的官能团处具有连结点。换句话说，就-亚烷基-芳基来说，应该理解，连结点是在亚烷基；一个实例是苄基。就例如 $-C(O)-NH-$ -亚烷基-芳基来说，连结点是在羰基碳。

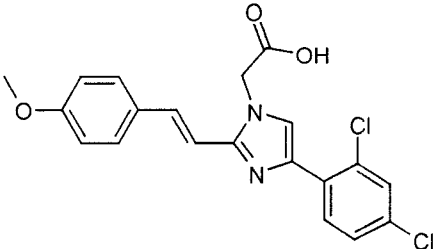
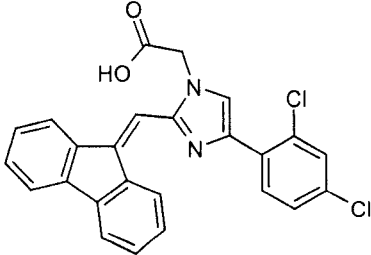
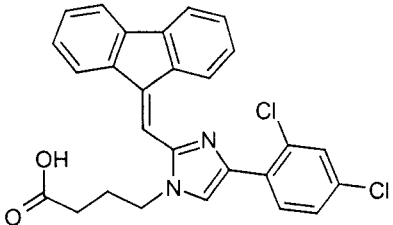
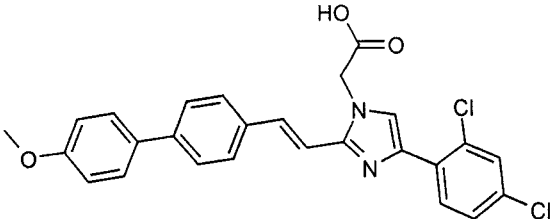
由上面式(I)代表的化合物的单独对映体以及其全部或部分外消旋混合物，也包括在本发明范围内。本发明也包括由上式代表的化合物的单独对映体与其非对映异构体的混合物，其中一个或多个立构中心是相反的。

在另一个方面，本发明提供了式(I)化合物的药学可接受的盐、溶剂化物或前体药物。在一实施方案中，前体药物包括式(I)化合物的生物可水解的酯或生物可水解的酰胺。

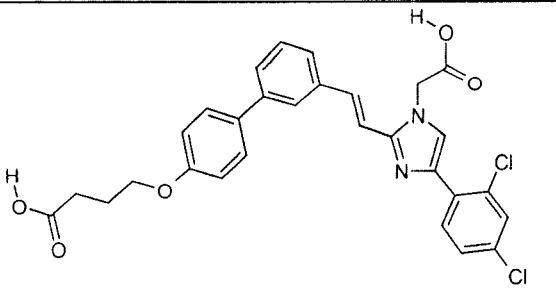
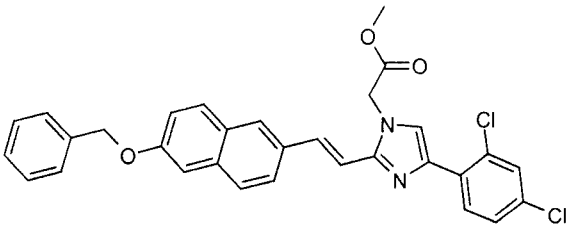
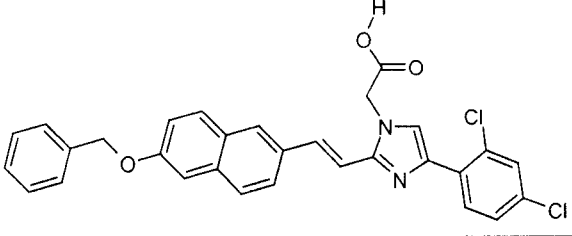
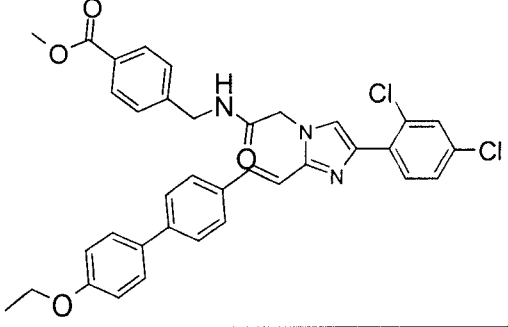
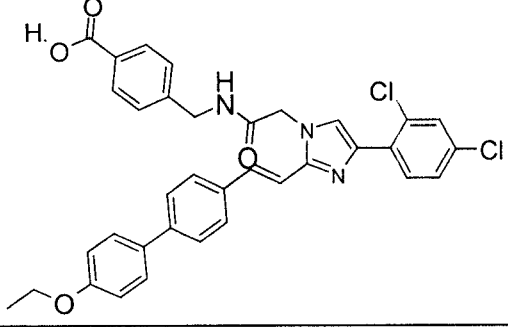
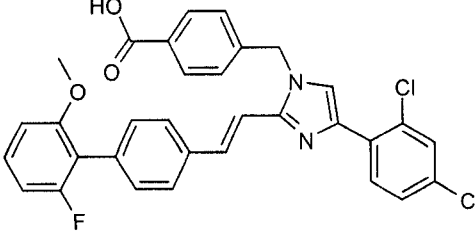
具有潜在有益生物活性的本发明式(I)化合物的例子, 通过下面表 1 中的名称进行列举。使用测定 PTP-1B 活性抑制的标准初步/二次试验方法、用列于表 1 中的式(I)代表性化合物来确定式(I)化合物抑制 PTP-1B 的能力。表 1 中的式(I)化合物可以抑制 PTP-1B, 具有小于 20 微摩尔的 IC₅₀ 值(μM ; 10^{-6} M)。

抑制 PTP-1B 活性的化合物可以用于治疗与胰岛素耐受性或高血糖症有关的、典型地与肥胖症或葡萄糖耐受不良有关的代谢病症。因此本发明的式(I)化合物特别用于治疗或抑制 II 型糖尿病。本发明的化合物也可以潜在地用于调节病症例如 I 型糖尿病中的葡萄糖水平。

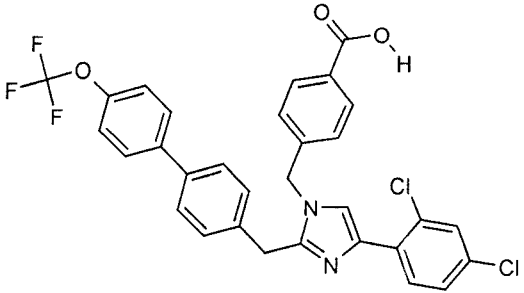
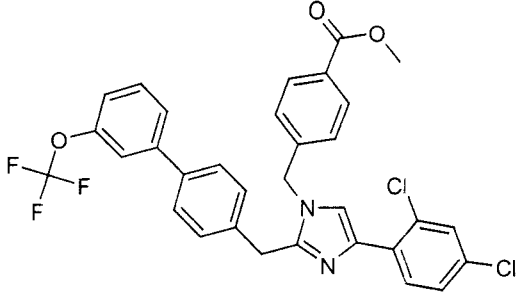
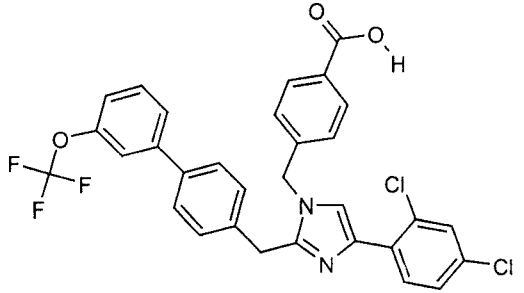
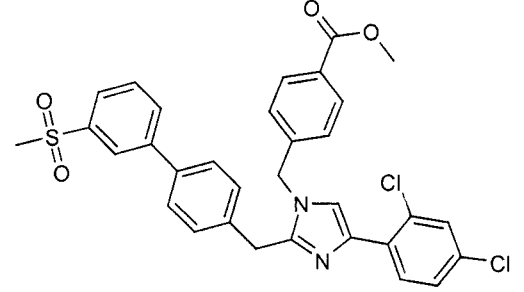
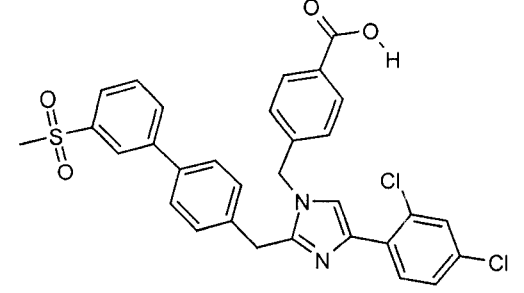
表 1

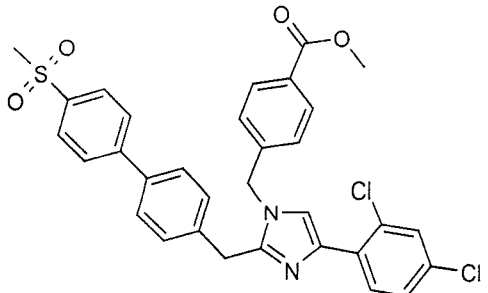
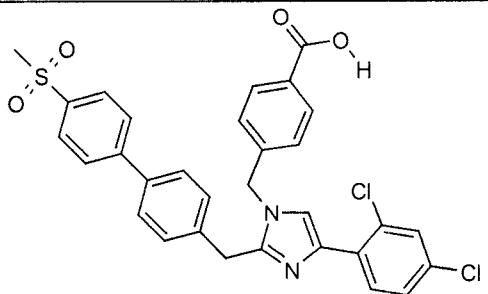
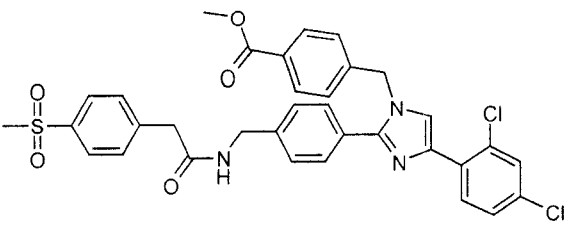
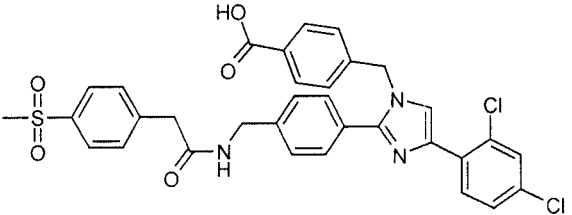
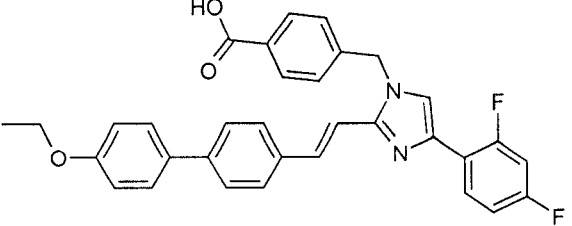
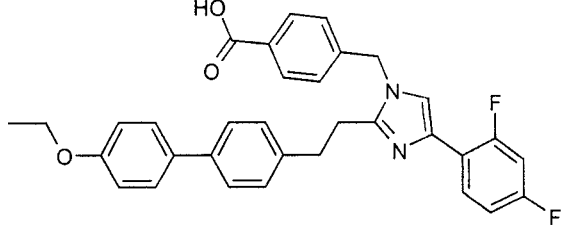
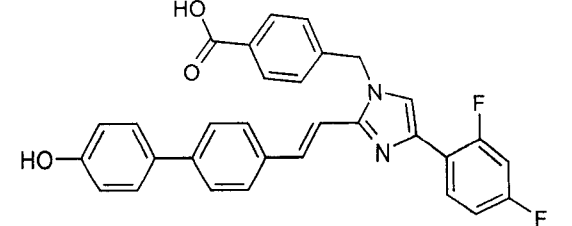
Ex.	结构	名称
1		{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸
2		[4-(2,4-二氯-苯基)-2-芴-9-亚基甲基-咪唑-1-基]-乙酸
3		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-芴-9-亚基甲基-咪唑-1-基]-丁酸
4		{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸

5		4-[2-{2-[4'-(3-羧基-丙氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-丁酸
6		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-丁酸
7		{4-联苯-4-基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸
8		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-甲氧羰基-丙氧基)-联苯-3-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-丁酸甲基酯
9		4-[2-{2-[4'-(3-羧基-丙氧基)-联苯-3-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-丁酸
10		4-(3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧羰基甲基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-丁酸甲基酯

11		4-(3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基羰基甲基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-丁酸
12		2-[2-(6-苄氧基萘-2-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯
13		2-[2-(6-苄氧基萘-2-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯
14		4-[(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酰氨基)-甲基]-苯甲酸甲基酯
15		4-[(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酰氨基)-甲基]-苯甲酸
16		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(6'-氟-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

17		4-[2-[2-(3'-氰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
18		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
19		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
20		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
21		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
22		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯

23		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
24		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
25		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
26		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
27		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

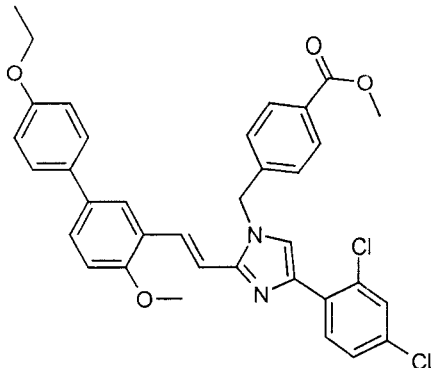
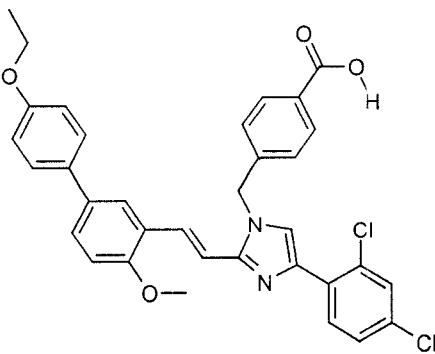
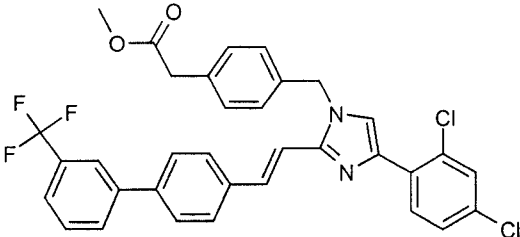
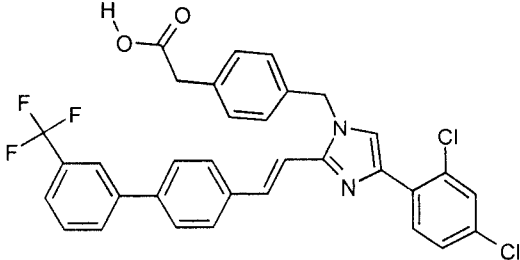
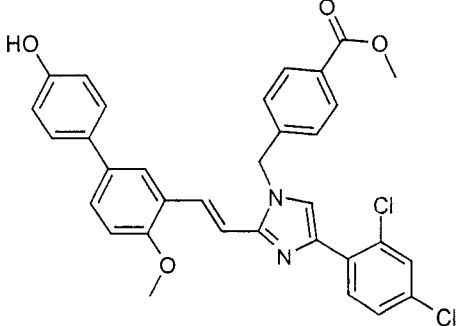
28		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯
29		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
30		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-{[2-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酰氨基]-甲基}-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯
31		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-{[2-(4-甲磺酰基-苯基)-乙酰氨基]-甲基}-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
32		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
33		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
34		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

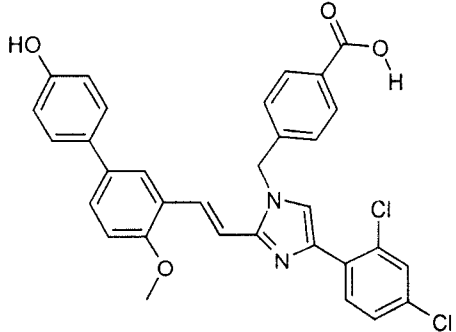
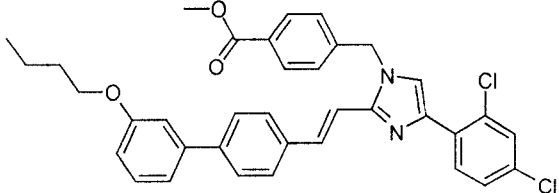
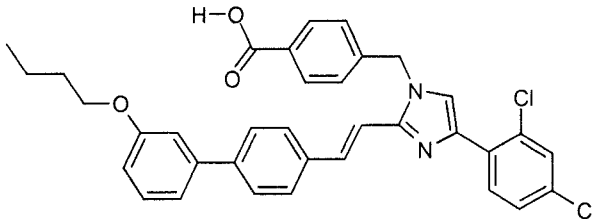
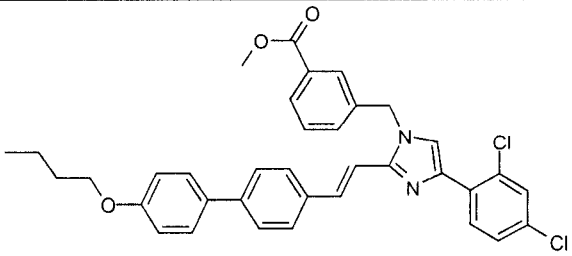
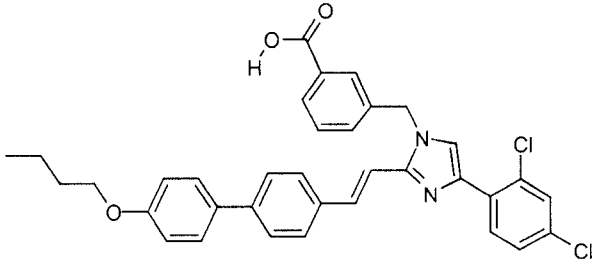
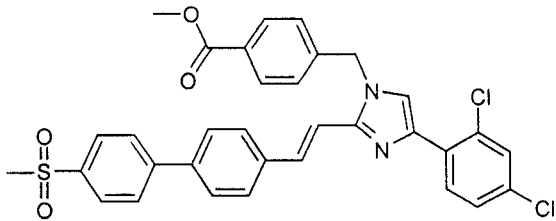
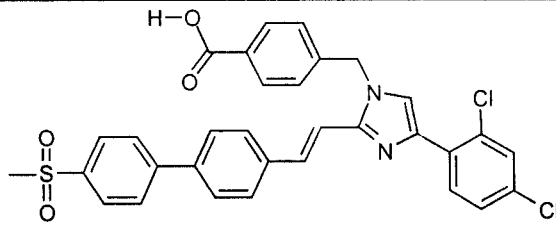
35		4-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
36		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
37		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
38		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-硝基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
39		4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯
40		4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
41		4-[2-{2-[4-(丁烷-1-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯

42		4-[2-{2-[4-(4-丁基-1-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
43		4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
44		4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
45		4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
46		4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
47		4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-乙基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
48		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
49		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯

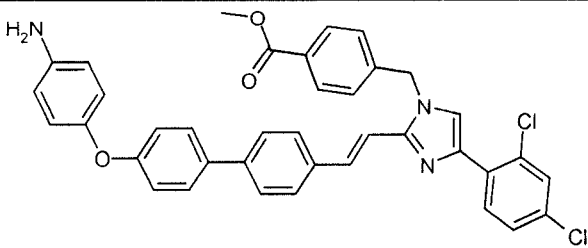
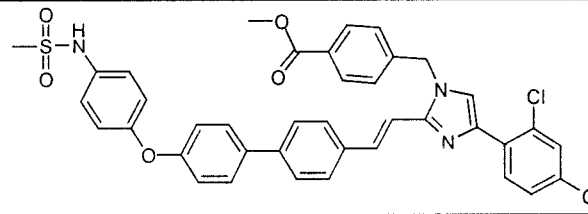
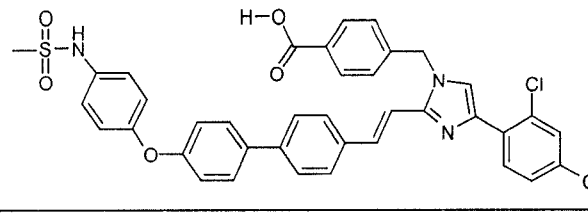
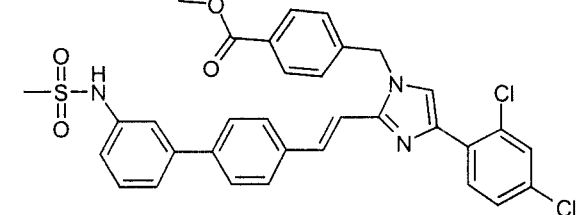
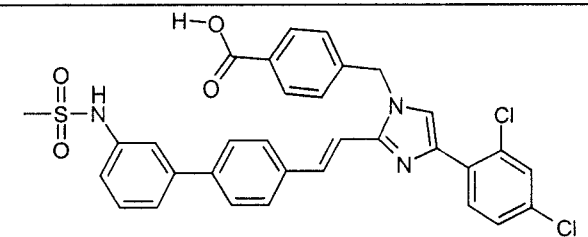
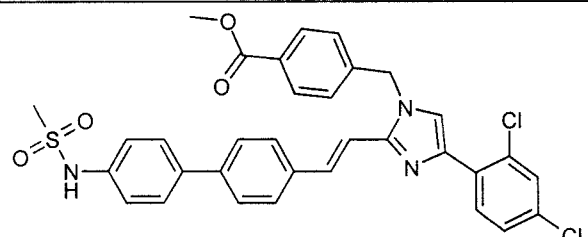
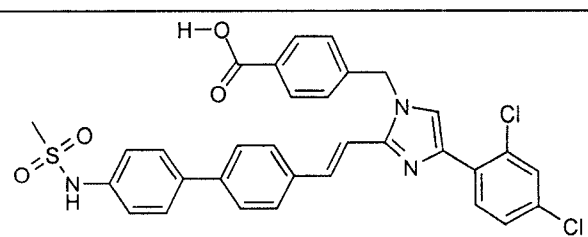
50		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
51		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
52		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
53		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
54		4-[2-(2-{4-[(4-丁基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
55		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯
56		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

57		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯
58		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
59		4-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
60		4-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
61		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯
62		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
63		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯
64		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

72		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
73		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
74		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯
75		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸
76		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-羟基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯

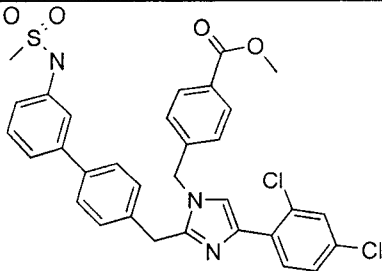
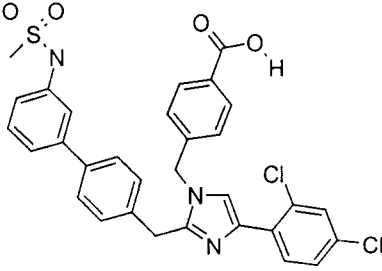
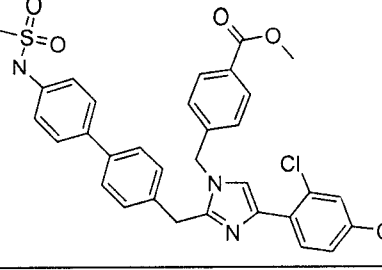
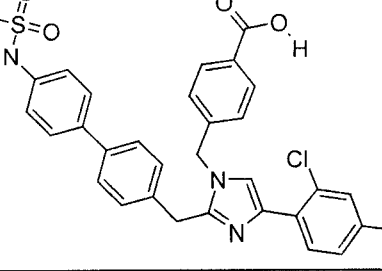
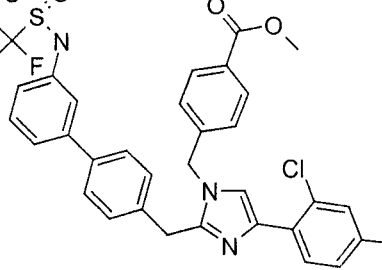
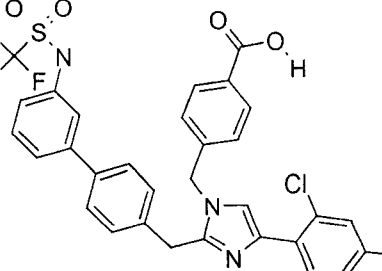
77		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
78		4-[2-[2-(3'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
79		4-[2-[2-(3'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
80		3-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
81		3-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
82		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
83		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

84		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
85		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
86		2-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯
87		2-(4-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯
88		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(1H-吡咯-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
89		4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
90		4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

91		4-[2-{2-[4'-(4-氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
92		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
93		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
94		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
95		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
96		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
97		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

98		4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯
99		4'-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸
100		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
101		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
102		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
103		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
104		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯

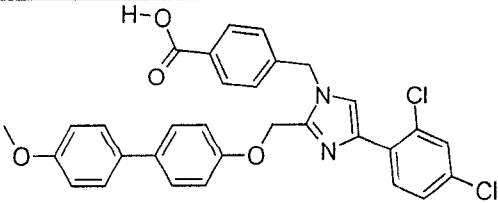
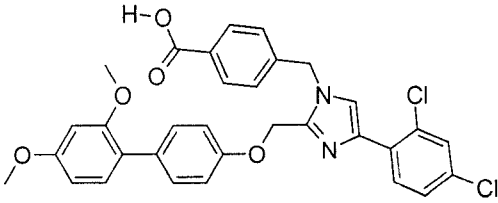
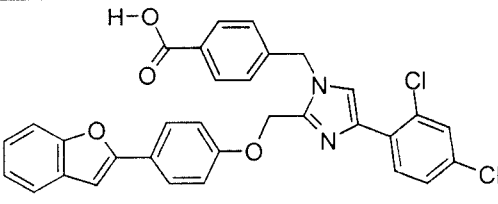
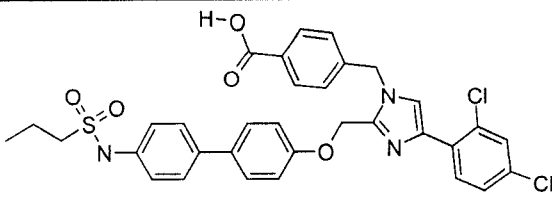
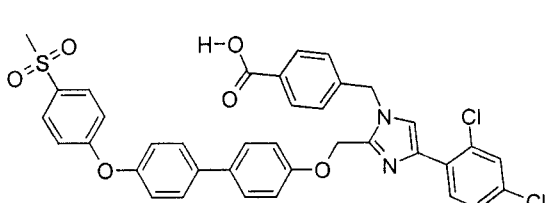
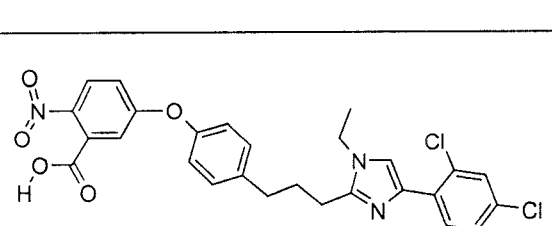
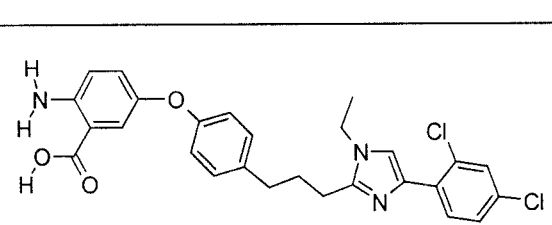
105		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
106		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
107		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
108		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
109		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
110		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
111		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

112		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
113		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
114		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
115		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
116		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
117		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

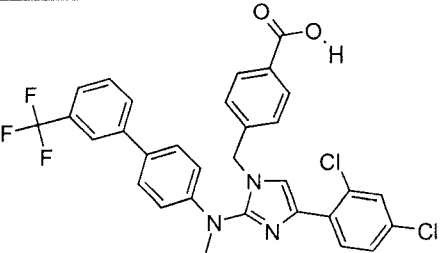
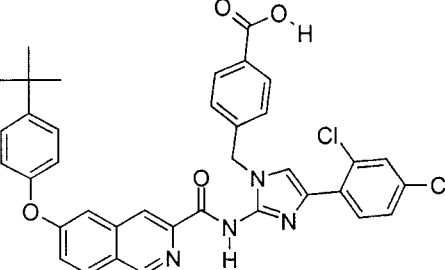
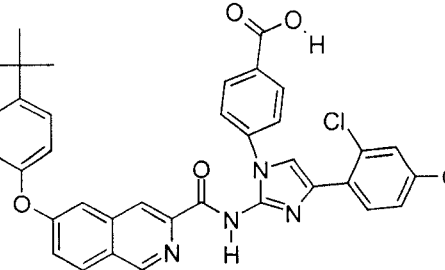
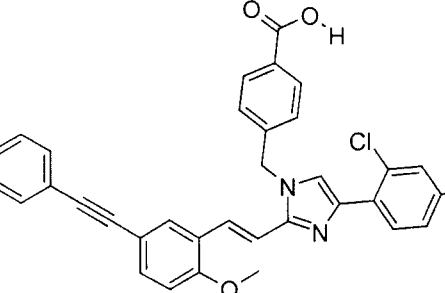
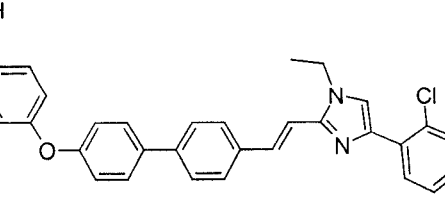
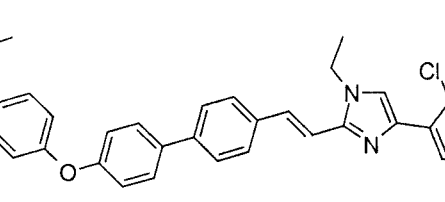
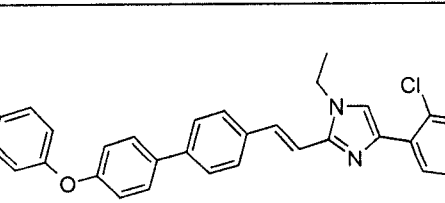
118		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
119		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
120		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
121		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
122		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
123		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

124		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
125		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
126		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙氧基羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
127		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙氧基羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
128		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丁氧基羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
129		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

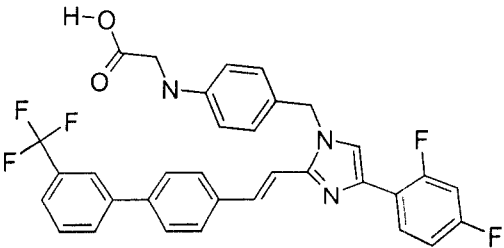
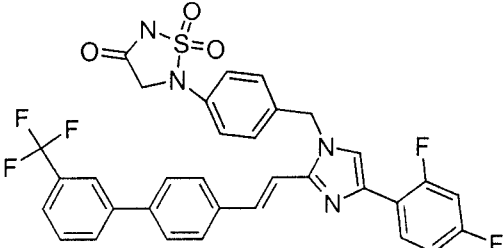
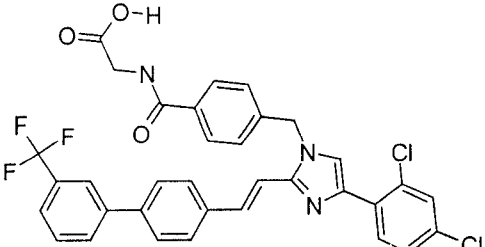
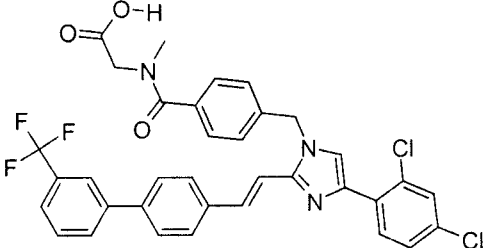
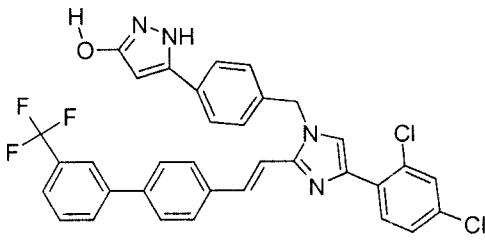
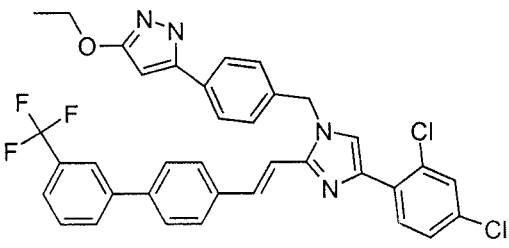
130		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-羧基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
131		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-羧基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
132		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
133		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
134		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
135		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
136		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

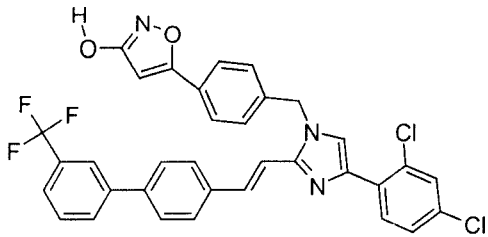
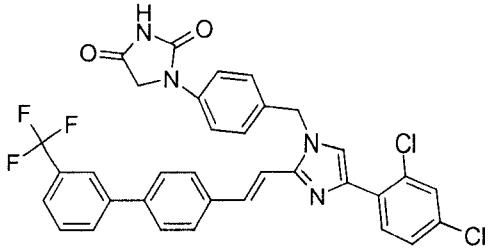
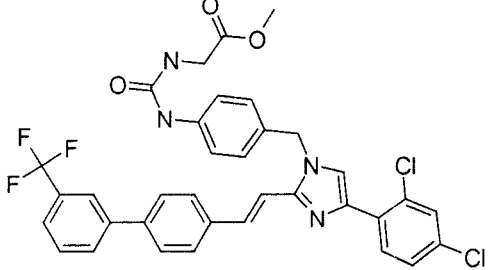
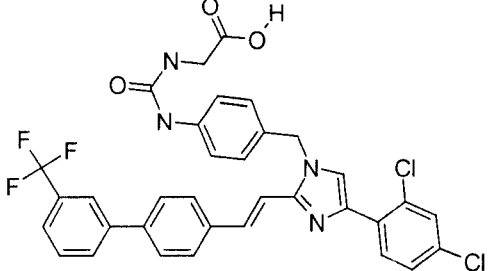
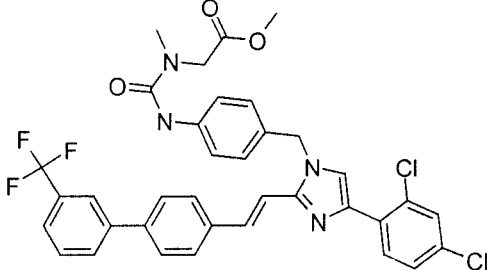
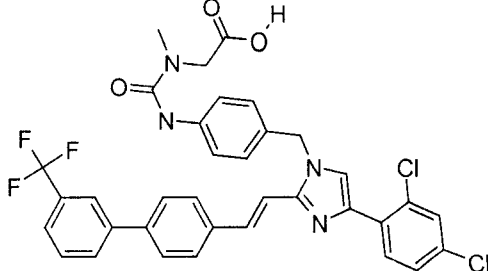
137		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
138		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
139		4-[2-(4-苯并呋喃-2-基-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
140		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-1-磺酰氨基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
141		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
142		5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸
143		2-氨基-5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-苯甲酸

144		5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸
145		5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
146		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
147		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基)-苯甲酸
148		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氨基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯
149		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氨基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
150		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[甲基-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-氨基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯

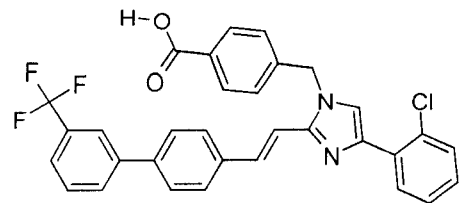
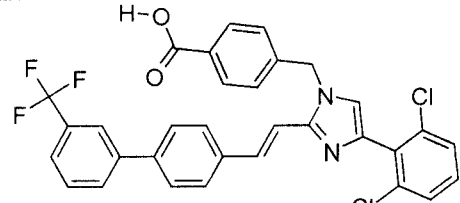
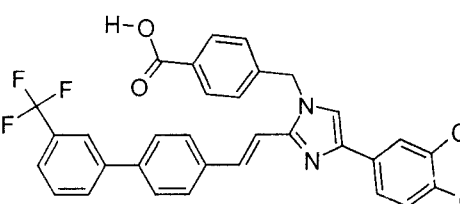
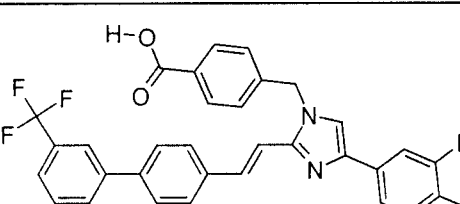
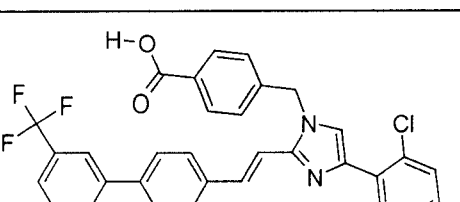
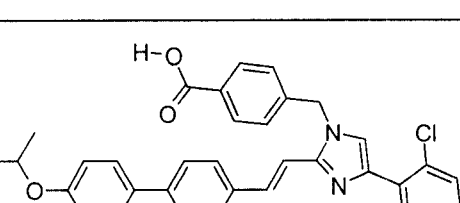
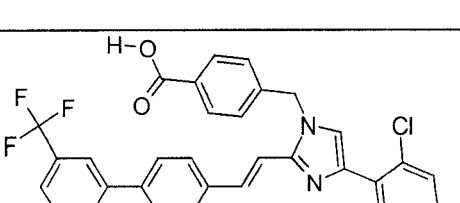
151		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[甲基-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-氨基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
152		4-[2-{[6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
153		4-[2-{[6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸
154		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[2-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
155		4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯胺
156		N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺
157		[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-二甲胺

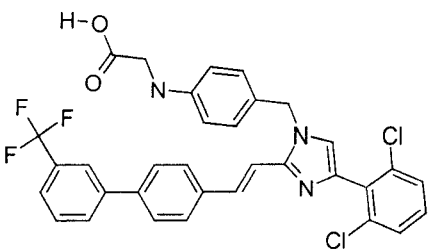
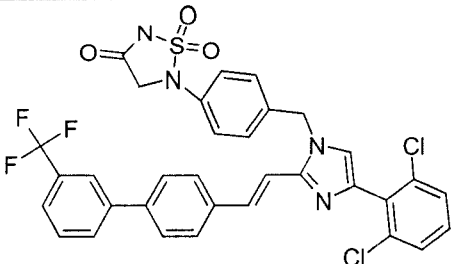
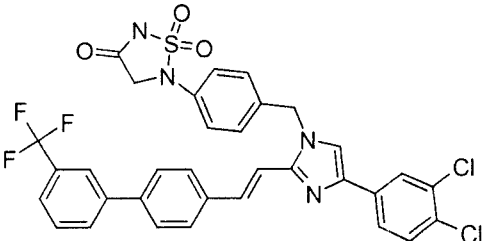
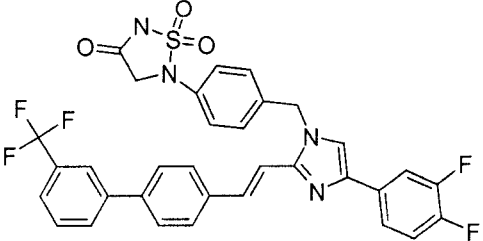
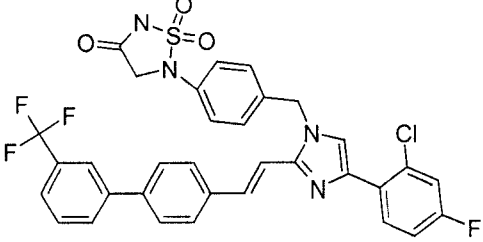
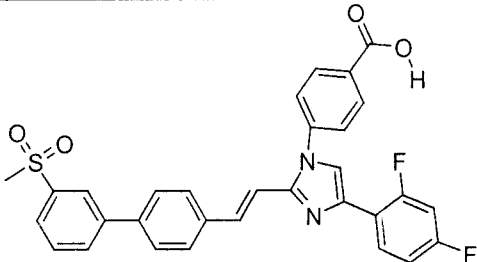
158		N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-三氟甲磺酰胺
159		N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-双(三氟甲烷)磺酰亚胺
160		N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-N-甲基-三氟甲磺酰胺
161		3-苯磺酰氨基-4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸
162		5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯
163		5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸

164		(4-{4-(2,4- 二 氟 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸
165		5-(4-{4-(2,4- 二 氟 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
166		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-苯甲酰氨基)-乙酸
167		[(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-苯甲酰基)-甲基-氨基]-乙酸
168		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1H-吡唑-3-醇
169		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-乙氧基-1H-吡唑

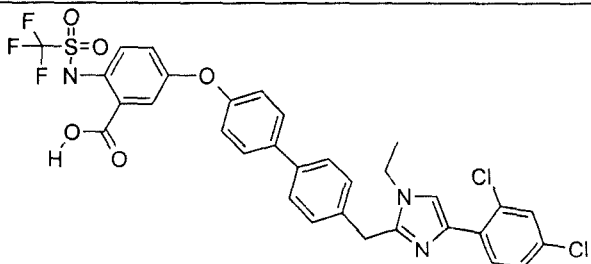
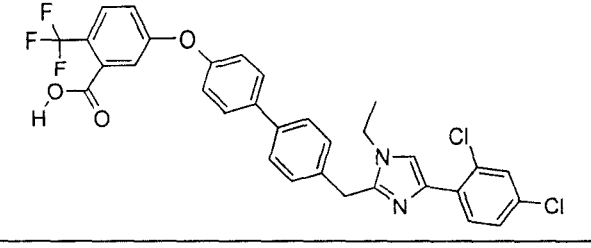
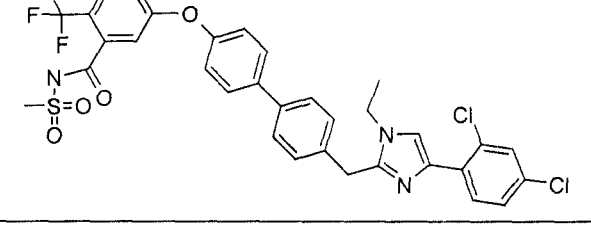
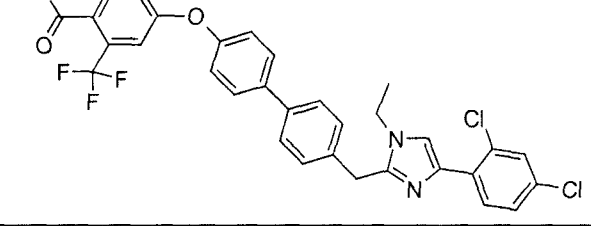
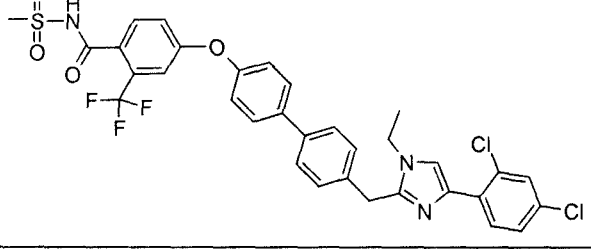
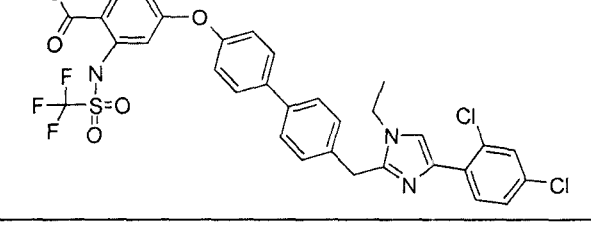
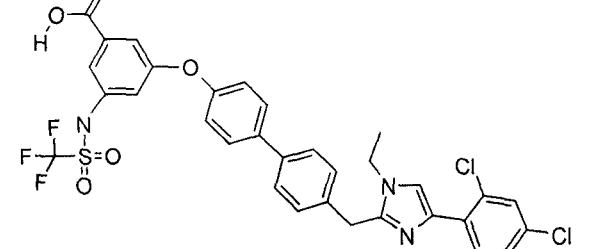
170		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-异噁唑-3-醇
171		1-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-咪唑烷-2,4-二酮
172		[3-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-脲基]-乙酸甲基酯
173		[3-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-脲基]-乙酸
174		[3-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1-甲基-脲基]-乙酸甲基酯
175		[3-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1-甲基-脲基]-乙酸

176		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-4,4-二甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
177		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-2,4,4-三甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
178		5-(4-{4-苯基-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
179		5-(4-{4-(2-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
180		5-(4-{4-(4-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
181		4-{4-(4-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

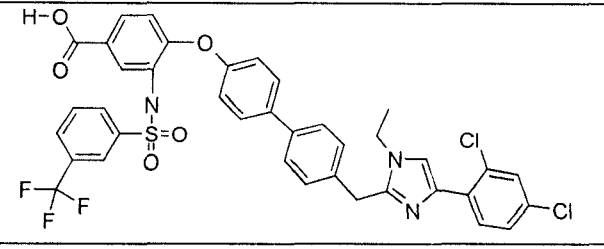
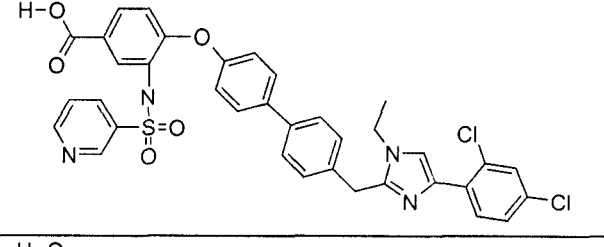
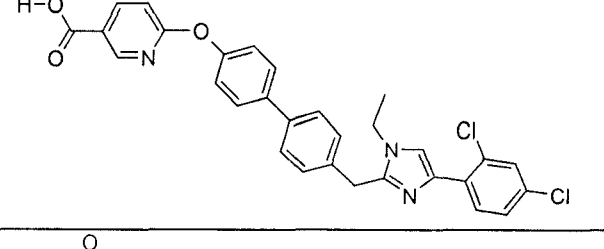
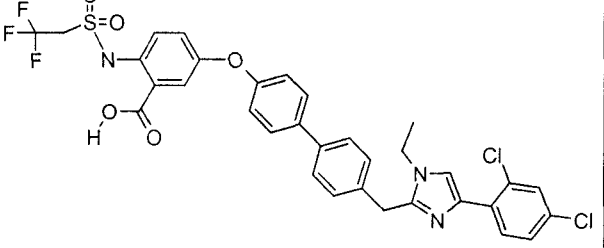
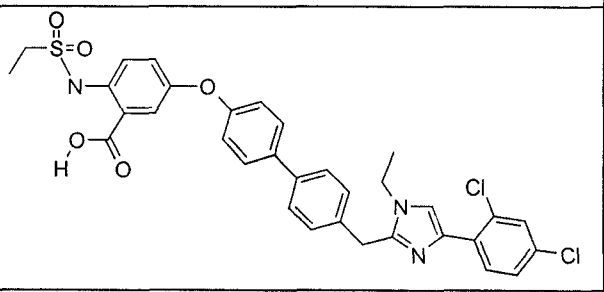
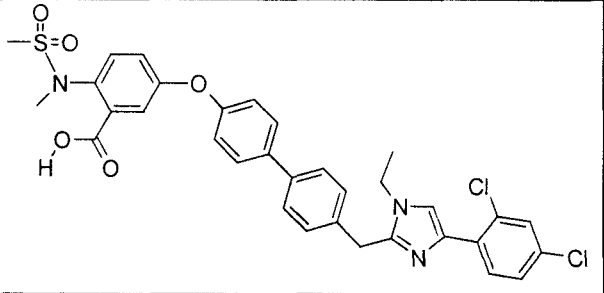
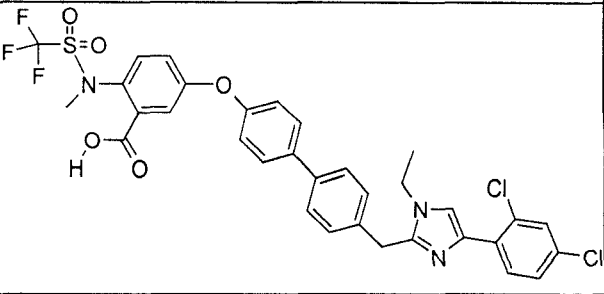
182		4-{4-(2-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
183		4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
184		4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
185		4-{4-(3,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
186		4-{4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
187		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
188		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

189		(4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸
190		5-(4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
191		5-(4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
192		5-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
193		5-(4-{4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
194		4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸

195		4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
196		5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸
197		2-氨基-5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸
198		5-{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
199		2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸
200		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-硝基-苯甲酸
201		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸

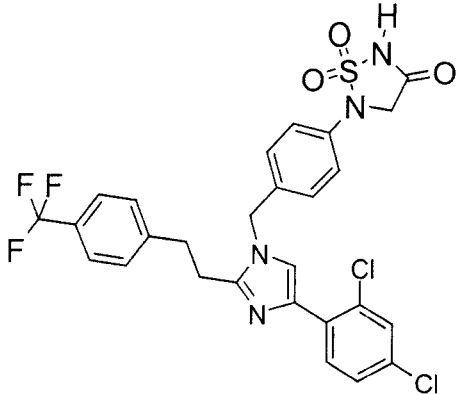
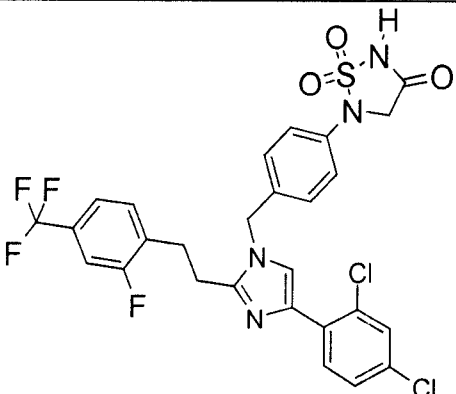
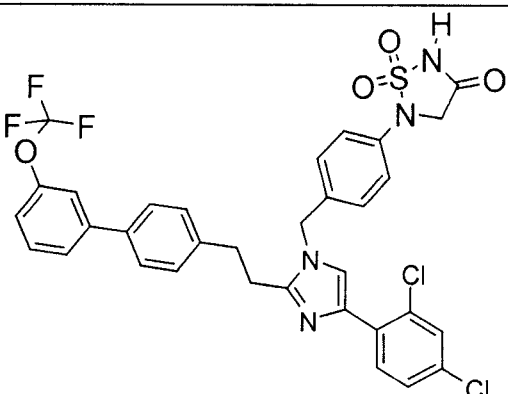
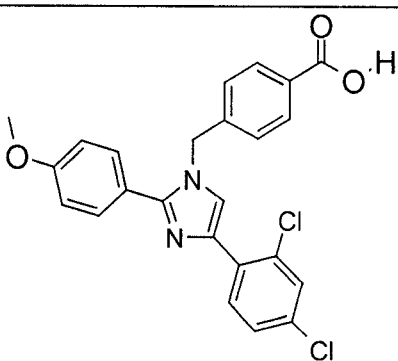
202		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸
203		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸
204		N-(5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酰基)-甲磺酰胺
205		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸
206		N-(4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酰基)-甲磺酰胺
207		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸
208		3-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-5-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸

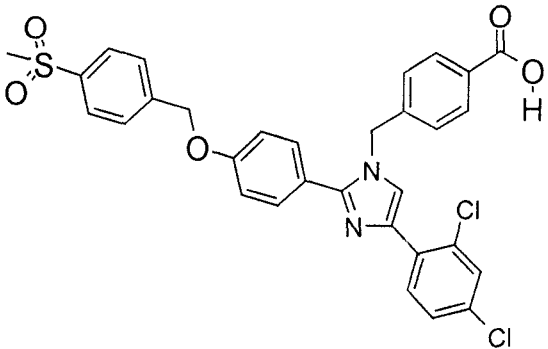
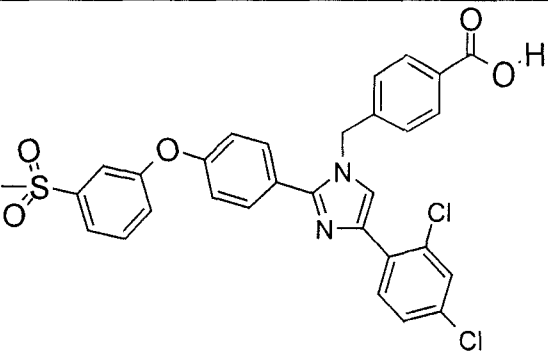
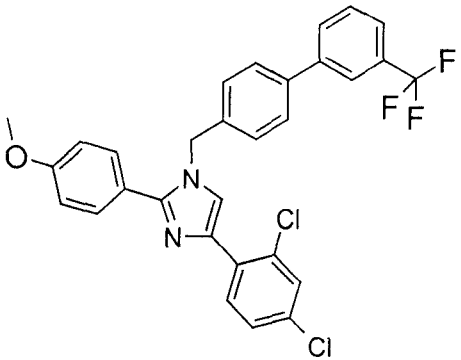
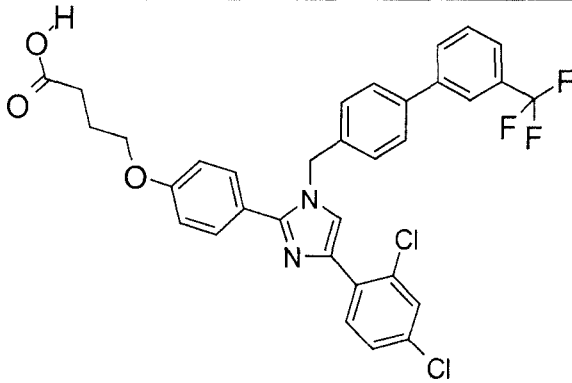
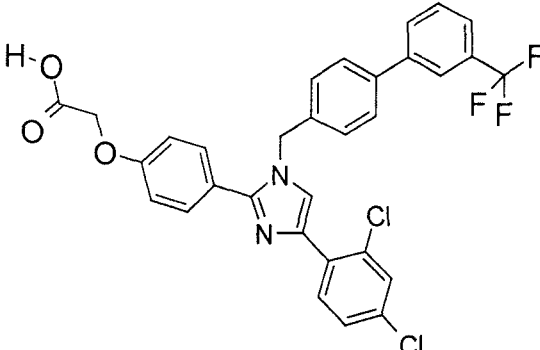
209		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
210		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸
211		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-甲磺酰基氨基-苯甲酸
212		3-苯磺酰氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸
213		3-氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸
214		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-苯基甲磺酰基氨基苯甲酸
215		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(2-苯基-乙磺酰基氨基)-苯甲酸

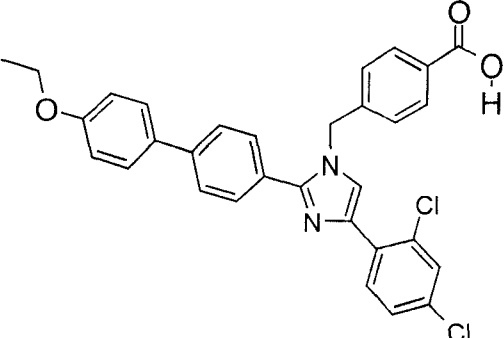
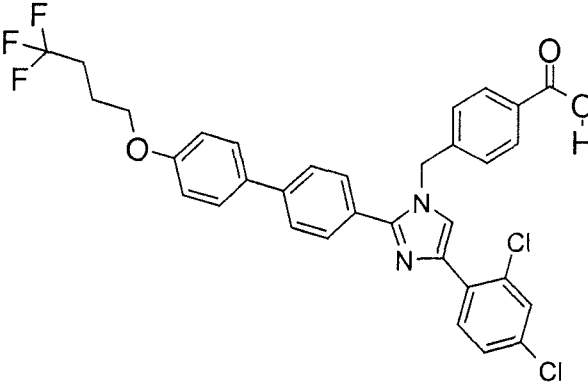
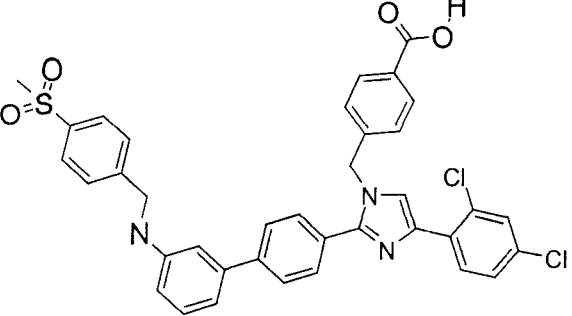
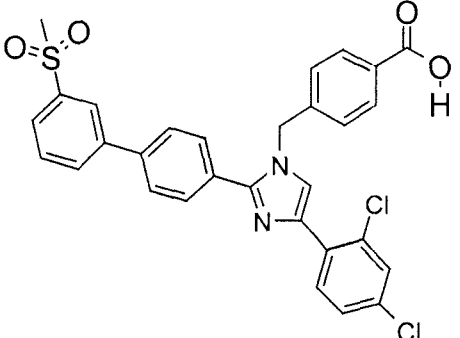
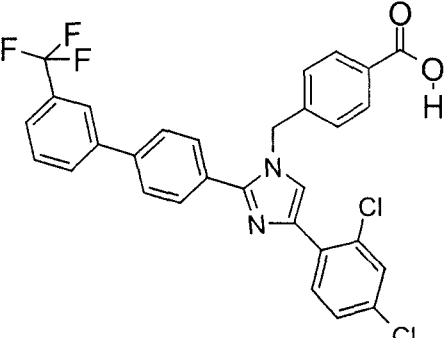
216		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸
217		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酸
218		6-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-烟酸
219		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-苯甲酸
220		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-乙磺酰基氨基-苯甲酸
221		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(甲磺酰基-甲基-氨基)-苯甲酸
222		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(甲基-三氟甲磺酰基-氨基)-苯甲酸

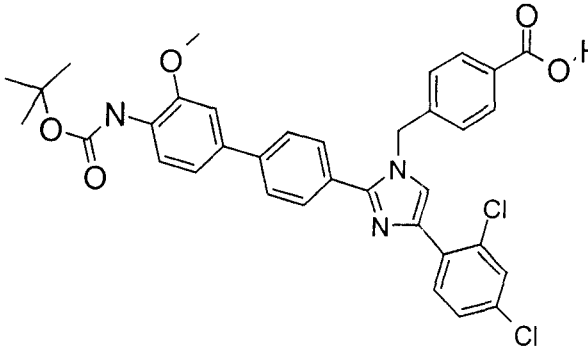
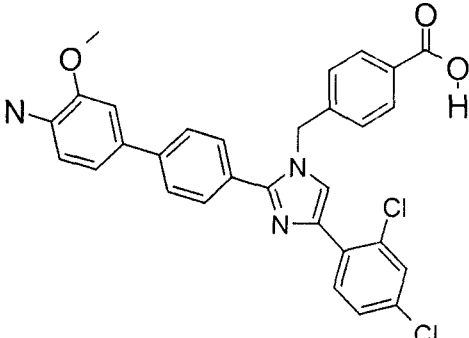
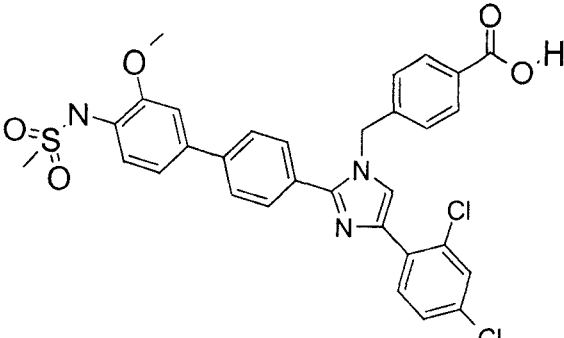
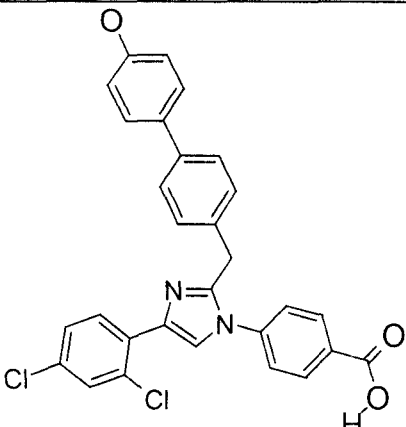
223		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸
224		4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
225		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
226		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
227		4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
228		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
229		N-{4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酰基}-甲磺酰胺
230		N-{4'-[1-(4-硝基-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基}-甲磺酰胺

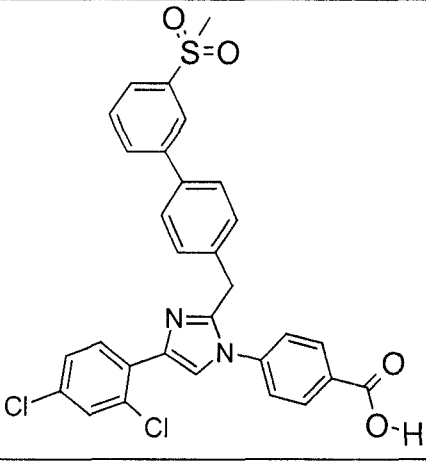
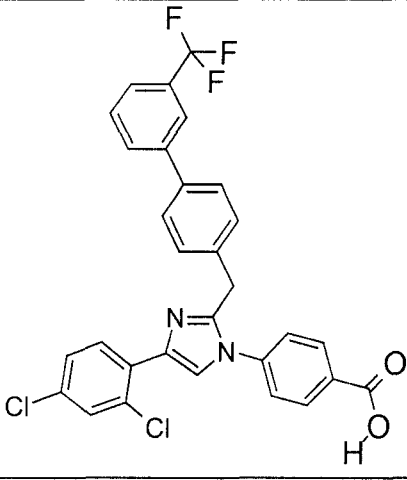
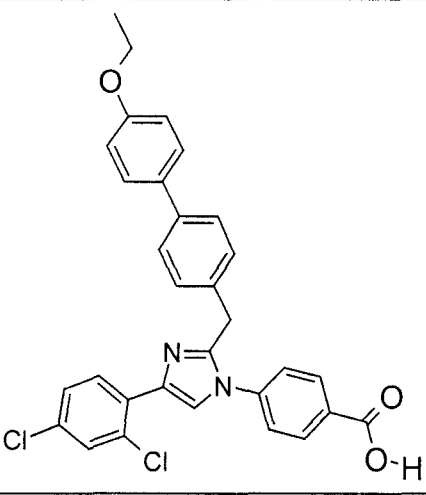
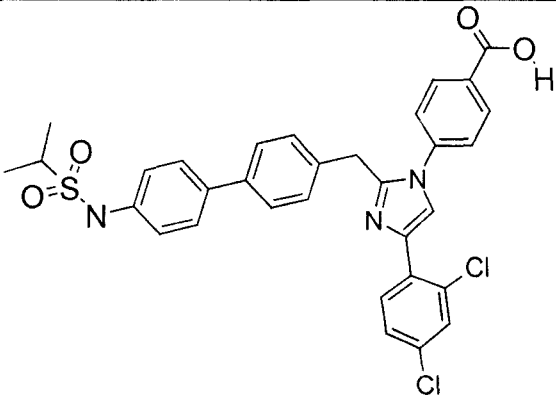
231		{4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸
232		5-{4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1-[1,2,5]-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
233		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
234		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
235		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
236		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-硝基苄基咪唑

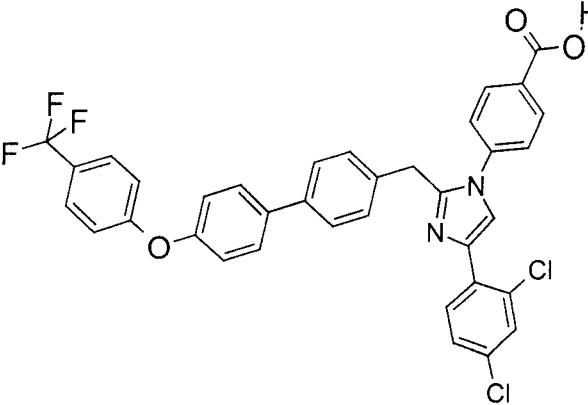
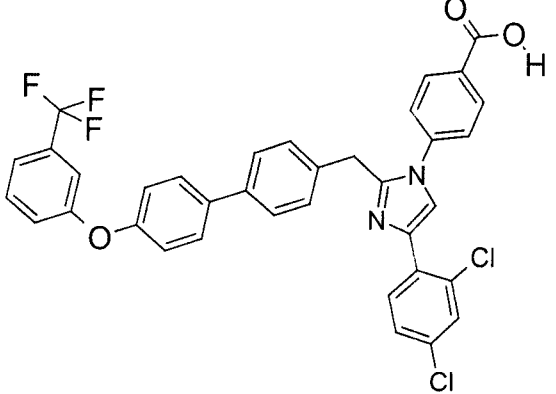
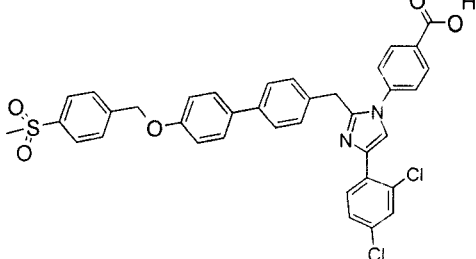
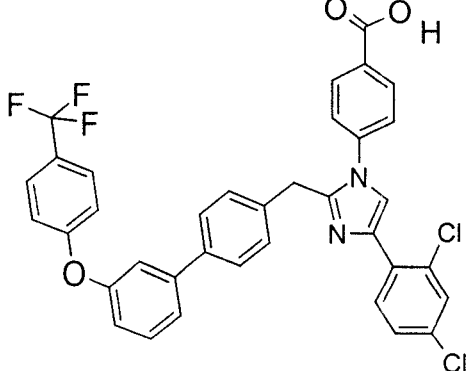
237		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4- 三 氟 甲 基 - 苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮 1,1-二氧化物
238		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
239		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
240		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

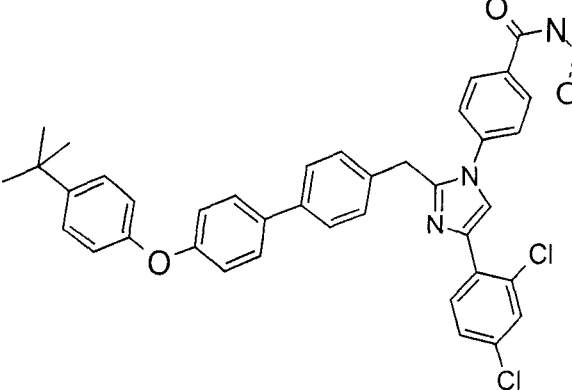
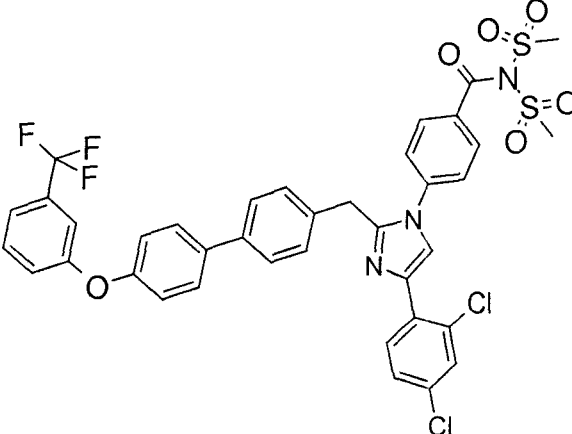
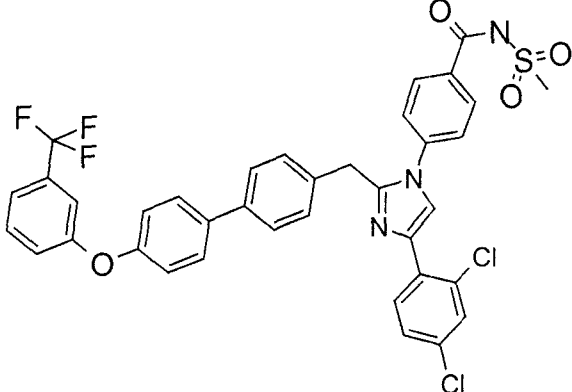
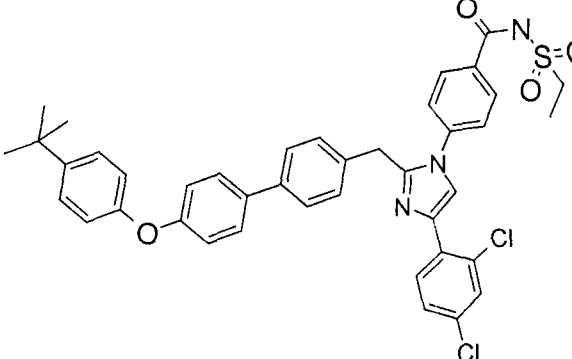
241		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
242		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(3-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
243		4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)1H-咪唑
244		4-{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-丁酸
245		{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-乙酸

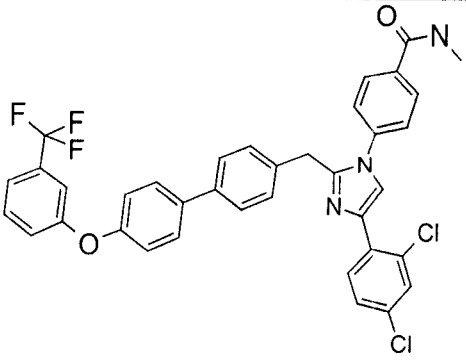
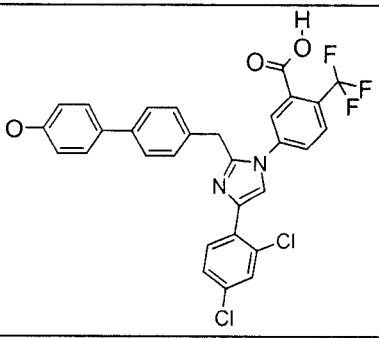
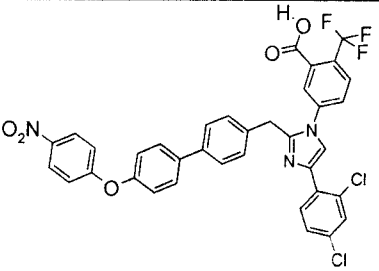
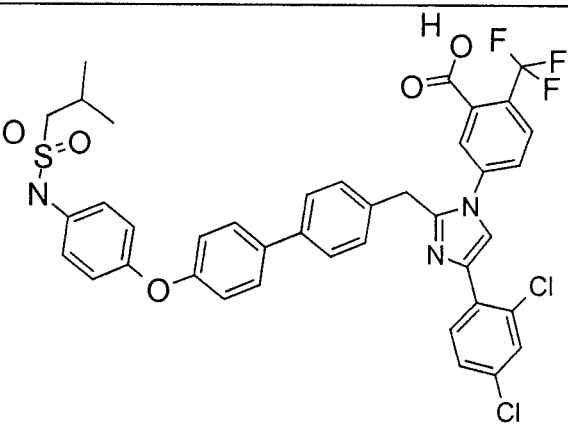
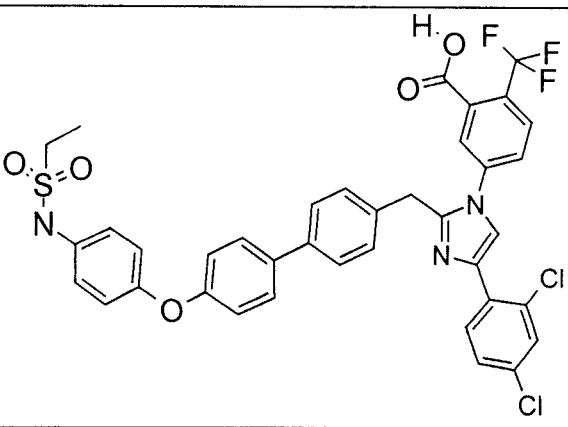
246		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
247		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
248		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(4-甲磺酰基-苄基氨基)-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
249		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
250		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

251		4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
252		4-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
253		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
254		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸

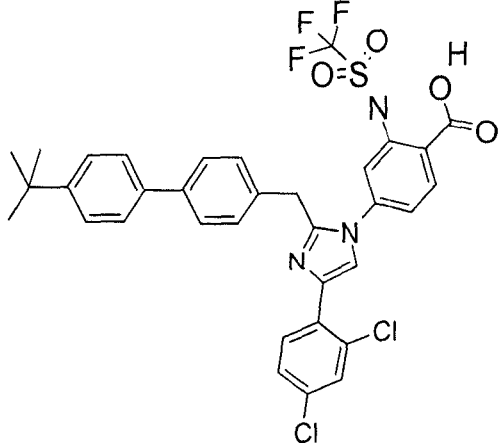
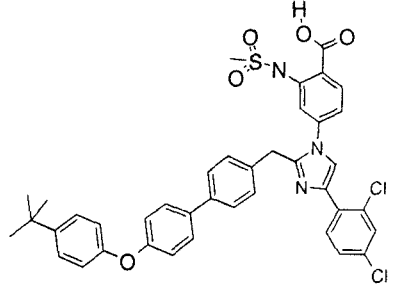
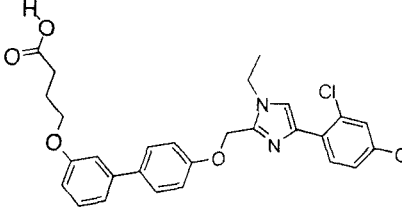
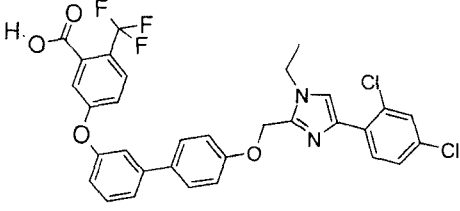
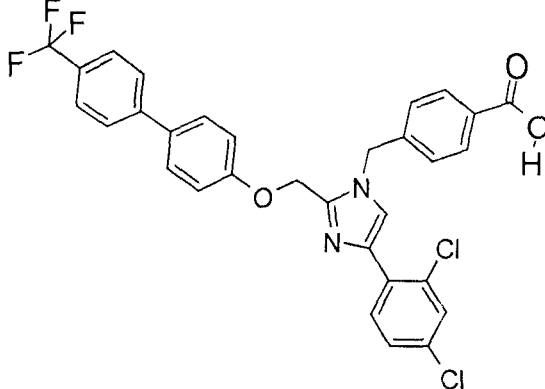
255		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸
256		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸
257		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸
258		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基]-苯甲酸

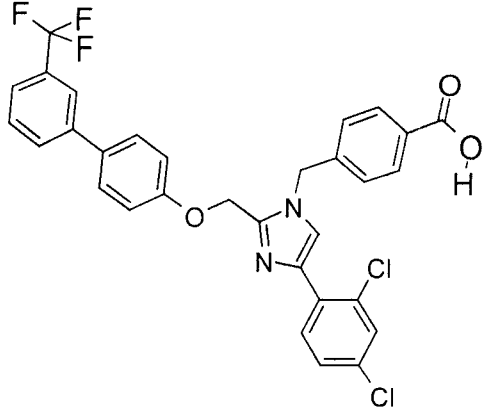
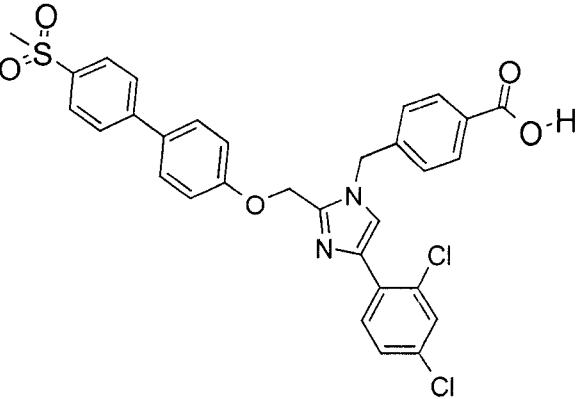
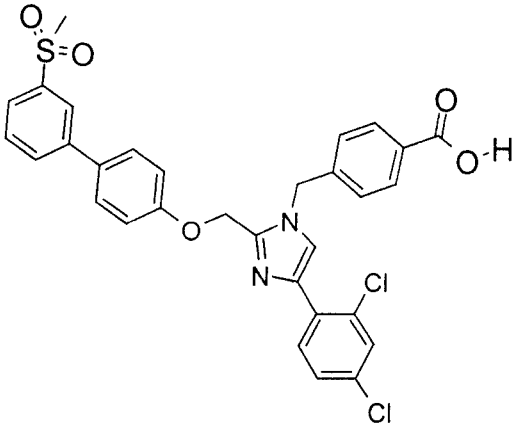
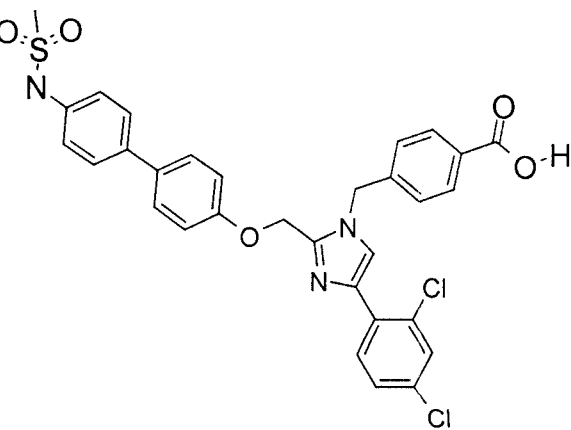
263		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑-1-基}-苯甲酸
264		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
265		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
266		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸

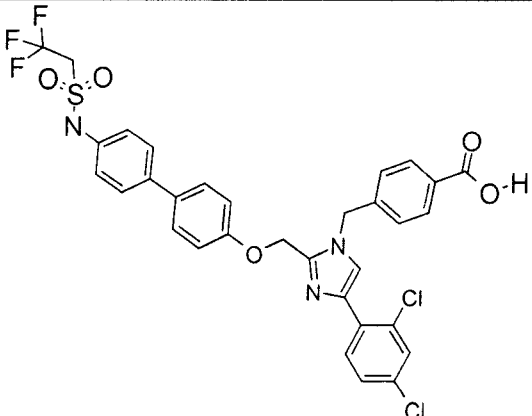
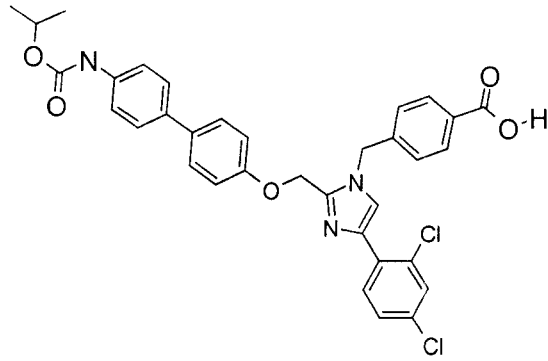
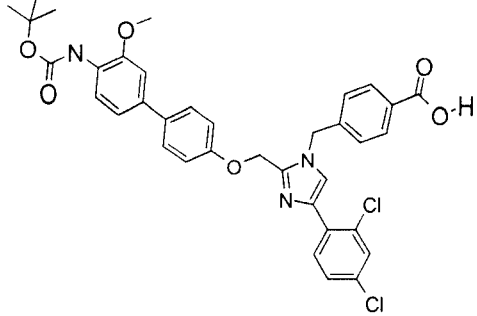
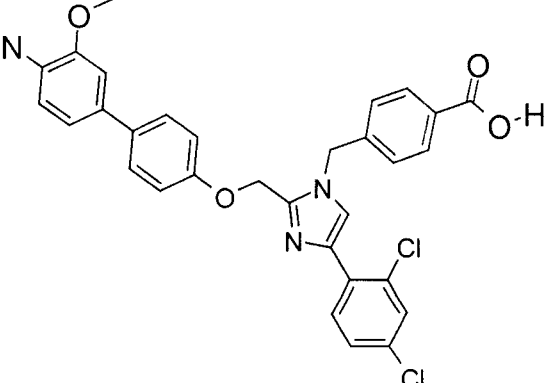
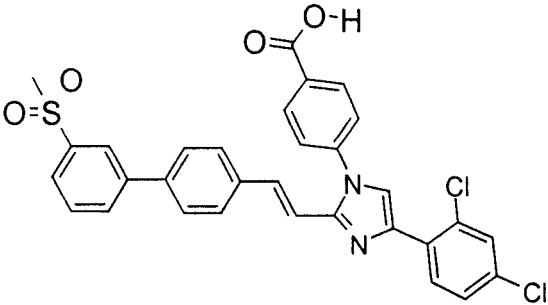
267		N-{4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酰基}-甲磺酰胺
268		N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酰基)-N,N-二甲磺酰胺
269		N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酰基)-甲磺酰胺
270		乙磺酸 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺

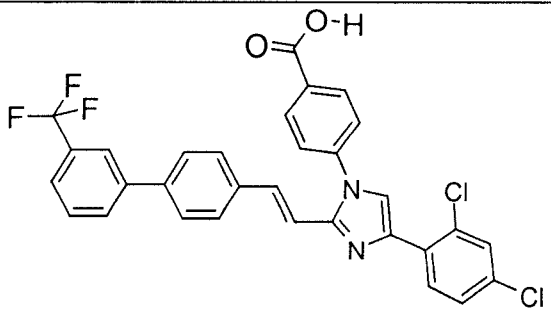
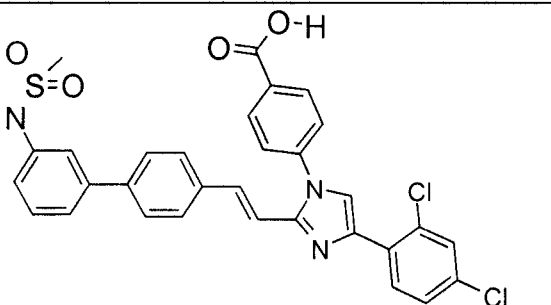
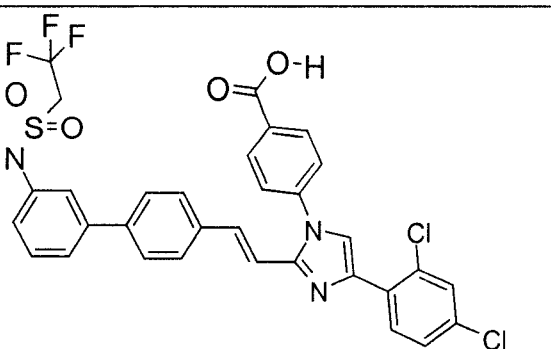
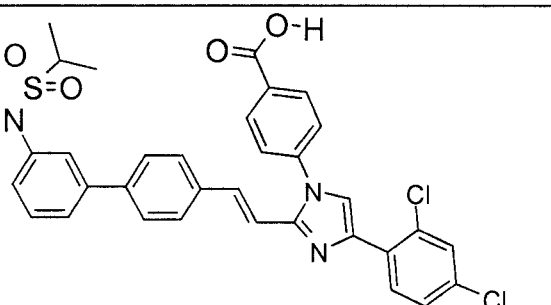
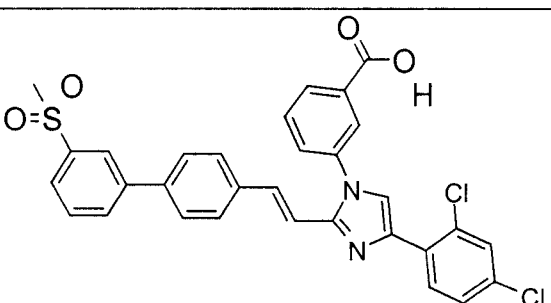
271		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-N-甲基-苯甲酰胺
272		5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸
273		5-[2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸
274		5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(2-甲基-丙烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸
275		5-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-乙磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-2-三氟甲基-苯甲酸

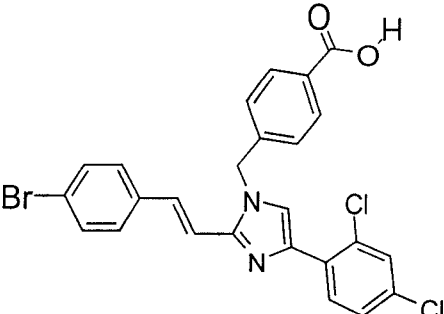
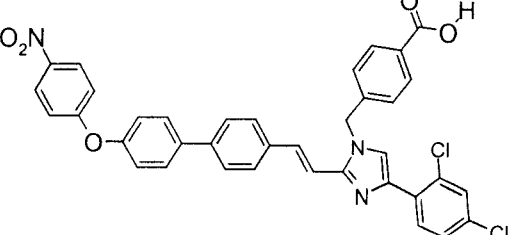
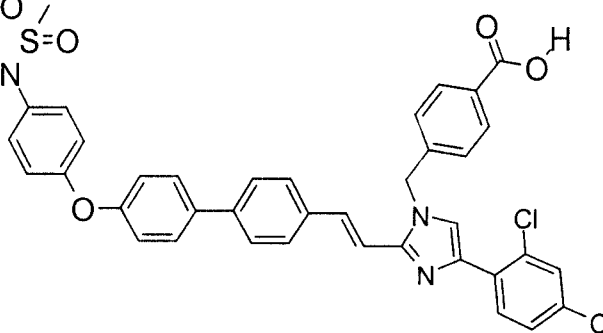
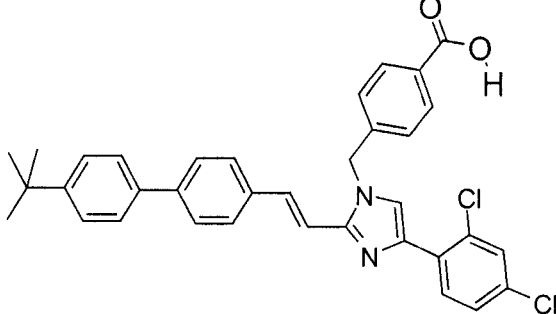
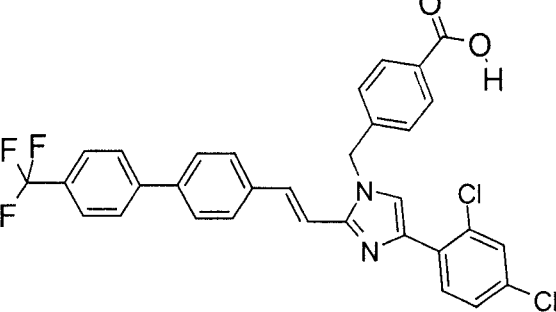
276		5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(戊烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸
277		5-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸
278		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
279		4-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
280		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸

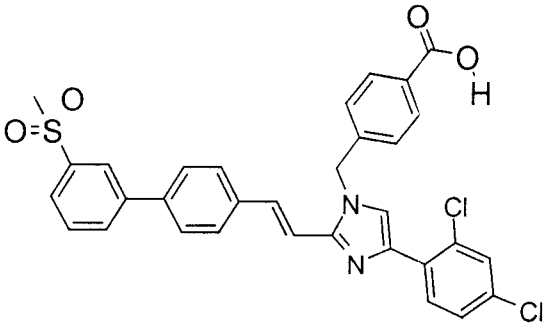
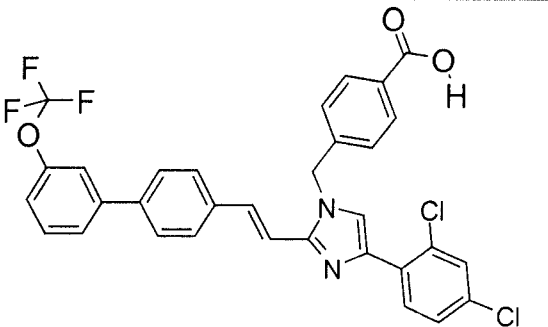
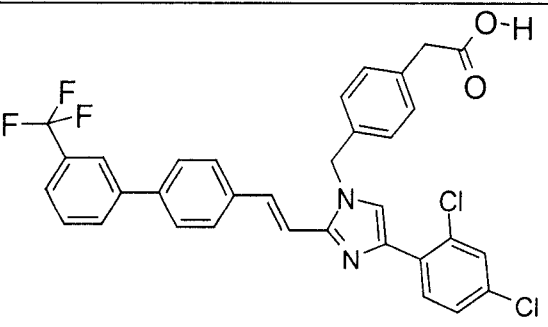
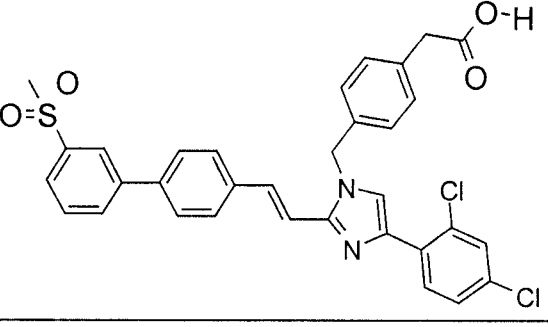
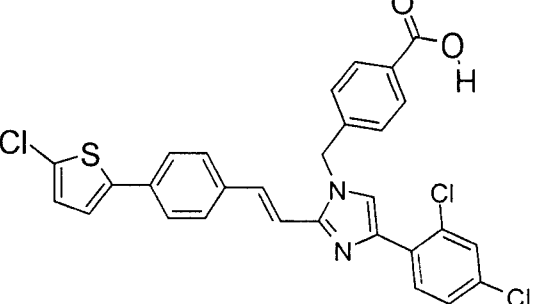
281		4-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸
282		4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
283		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-丁酸
284		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸
285		4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸

286		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
287		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
288		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
289		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

290		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
291		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(4'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
292		4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
293		4-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
294		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸

295		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
296		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
297		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
298		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸
299		3-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸

300		4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
301		4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
302		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酸
303		4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
304		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

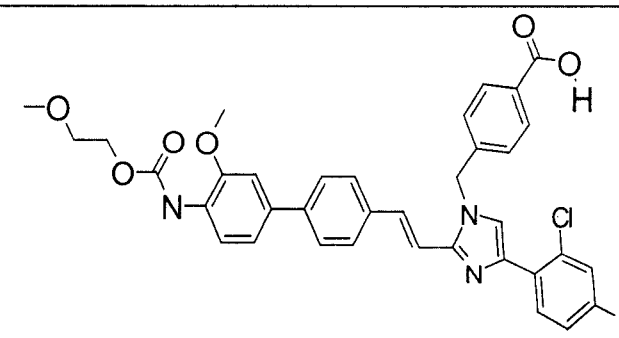
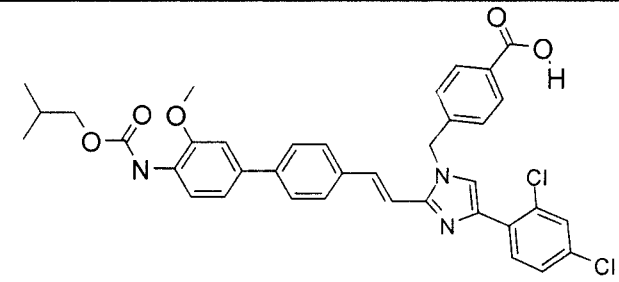
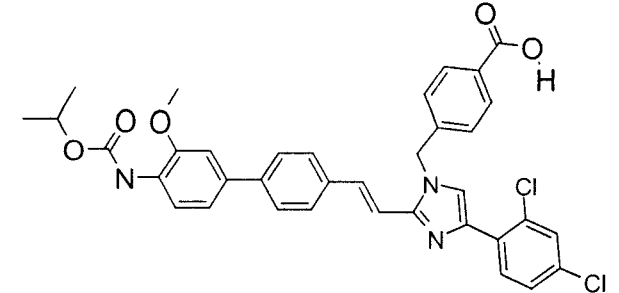
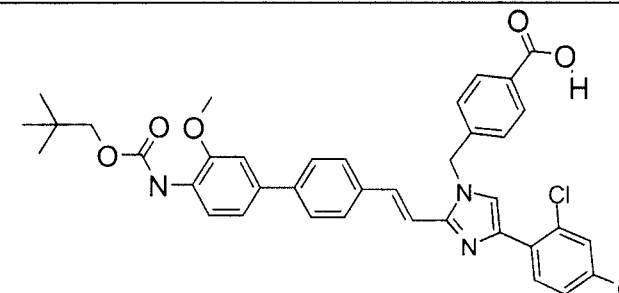
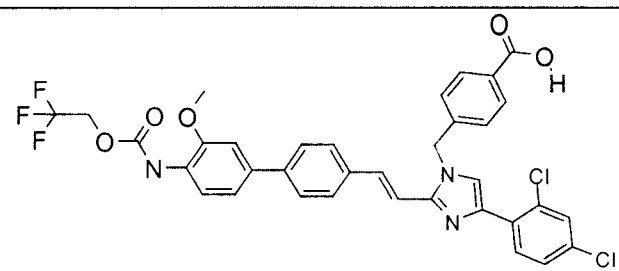
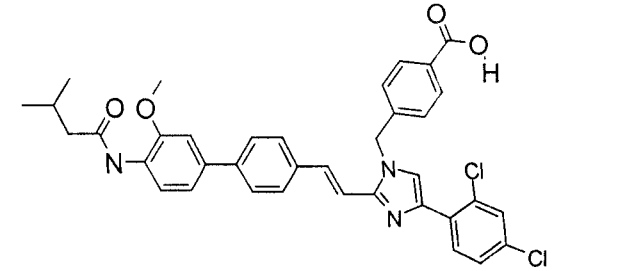
305		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
306		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
307		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸
308		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸
309		4-[2-{2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

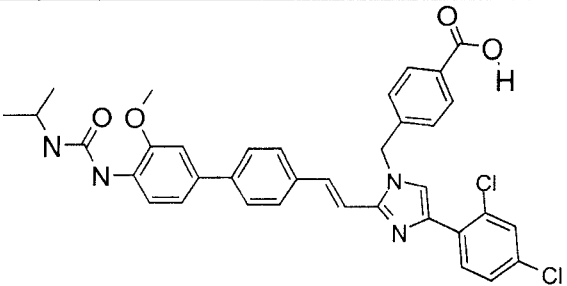
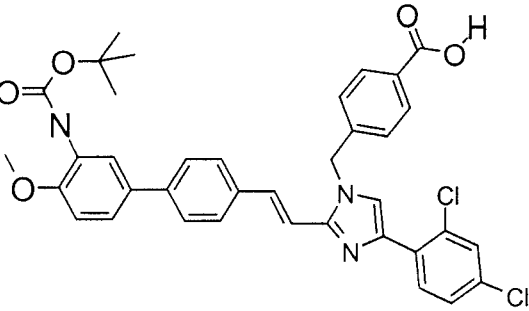
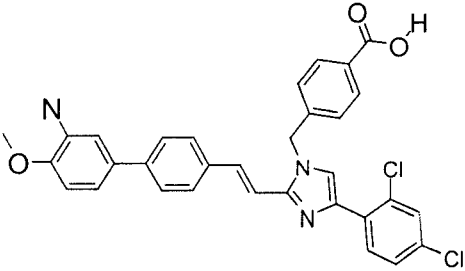
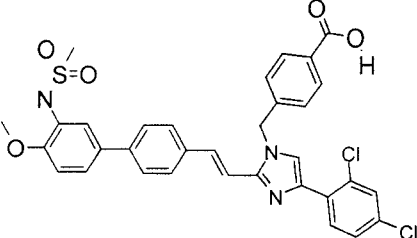
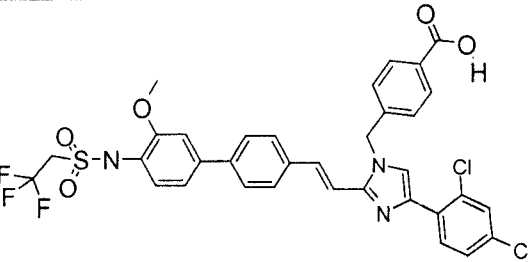
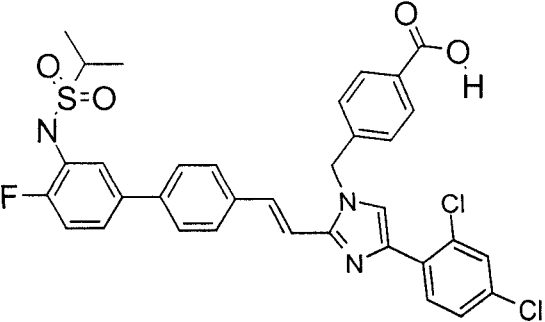
310		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
311		2-(4-{2-[1-(4- 羧 基 - 苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-5-甲氧基-吲哚-1-羧酸叔丁基酯
312		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4-(5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
313		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-吗啉-4-基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
314		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

315		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-吡啶-3-基]-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
316		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-嘧啶-3-基]-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
317		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(6-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
318		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙亚磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
319		4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

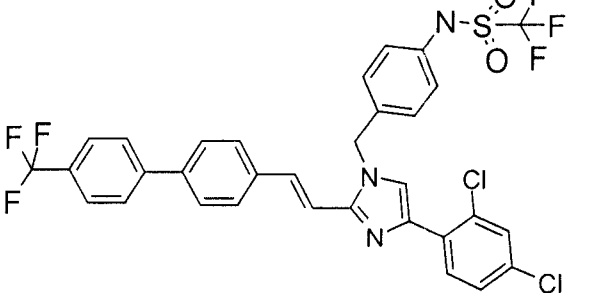
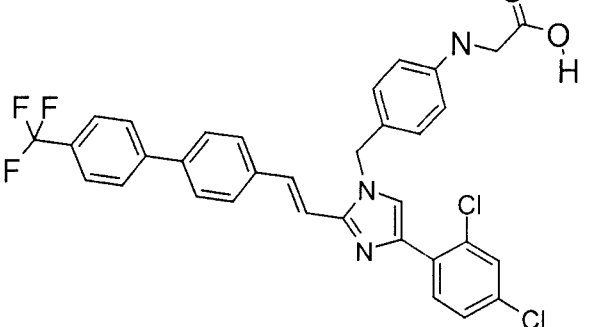
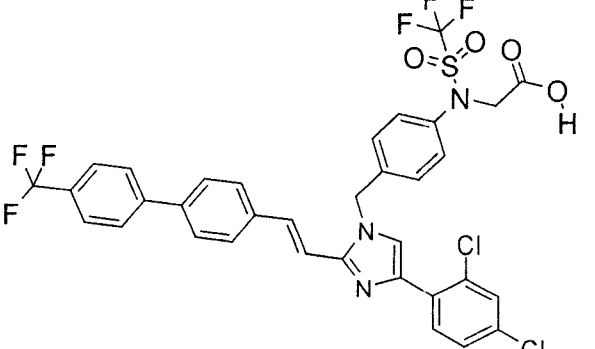
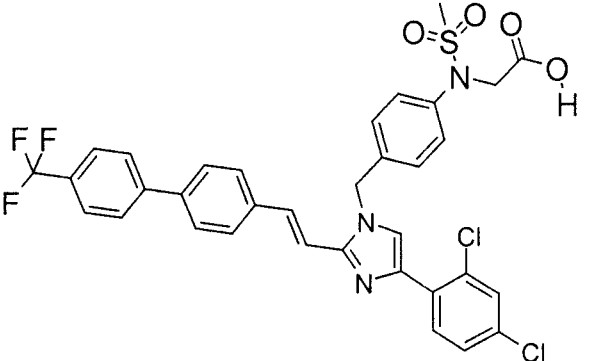
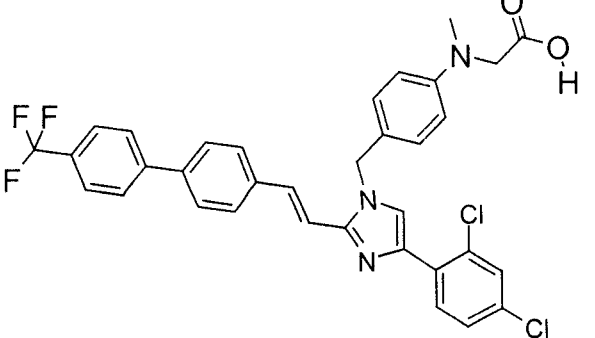
320		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
321		4'-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸
322		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
323		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
324		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

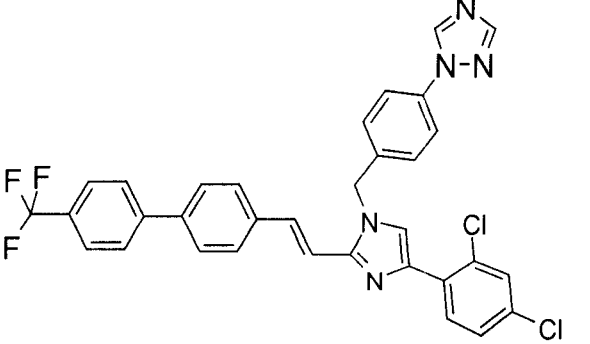
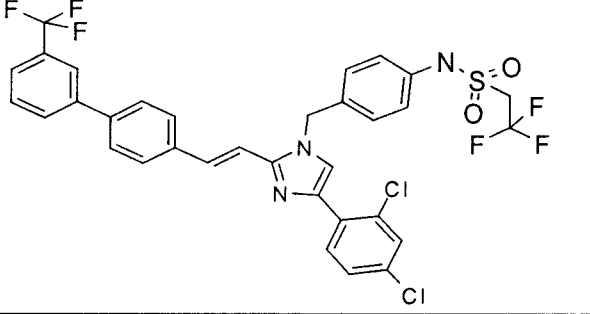
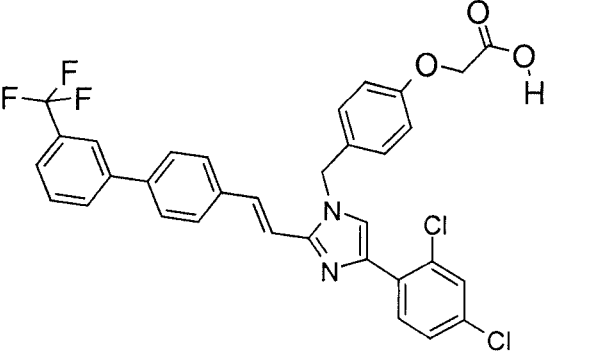
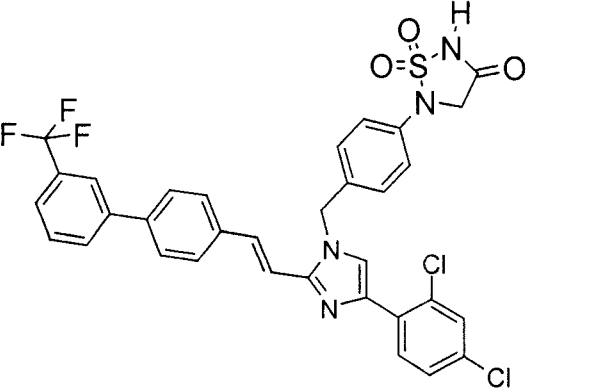
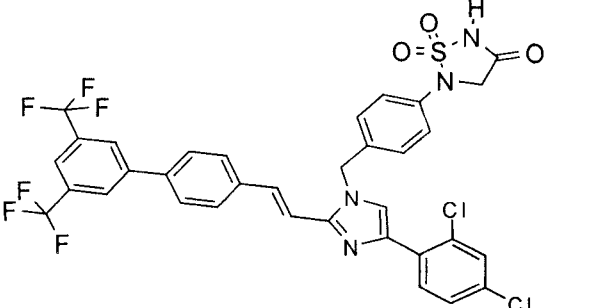
325		4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
326		4-[2-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
327		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基)氨基]-联苯-4-基)-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
328		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
329		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

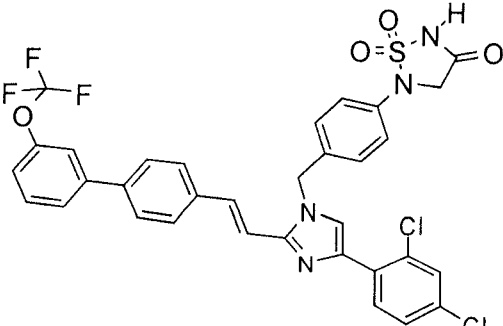
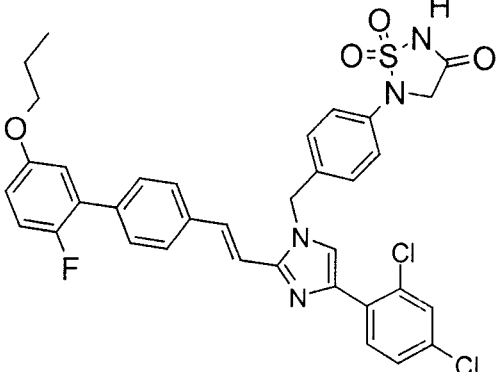
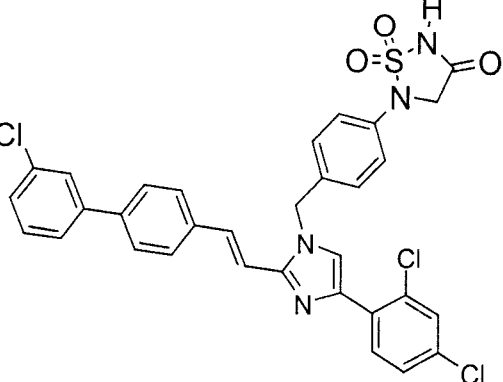
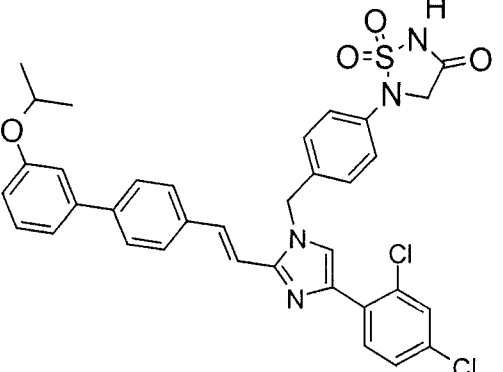
330		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2-甲氧基-乙氧基羰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
331		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-异丁氧基羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
332		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-异丙氧基羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
333		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4'-(2,2-二甲基-丙氧基羰基氨基)-3'-甲氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
334		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙氧基羰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
335		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(3-甲基-丁酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸

336		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-甲氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
337		4-[2-[2-(3'-叔丁氧羰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
338		4-[2-[2-(3'-氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
339		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
340		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4'-甲氧基-3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
341		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4'-氟-3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸

342		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-[3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙炔基]-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
343		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙炔基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
344		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙炔基]咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
345		N-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙炔基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲磺酰胺
346		2,2,2- 三 氟 - 乙 磺 酸 (4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙炔基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-酰胺

347		N-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-三氟-甲磺酰胺
348		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸
349		[(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-三氟甲磺酰基-氨基]-乙酸
350		[(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲磺酰基-氨基]-乙酸
351		[(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲基-氨基]-乙酸

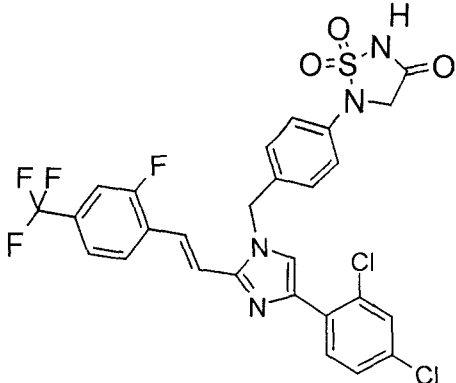
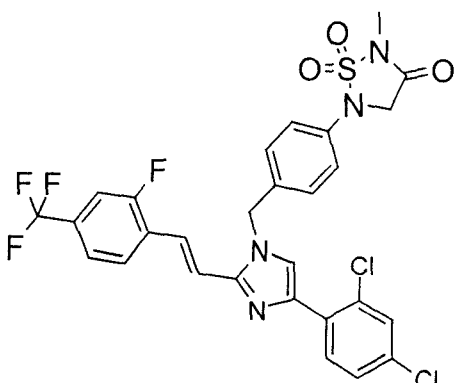
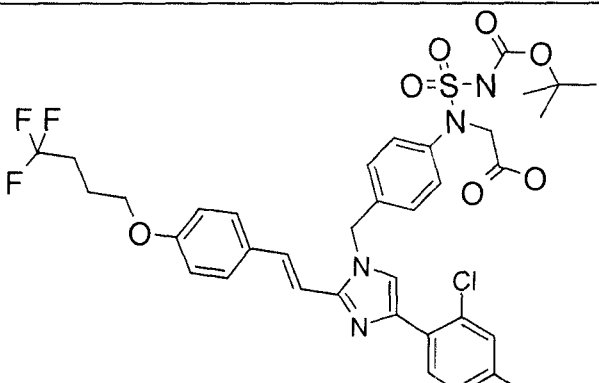
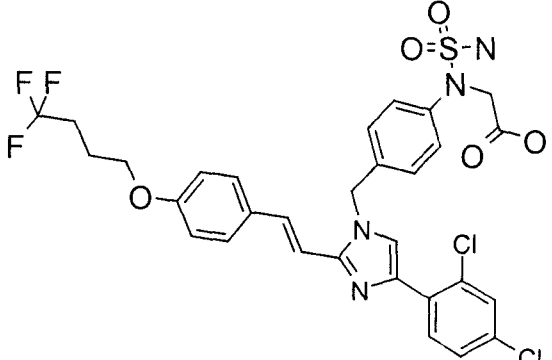
352		1-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1H-[1,2,4]-三唑
353		2,2,2- 三 氟 - 乙 磺 酸 (4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-酰胺
354		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯氧基)-乙酸
355		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
356		5-{4-[2-[2-(3',5'- 双 三 氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物

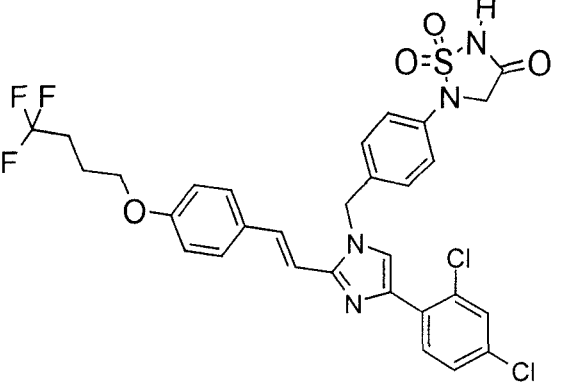
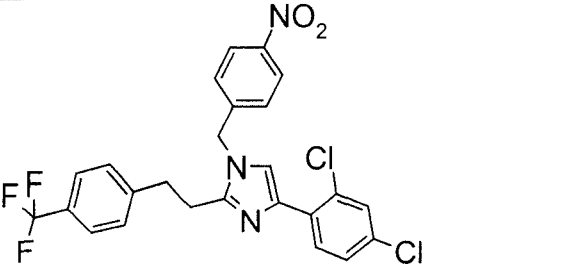
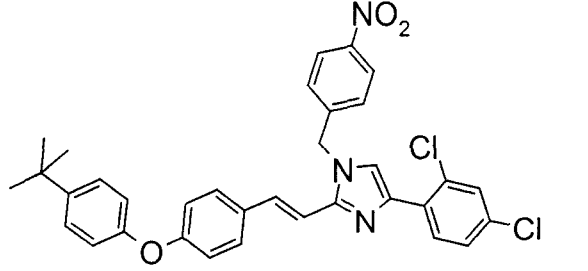
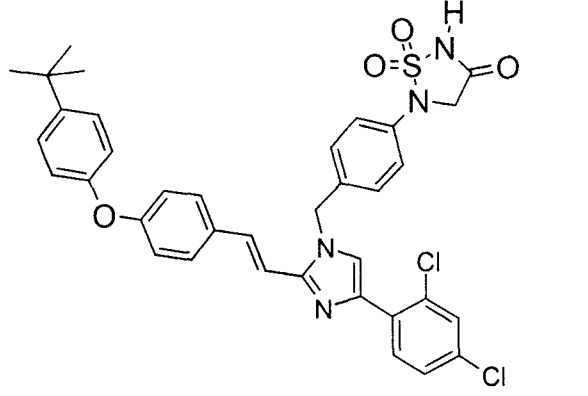
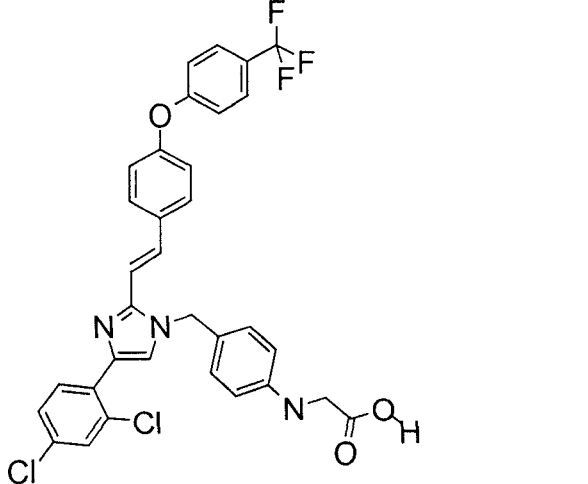
357		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
358		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
359		5-{4-[2-[2-(3'-氯-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
360		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙氧基-联苯-4-基)乙烯基]-咪唑-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物

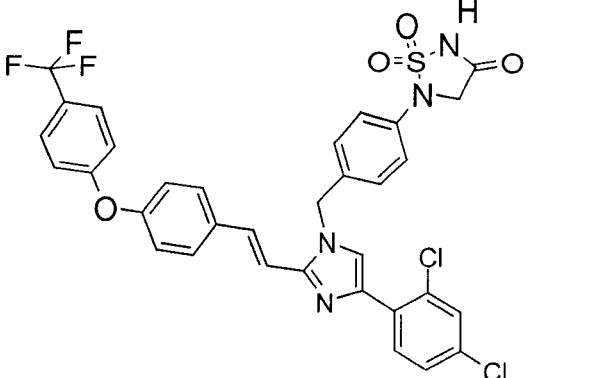
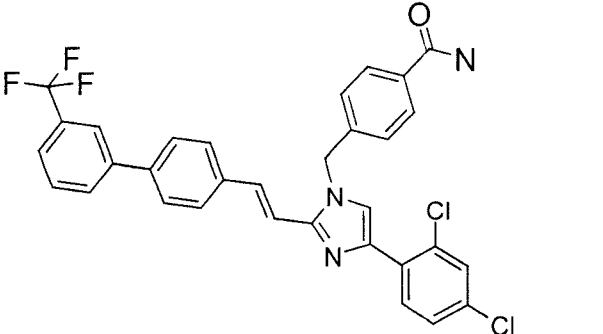
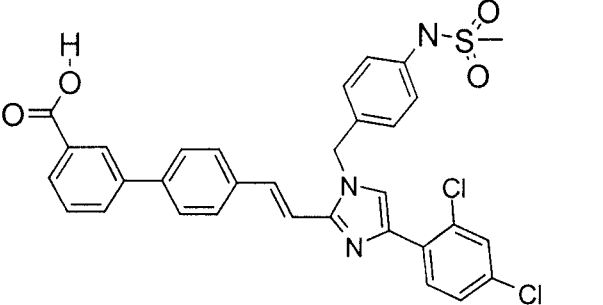
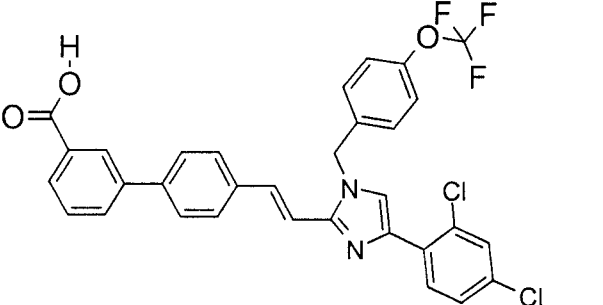
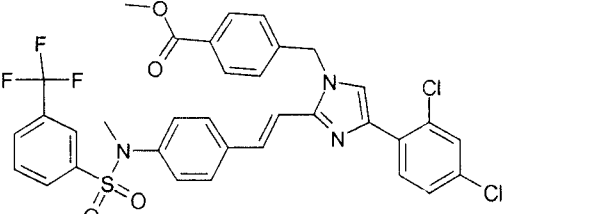
361		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
362		5-{4-[2-[2-(4'-叔丁基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
363		5-{4-[2-[2-(3'-叔丁基-5'-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
364		5-{4-[2-[2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物

365		{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸
366		5-{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
367		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
368		5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(3,3-二甲基-丁氧基)联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物

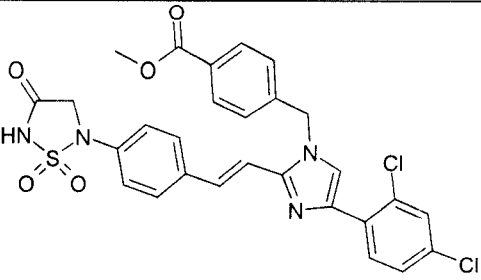
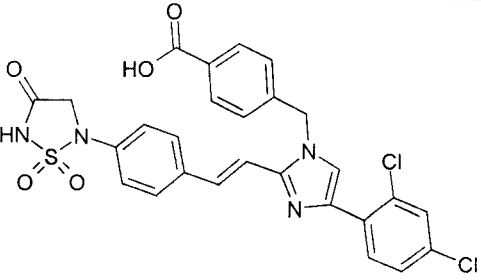
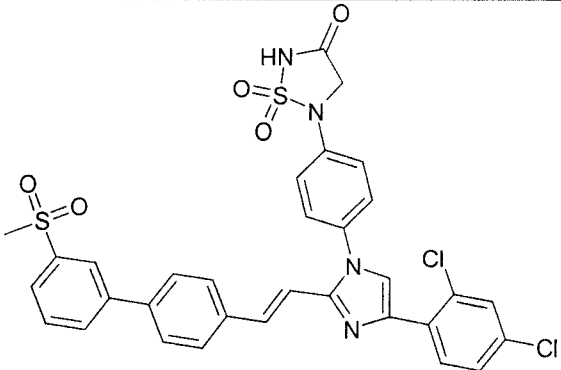
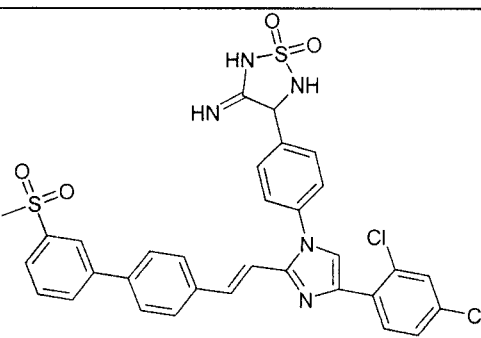
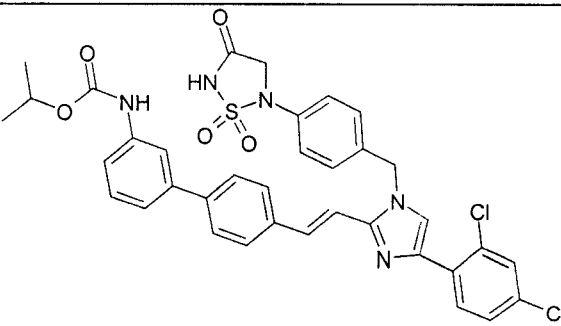
369		5-[4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4- 三 氟 - 丁氧基)联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
370		5-[4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[3'- 氟 -4'-(4,4,4- 三 氟 - 丁氧基)-联苯-4-基]-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
371		[4'-(2-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-1-[4-(1,1,4- 三 氧 代 -1-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-4-氟-联苯-3-基]-氨基甲酸异丙酯
372		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-4-甲基-,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
373		4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑

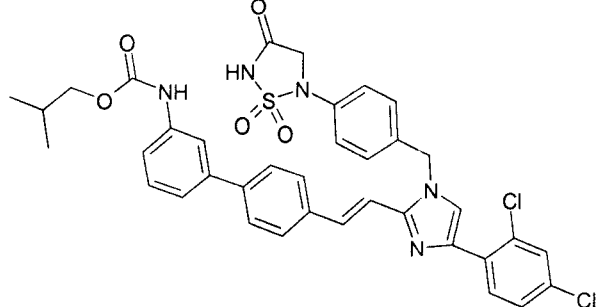
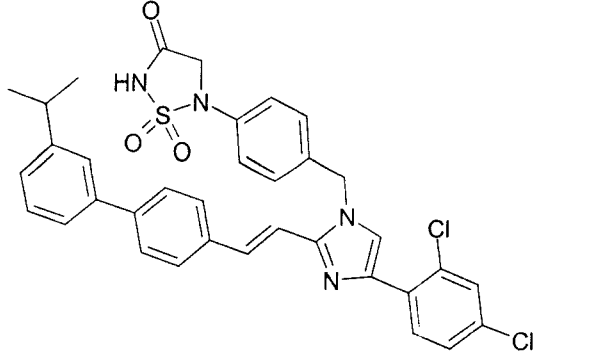
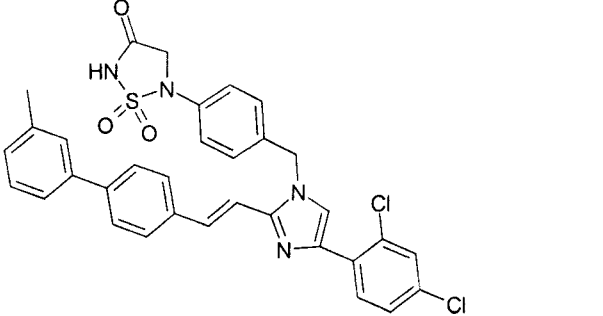
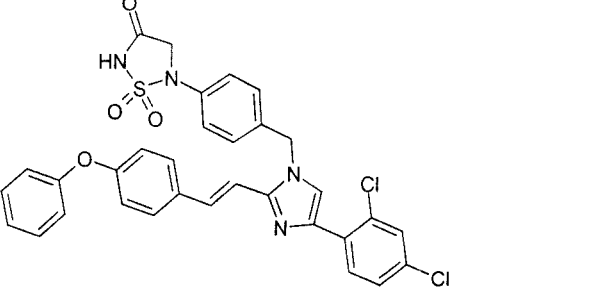
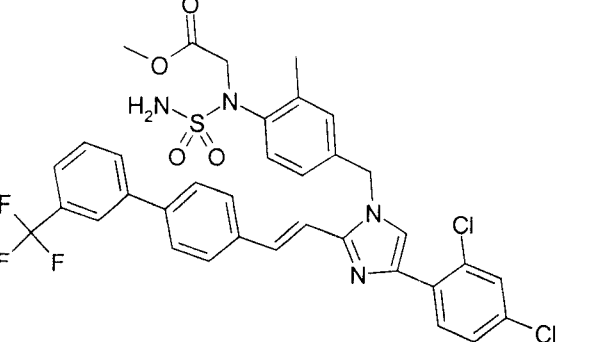
374		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
375		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-2-甲基-2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
376		{[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-Boc-磺酰基-氨基}-乙酸
377		{[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-磺酰基-氨基}-乙酸

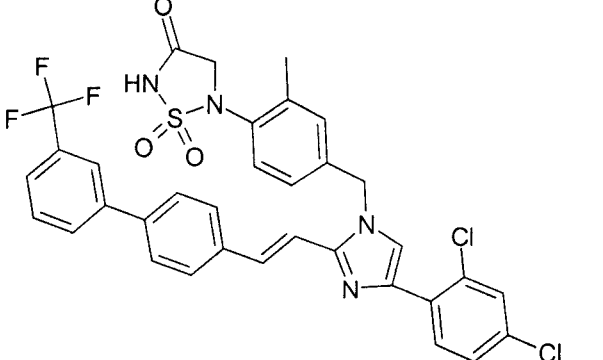
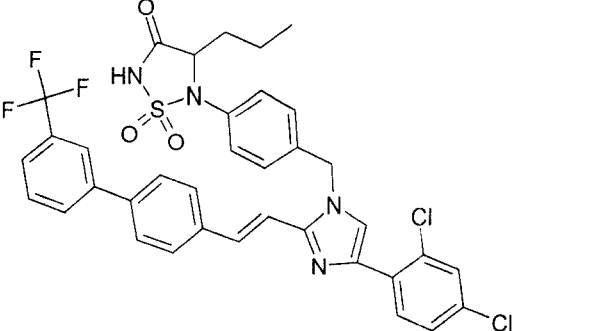
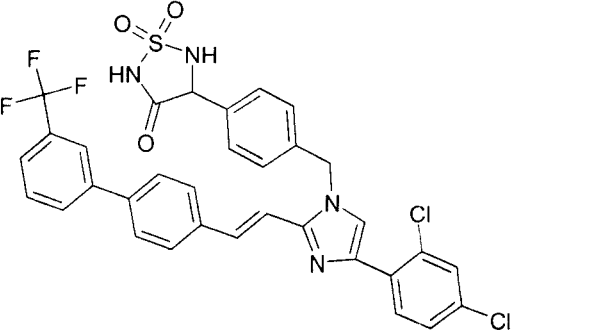
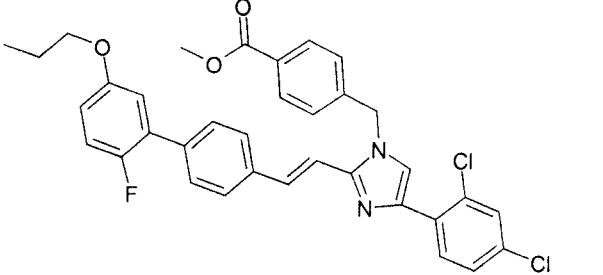
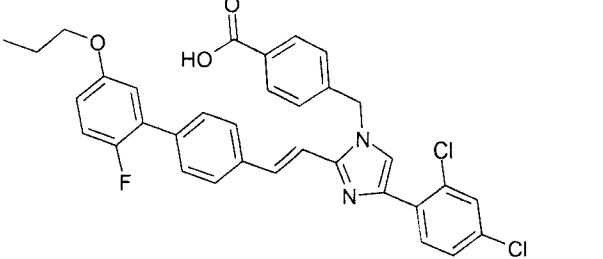
378		5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
379		4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑
380		2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑
381		5-[4-[2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
382		[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-乙酸

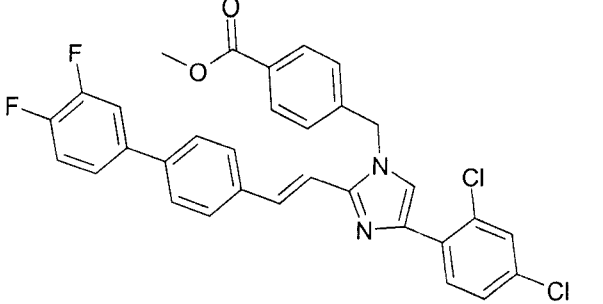
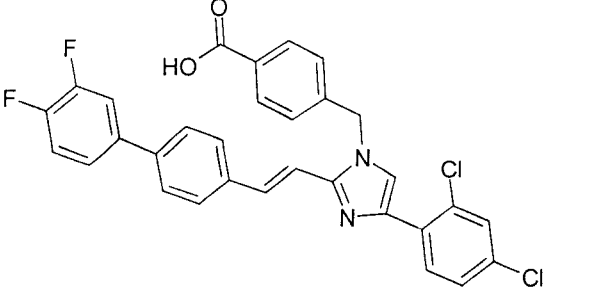
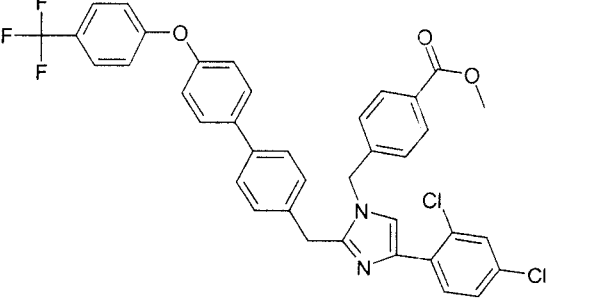
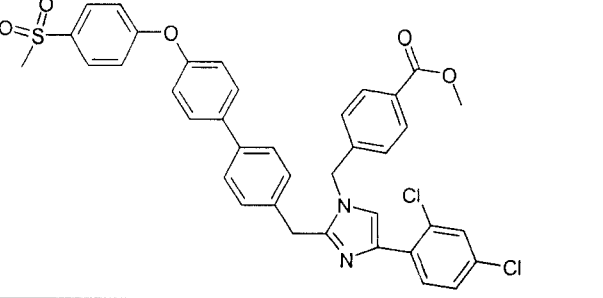
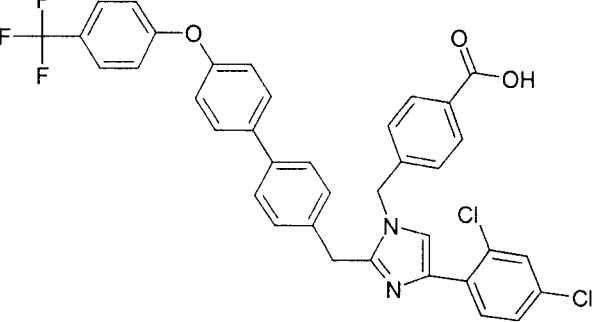
383		5-[4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5]噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
384		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基]-苯甲酰胺
385		4'-{2-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-1-(4-甲磺酰基氨基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸
386		4'-{2-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸
387		4-[4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-(2-{4-[甲基-(3-三氟甲基-苯磺酰)-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯

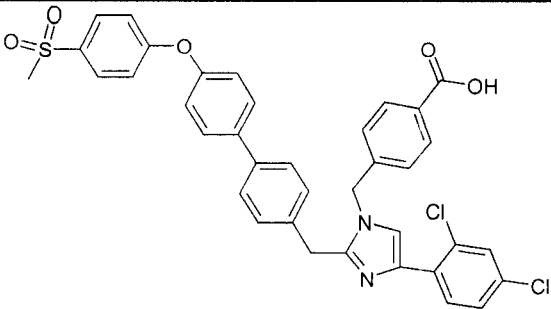
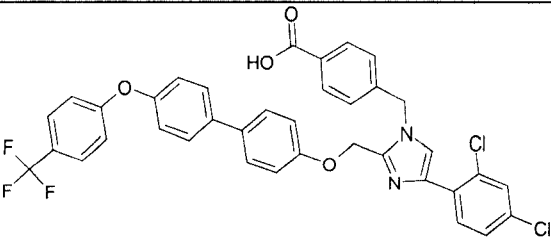
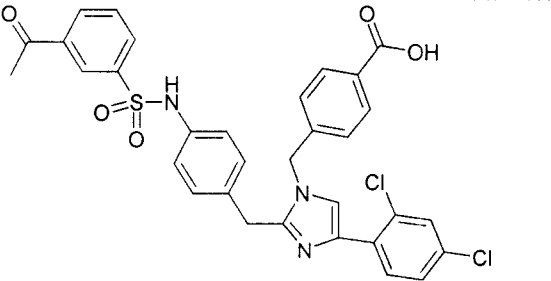
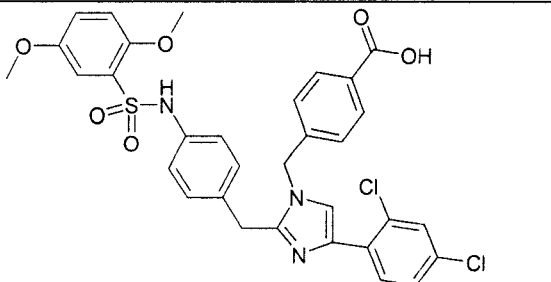
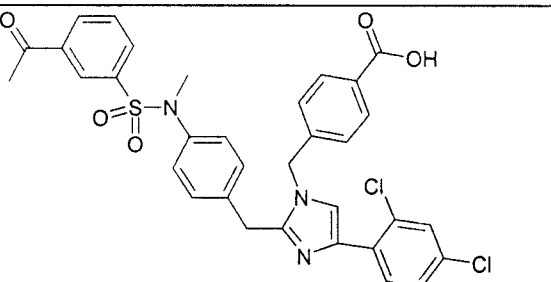
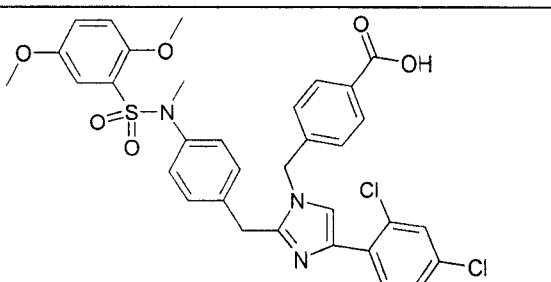
394		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-3-甲磺酰基氨基-苯甲酸
395		3-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
396		3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
397		3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
398		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2,3-二氟-苯甲酸甲基酯
399		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2,3-二氟-苯甲酸

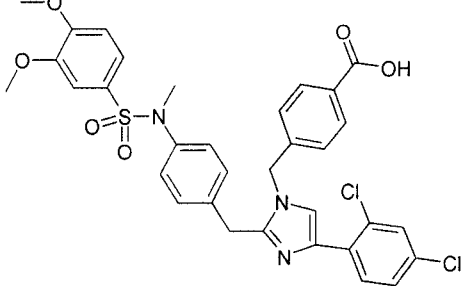
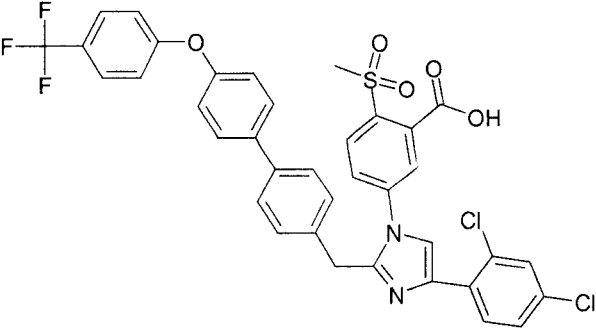
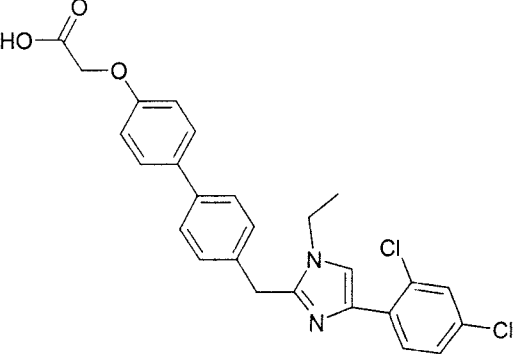
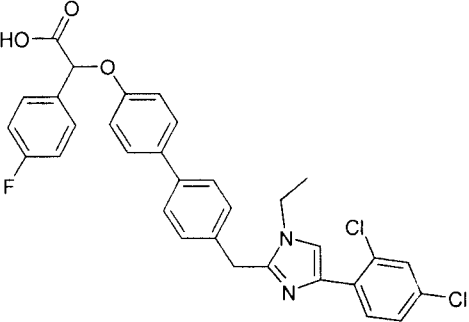
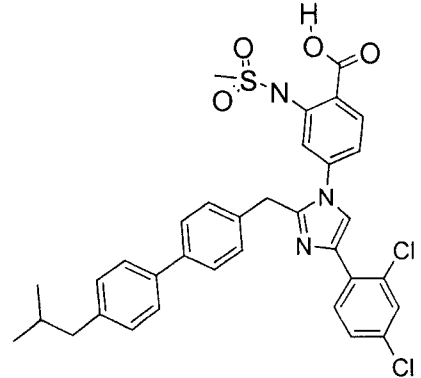
406		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯
407		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
408		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
409		(±)-4-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-3-亚基胺
410		[4'-(2-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-1-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-联苯-3-基]-氨基甲酸异丙酯

411		[4'-(2-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-1-[4-(1,1,4- 三 氧 代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-联苯-3-基]-氨基甲酸异丁基酯
412		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
413		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
414		5-(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(4-苯氧基苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
415		(4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基氨基磺酰氨基)-乙酸甲酯

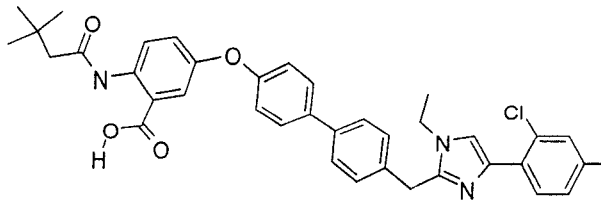
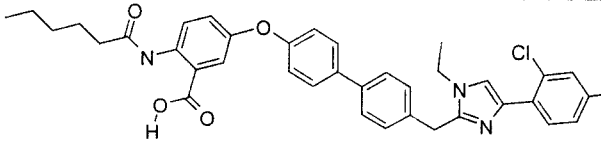
416		5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
417		(±)-5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-4-丙基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
418		(±)-4-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物
419		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
420		4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

421		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
422		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
423		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
424		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯
425		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

426		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
427		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
428		4-[2-[4-(3-乙酰基-苯磺酰氨基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
429		4-{4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-[4-(2,5-二甲氧基-苯磺酰氨基)-苄基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸
430		4-[2-{4-[(3-乙酰基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸
431		4-(4-(2,4- 二 氯 - 苯基)-2-{4-[(2,5-二甲氧基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸

432		4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-[(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基]-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸
433		5-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-2-甲磺酰基-苯甲酸
434		{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-乙酸
435		{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-(4-氟-苯基)-乙酸
436		4-[2-(4'-异丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸

437		4-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸
438		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(S)-甲磺酰基氨基-丁酸
439		4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(S)-三氟甲磺酰基氨基-丁酸
440		4(S)-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-1-三氟甲磺酰基-哌啶-2-(S)-羧酸
441		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲氧羰基氨基-苯甲酸
442		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-乙氧羰基氨基-苯甲酸
443		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(乙二酰-氨基)-苯甲酸

444		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(3,3-二甲基-丁酰基氨基)-苯甲酸
445		5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-己酰氨基苯甲酸

假定列于表 1 的化学结构中的杂原子例如氧和氮的不完全原子价由氢来补充完全。

在另一个方面，本发明包括药物组合物，其包括式(I)的化合物和一或多种药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本文中使用的术语“低级”是指具有一到六个碳的基团。

本文中使用的术语“烷基”是指具有一个至十个碳原子的直链或支链烃，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种“烷基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文中使用的“烷基”的例子包括但不局限于甲基，正丁基，叔丁基，正戊基，异丁基和异丙基等等。

本文中使用的术语“亚烷基”是指具有一个至十个碳原子的直链或支链二价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基

取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种“亚烷基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文中使用的“亚烷基”的例子包括但不限于亚甲基，亚乙基等等。

本文中使用的术语“次烷基 (alkylene)”是指具有一个至十个碳原子的直链或支链三价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。本文中使用的“次烷基”的例子包括但不限于次甲基、次乙基等等。

本文中使用的术语“烯基”是指具有两个至十个碳且具有至少一个碳-碳双键的烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种“烯基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚烯基”是指具有两个至十个碳原子和一个或多个碳-碳双键的直链或支链二价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重

取代。这种“亚烯基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文中使用的“亚烯基”的例子包括但不限于乙烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲-1,1-二基等等。

本文中使用的术语“炔基”是指具有两个至十个碳和至少一个碳-碳三键的烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种“炔基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。

本文中使用的术语“亚炔基”是指具有两个至十个碳原子和一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种“亚炔基”可以含有一个或多个 O、S、S(O)或 S(O)₂ 原子。本文中使用的“亚炔基”的例子包括但不限于乙炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等等。

本文中使用的术语“环烷基”是指任选拥有一个或多个不饱和度、具有三至十二个碳原子的脂环烃基团，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。“环烷基”的实例包

括例如环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，或环辛基等等。

本文中使用的术语“亚环烷基”是指具有三至十二个碳原子、且任选拥有一个或多个不饱和度的非芳香脂环族的二价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。本文中使用的“亚环烷基”的例子包括但不限于环丙基-1,1-二基，环丙基-1,2-二基，环丁基-1,2-二基，环戊基-1,3-二基，环己基-1,4-二基，环庚基-1,4-二基或环辛基-1,5-二基等等。

本文中使用的术语“次环烷基（cycloalkylene）”是指具有三至十二个碳原子、且任选拥有一个或多个不饱和度的非芳香脂环族的三价烃基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。本文中使用的“次环烷基”的例子包括但不限于环丙基-1,1,2-三基、环己基-1,3,4-三基等等。

本文中使用的术语“杂环”或术语“杂环基”是指含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子取代、且任选拥有一个或多个不饱和度的三至十二元杂环，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种环可以任选地与一个或多个其他“杂环”或环烷基环稠合。本文中使用的“杂环”的例子包括但不限于四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、

哌嗪等等。

本文中使用的术语“亚杂环基”是指含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子、任选具有一个或多个不饱和度的三至十二元杂环双基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种环可以任选地与一个或多个苯环或与一个或多个其他“杂环”或环烷基环稠合。“亚杂环基”的例子包括但不限于四氢呋喃-2,5-二基、吗啉-2,3-二基、吡喃-2,4-二基、1,4-二噁烷-2,3-二基、1,3-二噁烷-2,4-二基、哌啶-2,4-二基、哌啶-1,4-二基、吡咯烷-1,3-二基、吗啉-2,4-二基、哌嗪-1,4-二基等等。

本文中使用的术语“次杂环基 (heterocyclyline)”是指含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子、任选具有一个或多个不饱和度的三至十二元杂环三基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，硝基，氰基，卤素，或低级全氟烷基，允许多重取代。这种环可以任选地与一个或多个苯环或与一个或多个其他“杂环”或环烷基环稠合。“次杂环基 (heterocyclyline)”的例子包括但不限于四氢呋喃-2,4,5-三基、吗啉-2,3,4-三基、吡喃-2,4,5-三基等等。

本文中使用的术语“芳基”是指苯环或稠合到一个或多个任选取代的苯环上的任选被取代的苯环体系，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基

羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，芳氧羰基，三烷基甲硅烷基烷基氧基烷基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。芳基的例子包括但不限于苯基，2-萘基，1-萘基，1-蒎基等等。

本文中使用的术语“亚芳基”是指苯环二基或与一个或多个任选取代的苯环稠合的苯环系二基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，芳氧羰基，三烷基甲硅烷基烷基氧基烷基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。“亚芳基”的例子包括但不限于苯-1,4-二基、萘-1,8-二基等等。

本文中使用的术语“次芳基（aryline）”是指苯环三基或与一个或多个任选取代的苯环稠合的苯环系三基，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，三烷基甲硅烷基烷基氧基烷基，任选被烷氧基、

烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。“次芳基（aryline）”的例子包括但不限于苯-1,2,4-三基、萘-1,4,8-三基等等。

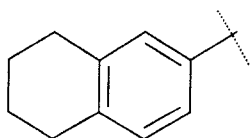
本文中使用的术语“杂芳基”是指五至七元芳香环，或指多环的杂环芳香环，其含有一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中允许 N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫进行杂芳环取代，任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，芳氧羰基，三烷基甲硅烷基烷氧基烷基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。对于多环的芳香环体系，一个或多个环可以含有一个或多个杂原子。本文中使用的“杂芳基”的例子是呋喃，噻吩，吡咯，咪唑，吡唑，三唑，四唑，噻唑，噁唑，异噁唑，噁二唑，噻二唑，异噻唑，吡啶，哒嗪，吡嗪，嘧啶，喹啉，异喹啉，喹唑啉，苯并呋喃，苯并噻吩，吲哚，和吡啶，等等。

本文中使用的术语“亚杂芳基”是指五至七元芳香环二基，或指多环的杂环芳香环二基，其含有一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中允许 N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫进行杂芳环取代，其任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，芳氧羰基，

三烷基甲硅烷基烷基氧基烷基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。对于多环的芳香环系二基，一个或多个环可以含有一个或多个杂原子。本文中使用的“亚杂芳基”的例子是呋喃-2,5-二基，噻吩-2,4-二基，1,3,4-噁二唑-2,5-二基，1,3,4-噻二唑-2,5-二基，1,3-噻唑-2,4-二基，1,3-噻唑-2,5-二基，吡啶-2,4-二基，吡啶-2,3-二基，吡啶-2,5-二基，嘧啶-2,4-二基，喹啉-2,3-二基，等等。

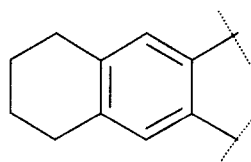
本文中使用的术语“次杂芳基(heteroaryl)”是指五至七元芳香环三基，或指多环的杂环芳香环三基，其含有一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中允许N-氧化物和一氧化硫和二氧化硫进行杂芳环取代，任选被选自下列的取代基取代：低级烷基，低级烷氧基，低级烷基硫基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，氧代，羟基，巯基，任选被烷基取代的氨基，羧基，四唑基，任选被烷基取代的烷基磺酰氨基，任选被烷基取代的烷氧基羰基氨基，任选被烷基取代的酰氨基，任选被烷基取代的氨基甲酰基，任选被烷基取代的氨基磺酰基，酰基，芳酰基，杂芳酰基，酰氧基，芳酰基氧基，杂芳酰基氧基，烷氧羰基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷氧基，任选被烷氧基、烷基或芳基取代的甲硅烷基，硝基，氰基，卤素或低级全氟烷基，允许多重取代。对于多环的芳香环系二基，一个或多个环可以含有一个或多个杂原子。本文中使用的“次杂芳基(heteroaryl)”的例子是呋喃-2,4,5-三基、噻吩-2,3,4-三基等等。

本文中使用的术语“稠合环烷基芳基”是指与芳基稠合的一个或多个环烷基，该芳基和环烷基共有两个原子，其中芳基是取代位置。本文中使用的“稠合环烷基芳基”的例子包括5-茚满基，5,6,7,8-四氢-2-萘基，



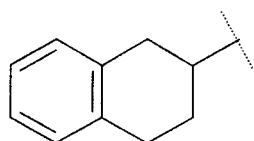
, 等等。

本文中使用的术语“稠合环烷基亚芳基”是指其中芳基是二价的稠合环烷基芳基。实例包括



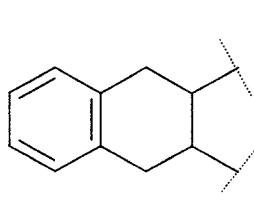
, 等等。

本文中使用的术语“稠合芳基环烷基”是指与环烷基稠合的一个或多个芳基, 该环烷基和芳基共有两个原子, 其中环烷基是取代位置。本文中使用的“稠合芳基环烷基”的例子包括 1-茛满基, 2-茛满基, 9-芴基, 1-(1,2,3,4-四氢萘基),

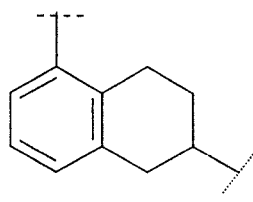


, 等等。

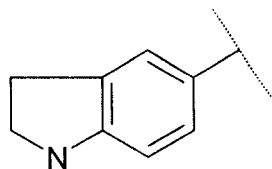
本文中使用的术语“稠合芳基亚环烷基”是指其中环烷基是二价的稠合芳基环烷基。实例包括 9,1-亚芴基,



, 等等。

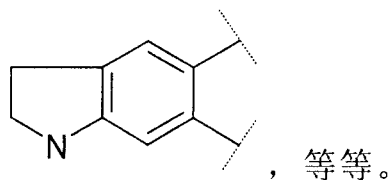


本文中使用的术语“稠合杂环基芳基”是指与芳基稠合的一个或多个杂环基, 该芳基和杂环基共有两个原子, 其中芳基是取代位置。本文中使用的“稠合杂环基芳基”的例子包括 3,4-亚甲基二氧基-1-苯基,

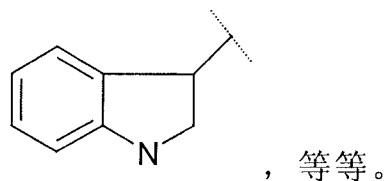


, 等等。

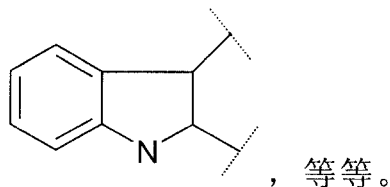
本文中使用的术语“稠合杂环基亚芳基”是指其中芳基是二价的稠合杂环基芳基。实例包括



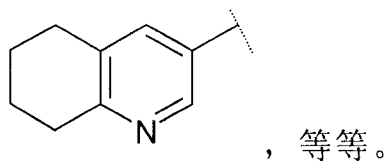
本文中使用的术语“稠合芳基杂环基”是指与杂环基稠合的一个或多个芳基，该杂环基和芳基共有两个原子，其中杂环基是取代位置。本文中使用的“稠合芳基杂环基”的例子包括 2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯基)，



本文中使用的术语“稠合芳基亚杂环基”是指其中杂环基是二价的稠合芳基杂环基。实例包括

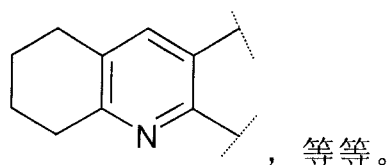


本文中使用的术语“稠合环烷基杂芳基”是指与杂芳基稠合的一个或多个环烷基，该杂芳基和环烷基共有两个原子，其中杂芳基是取代位置。本文中使用的“稠合环烷基杂芳基”的例子包括 5-氮杂-6-茛满基，

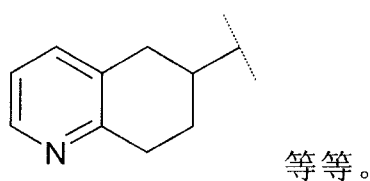


本文中使用的术语“稠合环烷基亚杂芳基”是指其中杂芳基是二

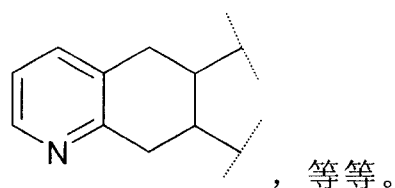
价的稠合环烷基杂芳基。实例包括



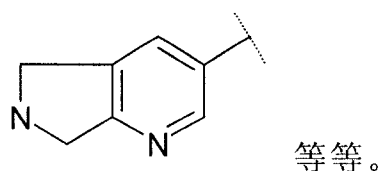
本文中使用的术语“稠合杂芳基环烷基”是指与环烷基稠合的一个或多个杂芳基，该环烷基和杂芳基共有两个原子，其中环烷基是取代位置。本文中使用的“稠合杂芳基环烷基”的例子包括 5-氮杂-1-茛满基，



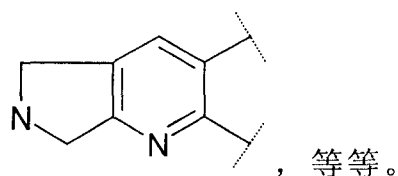
本文中使用的术语“稠合杂芳基环亚烷基”是指其中环烷基是二价的稠合杂芳基环烷基。实例包括



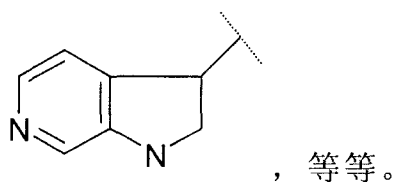
本文中使用的术语“稠合杂环基杂芳基”是指与杂芳基稠合的一个或多个杂环基，该杂芳基和杂环基共有两个原子，其中杂芳基是取代位置。本文中使用的“稠合杂环基杂芳基”的例子包括 1,2,3,4-四氢-β-咔啉-8-基，



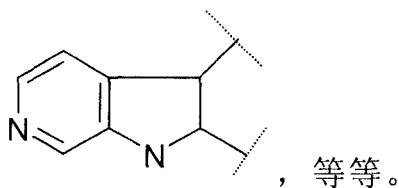
本文中使用的术语“稠合杂环基亚杂芳基”是指其中杂芳基是二价的稠合杂环基杂芳基。实例包括



本文中使用的术语“稠合杂芳基杂环基”是指与杂环基稠合的一个或多个杂芳基，该杂环基和杂芳基共有两个原子，其中杂环基是取代位置。本文中使用的“稠合杂芳基杂环基”的例子包括-5-氮杂-2,3-二氢苯并呋喃-2-基，



本文中使用的术语“稠合杂芳基亚杂环基”是指其中杂环基是二价的稠合杂芳基杂环基。实例包括



本文中使用的术语“酸电子等排物”是指一种取代基团，其在生理学 pH 值下电离而带有净负电荷。这种“酸电子等排物”的例子包括但不局限于杂芳基，例如不局限于异噁唑-3-醇-5-基，1H-四唑-5-基，或 2H-四唑-5-基。这种酸电子等排物包括但不局限于杂环基，例如不局限于咪唑烷-2,4-二酮-5-基，咪唑烷-2,4-二酮-1-基，1,3-噻唑烷-2,4-二酮-5-基，5-羟基-4H-吡喃-4-酮-2-基，1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物-4-基，1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物-5-基，1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物-5-基，在 2 和 /或 4 位具有取代基；或-N-酰基-烷基磺酰胺。

本文中使用的术语“天然或非天然氨基酸的侧链”是指式 $\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{R})-\text{NH}_2$ 的物质中的基团“R”。带有基团“R”的这种物质

的例子包括但不限于丙氨酸，天冬酰胺，精氨酸，天冬氨酸，胱氨酸，半胱氨酸，谷氨酸，组氨酸，异亮氨酸，亮氨酸，赖氨酸，甲硫氨酸，苯丙氨酸，丝氨酸，苏氨酸，色氨酸，酪氨酸，缬氨酸， α -氨基己二酸， α -氨基丁酸，正亮氨酸，3,4-二羟苯丙氨酸，高丝氨酸，和鸟氨酸。对于这种基团“R”带有羧基、羟基或氨基官能团的情况，则此类官能团可以被保护。此外，对于基团“R”带有巯基的情况，则该基团可以以例如但不限于叔丁基硫醚、二苄硫醚或烷酰基硫酯的形式被保护。

本文中使用的术语“直接键”，当描述为一部分结构变量时，表示侧接(在先和继后)被取为“直接键”的变量的取代基直接连接。当两个或多个连续变量均被描述为“直接键”的情况下，表示侧接(在先和继后)那两个或多个被称为“直接键”的连续变量的取代基直接相连。

本文中使用的术语“烷氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 是烷基。

本文中使用的术语“烯氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 是烯基。

本文中使用的术语“炔基氧基”是指基团 R_aO- ，其中 R_a 是炔基。

本文中使用的术语“烷基硫基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 是烷基。

本文中使用的术语“烯基硫基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 是烯基。

本文中使用的术语“炔基硫基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 是炔基。

本文中使用的术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 是烷基。

本文中使用的术语“烯基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a

是烯基。

本文中使用的术语“炔基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 是炔基。

本文中使用的术语“烷基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 是烷基。

本文中使用的术语“烯基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 是烯基。

本文中使用的术语“炔基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 是炔基。

本文中使用的术语“酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文中使用的术语“芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是芳基。

本文中使用的术语“杂芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是杂芳基。

本文中使用的术语“烷氧羰基”是指基团 $R_aOC(O)-$ ，其中 R_a 是烷基。

本文中使用的术语“酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基。

本文中使用的术语“芳酰基氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是芳基。

本文中使用的术语“杂芳酰基氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是杂芳基。

本文中使用的术语“任选地”是指随后描述的情况可以或未必发生，包括情况出现和没有出现情况两种。

本文中使用的术语“取代的”是指用列举的一个或多个取代基取代，允许多重取代，除非另有说明。

本文中使用的术语“含有 (contain)”或“含有 (containing)”可表示在沿以上定义的烷基、烯基、炔基或环烷基取代基的任一位置上由一个或多个 O、S、SO、SO₂、N、或 N-烷基中的任一个链中取代，包括例如，-CH₂-O-CH₂-、-CH₂-SO₂-CH₂-、-CH₂-NH-CH₃ 等。

每当术语“烷基”或“芳基”或任意的它们前缀词根在取代基的名称中出现时(如芳基烷氧基芳氧基)，它们应当被解释为包括以上对于“烷基”和“芳基”给出的那些限制。烷基或环烷基取代基应当被认为与具有一个或多个不饱和度的那些基团功能相等。碳原子的指定数目(如 C₁₋₁₀)应当独立地表示在烷基、烯基或炔基或环烷基部分中的碳原子数目，或表示其中术语“烷基”出现为它的前缀词根的更大取代基的烷基部分。

本文中使用的术语“氧代”指的是取代基=O。

本文中所使用的术语“卤素”或“卤代”包括碘、溴、氯和氟。

本文中使用的术语“巯基”指的是取代基-SH。

本文中使用的术语“羧基”指的是取代基-COOH。

本文中使用的术语“氰基”指的是取代基-CN。

本文中使用的术语“氨基磺酰基”指的是取代基-SO₂NH₂。

本文中使用的术语“氨基甲酰基”指的是取代基-C(O)NH₂。

本文中使用的术语“硫基”指的是取代基-S-。

本文中使用的术语“亚磺酰基”指的是取代基-S(O)-。

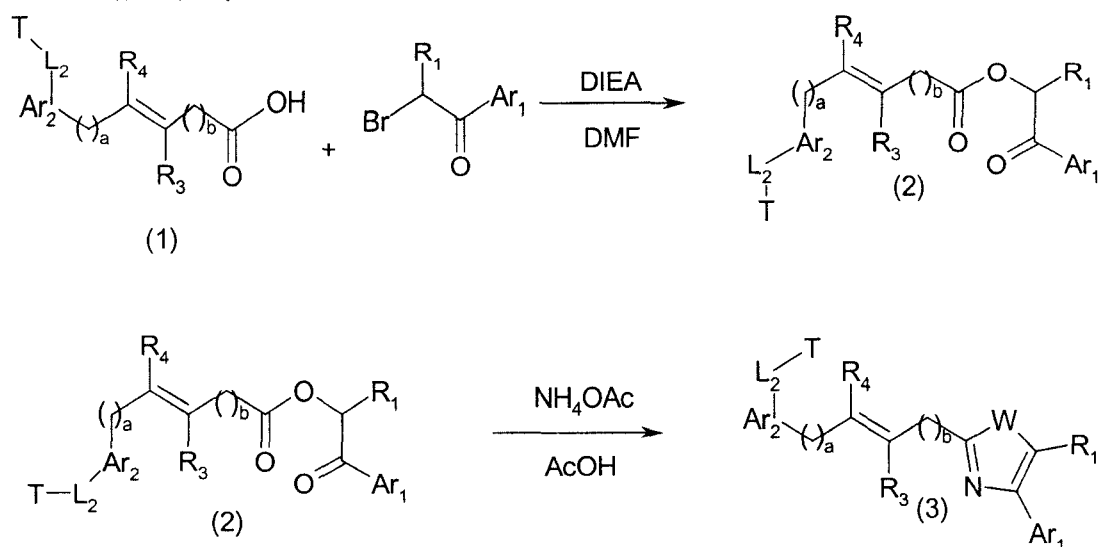
本文中使用的术语“磺酰基”指的是取代基-S(O)₂-。

使用容易得到的起始原料和试剂、可按照下面的反应路线(其中变量如先前所定义、或有所定义)制备化合物。在这些反应中,也可采用本领域普通人员公知、但未更详细述及的变化方案。

本发明也提供在通式(I)化合物制备中用作中间体的化合物的合成方法,以及通式(I)化合物的制备方法。除非另外说明,结构变量如通式(I)中所定义。

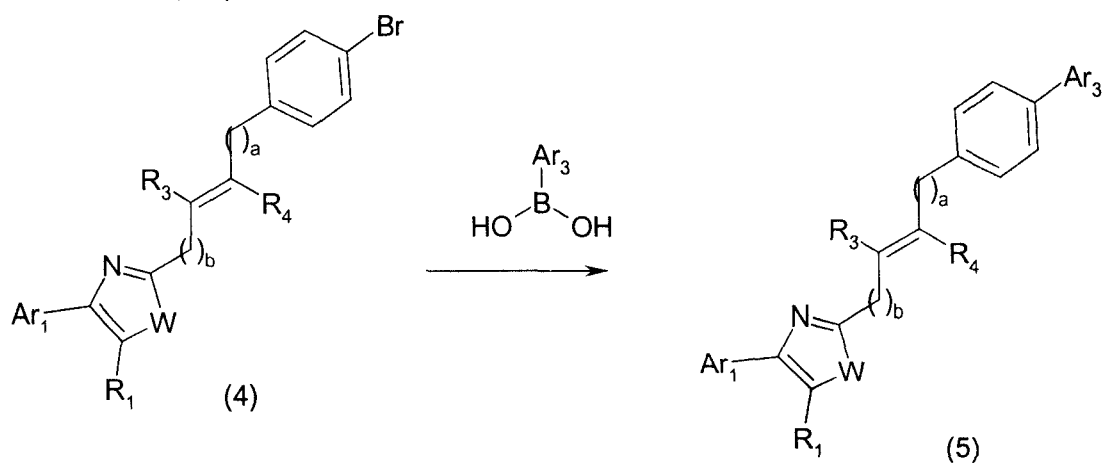
可在处于极性溶剂中的碱诸如 DIEA、三乙胺或 DBU 的存在下,使不饱和羧酸(反应路线 1)与芳基酰溴反应以得到中间体酮-酯(2),所述极性溶剂例如 THF 或 DMF,所得中间体酮-酯(2)可在 60-120℃温度范围下用乙酸中的乙酸铵处理,得到对应的噁唑(W=O)和咪唑(W=N)(3)的混合物(Strzybny, P. P. E; van Es, T.; Backeberg, O. G. J. Org. Chem.1963, 25,1151)。噁唑和咪唑的比例可根据取代和反应条件而改变,这两种化合物通过硅胶柱进行分离。或者,也可采用其他条件用于酮-酯(2)的环化,例如 BF₃/Et₂O,甲醇铵(methanolic ammonia),温度范围为从室温至 120℃。

反应路线 1



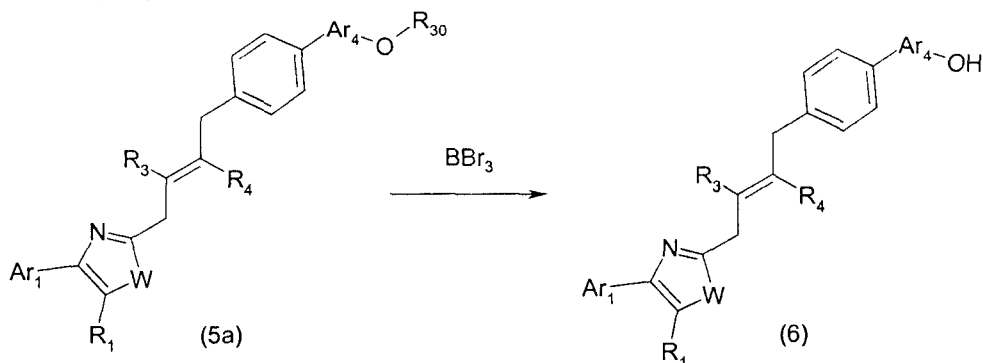
在另一实施方案中，用任选被取代的杂芳基或芳基硼酸对溴代或碘代芳基化合物(4)(反应路线 2)进行钯催化偶合(Syn. Commu. 1981, 11,513-574)。Ar3 是诸如杂芳基或芳基的基团，但并不限于此。用于实施偶合反应的典型条件包括采用硼酸或酯作为偶合伴侣，钯催化剂 (2-20 摩尔%)例如为 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或[1,1-双(二苯基膦)-二茂铁]二氯-钯(II)，碱例如为碳酸钾，碳酸钠，氢氧化钡，磷酸钾或三乙胺，处于诸如含水二甲氧基乙烷，THF，丙酮，DMF 或甲苯的合适溶剂中，温度范围为从 25°C - 125°C 。在该实施方式中，Ar3 是诸如芳基或杂芳基基团，但并不限于此。

反应路线 2



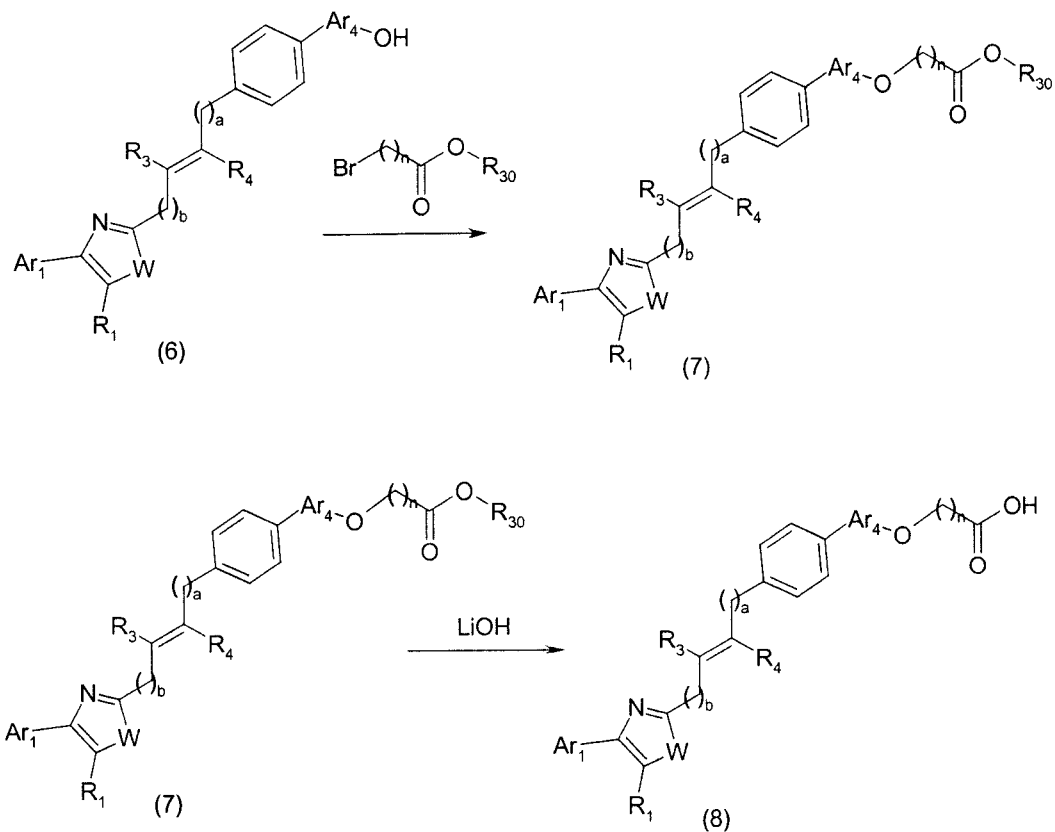
在另一个实施方案(反应路线 3)中,可以使用试剂例如三溴化硼或 PhSMe、在溶剂例如二氯甲烷或三氟乙酸中、于-20℃至室温的温度下,将化合物(5a)中的 O-烷基或 O-芳基进行去烷基化或去芳基化,得到羟基联苯(6)。在这种情况下, Ar₄ 是例如但不限于亚杂芳基或亚芳基的基团, R₃₀ 是例如但不限于低级烷基的基团。

反应路线 3



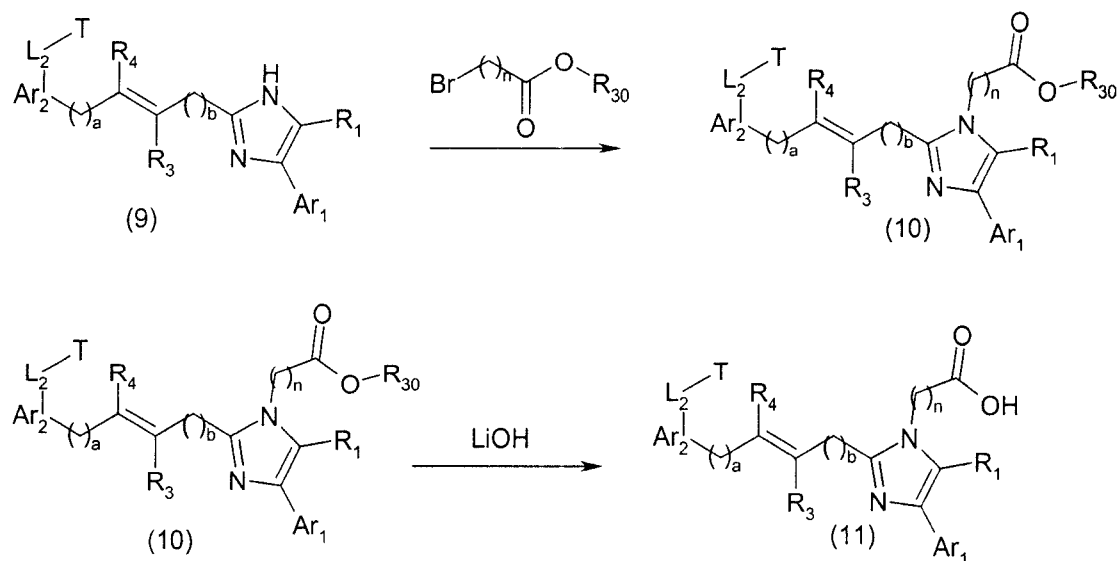
在反应路线 4 中,在碱例如氢化钠、叔丁醇钾或碳酸钾的存在下,使用 DMF、THF、乙腈作为溶剂,在从 50℃ 至 100℃ 的温度下,用溴或氯烷基羧酸酯[(Br 或 Cl)(CH₂)_n-CO₂-R₃₀](其中 n = 1 至 6)将联苯醇(6)烷基化。随后在水和有机溶剂例如 THF、甲醇中,在从室温至 60℃ 的温度下,用碱例如氢氧化钠、氢氧化锂将酯(7)皂化,制备出羧酸(8)。在这种情况下, R₃₀ 是例如但不限于低级烷基的基团。在这种情况下, Ar₄ 是例如但不限于亚芳基或亚杂芳基的基团。

反应路线 4



在另一个实施方案(反应路线 5)中, 在碱例如氢化钠、叔丁醇钾、或碳酸钾的存在下, 使用 DMF、THF 或乙腈作为溶剂, 在从 50℃ 至 100℃ 的温度下, 可以用溴或氯烷基羧酸酯 $[(Br \text{ 或 } Cl)(CH_2)_nCO_2R_{30}]$ 将化合物(9)中的咪唑氮烷基化。随后在水和有机溶剂例如 THF、甲醇中, 在从室温至 60℃ 的温度下, 用碱例如氢氧化钠、氢氧化锂将酯(10)皂化, 制备出羧酸(11)。在这种情况下, R_{30} 是例如但不限于低级烷基的基团。

反应路线 5

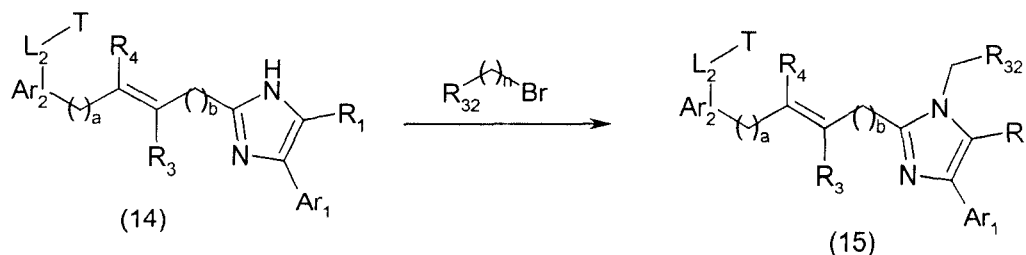


在反应路线 6 中, 可将羧酸(12)转变成其羧酸酰胺类似物。可以使用标准方法完成这种转化, 从而实现羧酸至羧酸酰胺的转化。这种方法包括将酸转化为活化酸、与一个或多个摩尔当量的所需胺反应。活化羧酸的方法包括: 在有或者没有一个或多个摩尔当量的 HOBt 或 HBTU 的条件下, 在合适溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中, 在温度从 0℃ 至 40℃ 下, 将羧酸与一个或多个摩尔当量的 DIC 或 DIEA 反应, 得到酰胺(13)。在这种情况下, R_{31} 是例如但不限于-烷基或-亚烷基-芳基的基团。

反应路线 6

在另一个实施方案(反应路线 7)中, 在碱例如氢化钠、叔丁醇钾或碳酸钾的存在下, 使用 DMF、THF 或乙腈作为溶剂, 在从 0℃ 至 80℃ 的温度下, 用烷基卤 $[(\text{Br 或 Cl})(\text{CH}_2)_n-\text{R}_{32}][n = 1 \text{ 至 } 6]$ 将化合物(14)中的咪唑氮烷基化, 得到 N-烷基化产物(15)。在这种情况下, R_{32} 是例如但不限于-烷基, 芳基或-亚烯基-芳基的基团。

反应路线 7



本文中使用的术语“氨基保护基”是指通常用于阻断或保护氨基官能团而使化合物上的其它官能团反应的氨基的取代基。这种氨基-保护基的例子包括甲酰基，三苯甲基，苯二酰亚氨基，三氯乙酰基，氯乙酰基，溴乙酰基和碘代乙酰基，尿烷型保护基团例如苄氧羰基，4-苯基苄氧羰基，2-甲基苄氧羰基，4-甲氧基苄氧羰基，4-氟苄氧羰基，4-氯苄氧羰基，3-氯苄氧羰基，2-氯苄氧羰基，2,4-二氯苄氧羰基，4-溴苄氧羰基，3-溴苄氧羰基，4-硝基苄氧羰基，4-氰基苄氧羰基，2-(4-联苯基)异丙氧羰基，1,1-二苯基乙-1-基氧基羰基，1,1-二苯基丙-1-基氧基羰基，2-苯基丙-2-基氧基羰基，2-(对-甲苯甲酰基)丙-2-基氧基羰基，环戊烷基氧基羰基，1-甲基环戊烷基氧基羰基，环己烷基氧基羰基，1-甲基环己烷基氧基羰基，2-甲基环己烷基氧基羰基，2-(4-甲苯甲酰基磺酰基)乙氧羰基，2-(甲基磺酰基)乙氧羰基，2-(三苯基膦基)乙氧羰基，9-苄基甲氧羰基(“Fmoc”)，叔丁氧羰基(“Boc”)，2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基，烯丙氧基羰基，1-(三甲基甲硅烷基甲基)丙-1-烯基氧基羰基，5-苯并异草酰基甲氧羰基，4-乙酰氧基苄氧羰基，2,2,2-三氯乙氧羰基，2-乙炔基-2-丙氧羰基，环丙基甲氧羰基，4-(癸氧基)苄氧羰基，异冰片基氧基羰基，1-哌啶基氧基羰基等等；苯甲酰基甲基磺酰基，2-(硝基)苯基亚磺酰基，二苯膦氧化物基团和类似的氨基-保护基。所使用的氨基-保护基的种类不是关键的，只要衍生的氨基对于式(I)化合物其它位置上的随后反应条件是稳定的，并且不用破坏分子的其余部分就可以在所需要的位置将其去掉。优选的氨基-保护基是烯丙氧基羰基，叔丁氧羰基，9-苄基甲氧羰基，和三苯甲基。在头孢菌素、青霉素和肽领域使用的类似的氨基-保护基同样被上述术语所包括。上述术语所涉及的基团的进一步例子描述在下列中：J. W. Barton, “Protective Groups In Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie, Ed., Plenum

Press, New York, N.Y., 1973, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981。相关术语“保护的氨基”或“保护的氨基基团”定义了被上述氨基-保护基取代的氨基。

本文中使用的术语“羟基保护基”是指通常用于阻断或保护醇官能团而使化合物上的其它官能团反应的醇基团的取代基。这种醇-保护基的例子包括 2-四氢吡喃基, 2-乙氧基乙基, 三苯甲基, 三氯乙酰基, 尿烷型保护基团例如苄氧羰基, 和三烷基甲硅烷基, 其例子是三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 苯基二甲基硅基, 三异丙基甲硅烷基和己基二甲基甲硅烷基。所使用的醇-保护基的选择不是关键的, 只要衍生的醇基团对于式 (I) 化合物其它位置上的随后反应条件是稳定的, 并且不用破坏分子的其余部分就可以在所需要的位置去掉。上述术语所涉及的基团的进一步例子描述在下列中: J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981。相关术语“保护的羟基”或“保护的醇”定义了被上述羟基-保护基取代的羟基。

本文中使用的术语“羧基保护基”是指通常用于阻断或保护-OH 官能团而使化合物上的其它官能团反应的羧基的取代基。这种醇-保护基的例子包括该 2-四氢吡喃基, 2-乙氧基乙基, 三苯甲基, 烯丙基, 三甲基甲硅烷基乙氧基甲基, 2,2,2-三氯乙基, 苄基, 和三烷基甲硅烷基, 其例子是三甲基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 苯基二甲基甲硅烷基, 三异丙基硅基和己基二甲基甲硅烷基。所使用羧基保护基的选择不是关键的, 只要衍生的醇基团对于式 (I) 化合物其它位置上的随后反应条件是稳定的, 并且不用破坏分子的其余部分就可以在所需要的位置去掉。上述术语所涉及的基团的进一步例子描述在下列中: J. W. Barton, "Protective Groups In Organic Chemistry", J. G. W. McOmie,

Ed., Plenum Press, New York, N.Y., 1973, and T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1981。相关术语“保护的羧基”定义了被上述羧基保护基取代的羧基。

本发明的实施方案验证了在抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶 PTP 1B 中的应用性。发现本实施例中列出的本发明化合物，可以抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶 PTP1B，具有小于约 20 μ M 的抑制效应(IC50 值)。

通常，可用于药学应用的本发明实施方案对于相关蛋白质可具有约 100 μ M 以下的抑制效应(IC50 值)。在一实施方案中，用于药学应用的本发明实施方案，对于相关蛋白质可具有约 50 μ M 以下的抑制效应(IC50 值)。对于特定的应用，更低的抑制效应是有用的。由此，在另一个实施方案中，本发明的化合物可以抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶 PTP1B，具有约 0.001 μ M 至约 10 μ M 范围的抑制效应(IC50 值)。在另一个实施方案中，本发明的化合物可以抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶 PTP1B，具有约 0.001 μ M 至约 3 μ M 的抑制效应(IC50 值)。

本发明化合物的实施方案验证了作为蛋白质酪氨酸磷酸酶 (PTPases)抑制剂的的应用性。本文中描述的本发明实施方案还涉及在哺乳动物中抑制 PTPase 活性的药物组合物和方法，该方法包括对需要抑制 PTPase 活性的哺乳动物施用治疗限定量的上面定义的式(I)化合物，式(I)的化合物可以是下列形式：单或多晶的晶形，非晶态，单一对映体，外消旋混合物，单一立体异构体，立体异构体的混合物，单一非对映异构体，非对映异构体的混合物，溶剂化物，药学可接受的盐，溶剂化物，前体药物，生物可水解的酯，或生物可水解的酰胺。

由此，本发明提供了抑制 PTPase 的方法，包括对需要的哺乳动物施用药理学有效量的本发明化合物的步骤。本发明进一步提供了药物组合物，其包括药学可接受的载体和足以抑制 PTPase 的药理学有效量的本发明化合物。抑制 PTPase 的量可以是在患者中降低或抑制 PTPase

活性的量。式(I)的化合物可以包括其单或多晶的晶形，非晶态，单一对映体，外消旋混合物，单一立体异构体，立体异构体的混合物，单一非对映异构体，非对映异构体的混合物，溶剂化物，药学可接受的盐，溶剂化物，前体药物，生物可水解的酯，或生物可水解的酰胺。

另外提供了药物组合物，其包括药学可接受的载体和足以治疗 I 型糖尿病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗 II 型糖尿病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗免疫机能障碍的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗 AIDS 的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗自身免疫疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗葡萄糖耐受不良的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗肥胖症的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗癌症的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足

以治疗牛皮癣的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗变态反应性疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗传染性疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗炎症性疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗涉及生长激素合成调节的疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗至少部分涉及影响生长激素产生的生长因子或细胞因子合成调节的疾病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

进一步，本发明提供了药物组合物，包括药学可接受的载体和足以治疗阿耳茨海默氏阿耳茨海默氏病的药理学有效量的本发明式(I)化合物。

本发明的化合物可以施用至需要抑制 PTPase 活性的患者。这种患者可以包括，例如马，牛，羊，猪，小鼠，狗，猫，灵长类例如黑猩猩，大猩猩，猕猴，和人类。在一实施方案中，患者是需要抑制 PTPase 活性的人类。

包含本发明化合物的药物组合物可以是适合于口服的形式，例如

片剂，锭剂，糖锭，水或油状悬浮液，可分散性粉剂或颗粒剂，乳状液，硬或软胶囊，或糖浆或酏剂的形式。为口服使用而设计的组合物，可以按照任何已知的方法来制备，且为了提供药学上精美的和适口的制品，这种组合物可以包含一或多种选自下列的试剂：甜味剂，调味剂，着色剂和防腐剂。片剂可含有与无毒、药学可接受、适于制备片剂的赋形剂混合的活性成分。这种赋形剂可以是例如，惰性稀释剂如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂如玉米淀粉或海藻酸；粘合剂如淀粉，凝胶或阿拉伯胶；和润滑剂如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可以是无包衣的，或可以通过已知的技术进行包衣，从而在胃肠道中延迟分解和吸收，从而在比较长时间内提供持续作用。例如，可以使用延时物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。也可以按照引入本文中作为参考的美国专利 Nos. 4,356,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的技术进行包衣，以形成可以控制释放的渗透性治疗片剂。

口服使用的制剂还可以以硬胶囊的形式提供，其中将活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或以软胶囊的形式提供，其中将活性成分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水悬浮液可含有与适于制造水悬浮液的赋形剂混合活性物质。这种赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，海藻酸钠，聚乙烯吡咯烷酮，黄蓍树胶和阿拉伯树胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂例如卵磷脂，或烯烃氧化物与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物，例如，十七碳乙烯基氧基鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯山梨糖醇单油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可以含有一或多种着色剂，一或多种调味剂，一或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

油性的悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油如液体石蜡中而加以配制。油性的悬浮液可以含有增稠剂，比如蜂蜡，硬石蜡，或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，例如上面列出的那些，和调味剂以提供适口的口服制品。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

通过加入水而适于制备水悬浮液的可分散性粉剂和粒剂，提供了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂混合的活性化合物。适宜的分散或润湿剂和悬浮剂已经通过如上所述的那些例子举例说明。也可以提供另外的赋形剂，例如甜味剂，调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳化剂的形式。油相可以是植物油如橄榄油或花生油，或矿物油如液体石蜡，或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的树胶例如阿拉伯树胶或黄蓍树胶，天然存在的磷脂如大豆、卵磷脂，和衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或偏酯如脱水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可能含有甜味剂和调味剂。

糖浆和酏剂可以用甜味剂如甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可以含有缓和剂，防腐剂，调味剂和着色剂。药物组合物可以是无菌可注射的水或油性悬浮液的形式。这种悬浮液可以按照已知的方法、使用合适的分散或润湿剂和上述悬浮剂来配制。无菌注射制备物还可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受赋形剂和溶剂是水、林格(Ringer's)溶液和等渗氯化钠溶液。另外，将无菌的不挥发油方便地用作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油，使用合成的单-或二酸甘油酯。另外，脂肪酸比如油酸在制备注射剂方面具有用处。

该组合物还可以是栓剂的形式，用于直肠给予本发明的化合物。这些组合物可以通过将药物与无刺激性的合适赋形剂混合来制备，其中赋形剂在常温下是固体，但在直肠温度下是液体，由此在直肠中融化释放出药物。这种材料包括例如可可油和聚乙二醇。

对于局部使用，可考虑使用含有本发明化合物的乳膏剂、油膏、冻胶、悬浮液等等。为了这种应用目的，局部施用应该包括漱口剂和含漱液。

本发明的化合物也可以以脂质体递送系统的形式施用，例如小单层微脂体，大单层微脂体和多层微脂体。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

本发明还提供了本发明的前体药物。本发明化合物的药学可接受的盐，其中结构中存在碱性或酸性基团，也包括在本发明范围内。术语“药学可接受的盐”是指本发明化合物的无毒盐，其一般通过游离碱与合适有机或无机酸反应、或通过酸与合适有机或无机碱反应来制备。代表性的盐包括下面的盐：乙酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，碳酸氢盐，硫酸氢盐，酒石酸氢盐，硼酸盐，溴化物，乙二胺四乙酸钙，右旋樟脑磺酸盐，碳酸盐，氯化物，克拉维酸盐，柠檬酸盐，二盐酸盐，乙二胺四乙酸盐，乙二磺酸盐，丙酸酯十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐(esylate)，富马酸盐，葡庚糖酸盐，葡糖酸盐，谷氨酸盐，乙醇酰基对氨基苯基磺酸盐，己基间苯二酚盐，hydrabamine，氢溴酸盐，氢氯酸盐，羟基萘甲酸盐，碘化物，羟乙基磺酸盐，乳酸盐，乳糖酸盐，月桂酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，扁桃酸盐，甲磺酸盐，甲基溴，甲基硝酸盐，甲基硫酸盐，单马来酸钾，粘液酸盐，萘磺酸盐，硝酸盐，N-甲基葡糖胺，草酸盐，双羟基萘酸盐(双羟基萘酸盐)，棕榈酸盐，泛酸盐，磷酸盐/磷酸氢盐，多聚半乳糖醛酸盐，钾，水杨酸盐，钠，硬脂酸盐，碱式乙酸盐，琥珀酸盐，丹宁酸盐，酒石酸盐，8-氯茶碱盐，甲苯磺酸盐，三乙基碘(triethiodide)，三甲基铵和戊酸盐。当存在酸性取代基例

如-COOH 时, 可以形成用作剂型的铵、吗啉鎓、钠、钾、钡、钙盐等等。当存在碱性基团, 例如氨基或碱性杂芳基如吡啶基时, 可以形成酸式盐, 例如盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 三氟乙酸盐, 三氯乙酸盐, 乙酸盐, 草酸盐(oxlate), 马来酸盐, 丙酮酸盐, 丙二酸盐, 琥珀酸盐, 柠檬酸盐, 酒石酸盐, 富马酸盐, 扁桃酸盐, 苯甲酸盐, 肉桂酸盐, 甲磺酸盐, 乙磺酸盐, 苦味酸盐等等, 并且包括与列于 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2(1977)p. 1-19 中的药学可接受的盐有关的酸。

不是药学可接受的其它盐, 可以用于制备本发明化合物, 并且这些形成了本发明的其他方面。

此外, 一些本发明的化合物可以与水或常见有机溶剂形成溶剂化物。这种溶剂化物也包含在本发明范围内。

由此, 在进一步的实施方案中, 提供了药物组合物, 其包括本发明的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物或前体药物和一或多种药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

本发明化合物优先于一或多种其它 PTPases 而选择性的作为一种 PTPase 的抑制剂, 因此在治疗优先于其它 PTPase 的一或多种 PTPase 介导的疾病中具有优势。

在进一步方面, 本发明提供了包括对人施用式(I)化合物的方法。在一个实施方案中, 本发明包括 PTPases 的抑制方法。由此, 本发明的实施方案提供了至少部分由 PTPase 酶介导的疾病状态的治疗方法, 该方法包括对需要的患者施用本发明的化合物。在备选实施方案中, 使用本发明方法所治疗的疾病包括急性和 / 或慢性炎症, I 型糖尿病, II 型糖尿病, 免疫机能障碍, AIDS, 自身免疫疾病, 葡萄糖耐受不良, 癌症, 阿耳茨海默氏阿耳茨海默氏病, 牛皮癣, 变态反应性疾病, 移

植物抗宿主疾病，传染性疾病，涉及生长激素合成调节的疾病，或至少部分涉及影响生长激素产生的生长因子和 /或细胞因子的合成调节的疾病。在一实施方案中，可以施用药理学有效量。在另一个实施方案中，可以施用治疗有效量。在另一个实施方案中，使用至少一种式(I)的化合物，既可以单独使用也可以与一或多种已知的治疗剂结合使用。在进一步的实施方案中，本发明提供了预防和 /或治疗 PTPase 介导的人类疾病的方法，治疗包括减轻由那些病症引起的一或多种症状，直至彻底治愈那些特定病症，或预防病症的发作，该方法包括对需要的人施用治疗有效量的式(I)化合物。

在该方法中，可影响有效量的因素包括但不限于患者的身材和重量，治疗剂的生物降解性，治疗剂的活性，以及其生物有效率。本文中使用的短语“需要的患者”包括哺乳动物患者，例如人类，所述患者患有一或多种上述疾病或疾病状态或处于这种疾病状态的危险之中。相应地，在本发明的治疗方法的上下文中，该方法也由预防性治疗、或在开始诊断这种疾病或疾病状态之前治疗哺乳动物患者的方法构成。

下面非详尽地列举了助剂和其他治疗剂，其可与本发明 PTPase 抑制剂组合使用：

抗癌剂的药理学分类：

1. 烷基化剂：环磷酰胺，亚硝基脲，卡波铂，顺铂，甲基苄肼
2. 抗生素：争光霉素，道诺红菌素，亚德利亚霉素
3. 代谢拮抗剂：氨甲喋呤，阿糖胞苷，氟尿嘧啶
4. 植物生物碱：长春花碱，长春花新碱，依托泊苷，太平洋紫杉醇，
5. 激素：三苯氧胺，奥曲肽乙酸盐，非那雄胺，氟他胺
6. 生物反应修饰剂：干扰素，白介素

治疗类风湿性关节炎(炎症)的药理学分类

1. 镇痛药：阿斯匹林
2. NSAIDs(非甾族抗炎药剂)：布洛芬，萘普生，双氯芬酸
3. DMARDs(改善病情抗风湿药剂)：氨甲喋呤，黄金制剂(gold preparation)，羟氯奎，柳氮磺胺吡啶
4. 生物反应修饰剂，DMARDs：依那西普，因福利美，糖皮质激素

糖尿病治疗的药理学分类

1. 磺酰脲类：甲苯磺丁脲，甲磺吡啶脲，优降糖，格列甲脲
2. 双胍：二甲双胍
3. 其它口服试剂：阿卡波糖，PPAR 激动剂例如曲格列酮，DPP-IV 抑制剂，葡糖激酶活化剂
4. 胰岛素，胰岛素模拟物，胰岛素促泌剂，胰岛素敏化剂
5. GLP-1，GLP-1 模拟物

治疗阿耳茨海默氏病的药理学分类

1. 胆碱酯酶抑制剂：他克林，多奈哌齐
2. 抗精神病药：氟哌丁苯，硫利达嗪
3. 抗抑郁药：去郁敏，氟西汀，曲唑酮，帕罗西汀
4. 抗惊厥剂：酰胺咪嗪，丙戊酸

治疗血脂质过多的药理学分类

1. HMG CoA 还原酶抑制剂：莫维诺林
2. 消胆胺
3. 贝特类

在进一步实施方案中，本发明提供了治疗至少部分由 PTPase 酶介导的疾病(iPTPase 介导的疾病)的方法，该方法包括对需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物与治疗剂的组合。组合治疗剂的例子可以包括但不限于烷基化剂，代谢拮抗剂，植物生物碱，抗生素，激素，

生物反应修饰剂，镇痛药，NSAIDs，DMARDs，糖皮质激素，磺酰脲类，双胍，阿卡波糖，PPAR 激动剂，DPP-IV 抑制剂，GK 活化剂，胰岛素，胰岛素模拟物，胰岛素促泌剂，胰岛素敏化剂，GLP-1，GLP-1 模拟物，胆碱酯酶抑制剂，抗精神病药，抗抑郁药，抗惊厥剂，HMG CoA 还原酶抑制剂，消胆胺，或贝特类。

一般而言，式(I)化合物可以以约 0.003 至 500mg/kg 受治患者体重的日剂量水平施用。在一实施方案中，式(I)化合物可以以约 0.003 和 200mg/kg 体重之间的日剂量水平施用。在一实施方案中，式(I)化合物可以以约 0.1 至 100mg/kg 体重之间的日剂量水平施用。可与载体材料结合以制备单一剂型的活性成分的量，可以根据所治疗的宿主和具体的给药方式加以改变。例如，为人类口服设计的制剂可以含有 1 毫克至 2 克式(I)化合物与合适和方便量的载体材料，载体材料可占全部组合物的约百分之 5 至百分之 95。剂量单位形式(dosage unit forms)一般可以含有约 5 mg 至约 500mg 之间的活性成分。基于所治疗患者的具体临床状况，临床医师可以使剂量有区别。由此，很清楚，对于任一具体患者的具体剂量水平取决于各种因素，包括所采用的具体化合物的活性、年龄、体重、常规健康状态、性别、饮食、给药的时间、给药途径、排泄速率、药物组合、和所进行治疗的具体疾病的严重程度。

实施例

在本发明的方法中所使用的一般操作描述如下。

通用实验

使用梯度洗脱、在配备有 2487 双波长检测器和 Leap Technologies HTS PAL 自动进样器的 Waters 600 控制器上、使用 YMC Combiscreen ODS-A 50×4.6 mm 柱，得到 LC-MS 数据。从 25% B(97.5%乙腈，2.5%水，0.05% TFA)和 75% A(97.5%水，2.5%乙腈，0.05% TFA)至 100% B，运行三分钟梯度。使用的质谱仪是 Micromass ZMD 仪器。以正模式得到所有数据，除非另作说明。在 Varian 400 MHz 分光计上得到 ¹H NMR

数据。

通用操作 A：咪唑形成

向羧酸(1 当量)和芳族酰基溴(2 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)混合物中加入 DIEA(3 当量)。在氮气氛围中，将反应混合物在室温下搅拌 6 至 8 小时。然后，将其倾倒入水中，用 10%柠檬酸酸化，并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。溶剂蒸发后，用 EtOAc-己烷将淡褐色的残余物重结晶，干燥并直接在下一步中使用。

将上面得到的中间体溶于冰醋酸(0.1-0.5 M)中，并且加入乙酸铵(20 当量)。然后在氮气氛围中，将混合物在 120℃下加热 8 至 10 小时。完成后，将其倾倒入水中，用饱和碳酸氢钠中和，并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂后，通过快速柱色谱纯化残余物，得到所需要的产物。

通用操作 B：硼酸偶合

向溴化合物(1 当量)的甲苯与乙醇(0.1-0.5 M) 2:1 混合物溶液中加入合适的硼酸(1.2 当量)和催化量的四(三苯基膦)钯(0)(0.05 当量)，而后加入 2 M 碳酸钠水溶液(30 当量)。在氮气氛围中，将反应混合物在 90℃下搅拌 6 小时。冷却后，将反应混合物用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂后，通过快速柱色谱纯化残余物，得到所需要的化合物。

通用操作 C：去烷基化

在 -20℃，向烷基酚醚(1 当量)的无水 DCM(0.1-0.5M)溶液中逐滴加入 BBr_3 (2 当量，在无水 DCM 中的溶液)。用 30 分钟将溶液升温至室温，并用冰水淬灭反应混合物。然后将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 进一步提取水层，然后将有机层合并，用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，将残余物进行硅胶色谱纯化，得到最终产物。

通用操作 D：双键的氢化

向 1 当量所需烯烃的乙酸乙酯悬浮液(0.1-0.5 M)中加入催化量的氧化铂(IV)(湿润)。脱气后，引入氮气，并再次脱气，通过氢气球引入氢气。将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物通过硅藻土过滤，用乙酸乙酯洗涤硅藻土滤饼三次，合并滤液。然后真空除去溶剂，将残余物通过硅胶色谱纯化，得到所需要的化合物。

通用操作 E：咪唑氮或酚氧的烷基化

向咪唑或苯酚(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5M)溶液中加入烷基或芳基卤(2 当量)，而后加入新研磨的 K_2CO_3 (4 当量)。将反应混合物在 100℃及氮气氛围下加热 2 小时。然后将混合物用水/ EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 进一步提取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，将残余物通过硅胶色谱纯化，得到最终产物。

通用操作 F：酯的水解

将酯(1 当量)悬浮在 MeOH:THF:H₂O(1:1:1; 0.1-0.2 M)的混合物中。加入 LiOH(10-15 当量)，并将混合物在 40℃下搅拌 3 小时。用 10%柠檬酸溶液酸化该溶液，并用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取物，用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空除去溶剂。将残余物用硅胶色谱纯化，得到最终化合物。

通用操作 G：羧酸和胺的偶合

向羧酸(1.1 当量)的 DMF(0.1-0.5 M)溶液中加入 HBTU(1.1 当量)，而后加入 DIEA(1.2 当量)和合适保护的胺(1 当量)。然后将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，用 10%柠檬酸酸化，分离各层。将合并的有机层用水、饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，并过滤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化，得到酰胺衍生物。

通用操作 H：Sonogashira 偶合

向芳基溴或芳基碘(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5M)溶液中加入合适的末端炔(1.2 当量)，而后加入四(三苯基膦)钯(0)(0.05 当量)、CuI(0.1 当量)和 DIEA(2 当量)。然后在氮气氛围中，将反应混合物在 120℃下加热 6-8 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，用 10%柠檬酸酸化，分离各层。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，过滤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化，得到乙炔衍生物。

通用操作 I：使用芳基氟形成二芳基醚

向苯酚化合物(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)溶液中加入合适的活化芳基氟(1.5 当量)，而后加入 Cs₂CO₃(3 当量)。然后将反应混合物 120℃及氮气氛围下加热 2 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 反萃取水层，将有机层合并，用水和盐水洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到二芳基醚衍生物。

通用操作 J：乌尔曼(Ullmann)二芳基醚偶合

向苯酚化合物(1 当量)的无水 NMP(0.1-0.5M)溶液中加入合适的芳基溴或芳基碘(1.5 当量)，而后加入 CuCl(0.2 当量)、2,2,6,6-四甲基-3,5-庚烷二酮(0.2 当量)和 Cs₂CO₃(3 当量)。然后在氮气氛围中，将反应混合物在 120℃下加热 6 至 8 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 反萃取水层，将有机层合并，用水和盐水洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到二芳基醚衍生物。

通用操作 K：芳基硝基的还原

向芳基硝基化合物(1 当量)的 HOAc(0.1-0.5 M)悬浮液中加入铁粉(-325 目，4 当量)，然后在氮气氛围中、在 120℃加热该混合物 3 至 4 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，并将残留铁粉过滤，用 EtOAc 洗涤。将合并的有机层用水、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。然

后用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到苯胺衍生物。

通用操作 L：苯胺与磺酰氯或磺酸酐的偶合

在 0°C ，向苯胺化合物(1 当量)的无水 DCM(0.1-0.5 M)悬浮液中加入 DIEA(1.2 当量)，而后加入合适的磺酰氯或磺酸酐(1.1 当量，在无水 DCM 中稀释)。然后使反应混合物升温，并在氮气氛围中、在室温下搅拌 3 至 4 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 反萃取水层，将有机层合并，用 10%柠檬酸、水和盐水洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到磺酰胺衍生物。

通用操作 M：四唑的形成

向苯酚化合物(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)溶液中加入合适的溴烷基腈(2 当量)，而后加入新研磨的 K_2CO_3 (4 当量)。将反应混合物在 100°C 及氮气氛围下加热 2 小时。然后将混合物用水/ EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，将残余物通过硅胶色谱纯化，得到腈中间体。

将上面得到的腈中间体(1 当量)溶于无水 DMF(0.1-0.5 M)中，并加入叠氮化钠(10 当量)和氯化铵(10 当量)。在氮气氛围中，将反应混合物在 120°C 下加热 8 至 10 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，将残余物通过硅胶色谱纯化，得到最终产物。

通用操作 N：咪唑氮的保护

将 1 当量的咪唑悬浮在无水 THF(0.1-0.5 M)中，向其中加入 1.4 当量的 TEA 和 1.5 当量的二碳酸二叔丁酯。将混合物搅拌 2 小时，用水稀释，并分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，然后将有机层合并，用盐水洗涤，用硫酸钠干燥有机层。真空除去溶剂，将粗产品通过硅

胶快速色谱纯化，得到最终产物。

通用操作 O：除去氨基甲酸叔丁酯基团

将保护的化合物在 4N HCl /二噁烷中搅拌 1 小时。除去溶剂，用醚研磨产物若干次，得到所需要的化合物。

通用操作 P：烷基化

向咪唑或苯酚(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5M)溶液中加入 1-2 当量氢化钠，所述氢化钠为固体或 DMF 或 THF 中的悬浮液形式。将混合物在室温下搅拌 20 分钟，加入烷基或芳基卤(1-3 当量)的 DMF 或 THF 溶液。继续搅拌 1 小时，然后用水/ EtOAc 稀释混合物，用 10%柠檬酸水溶液中和。将有机层用盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化，得到最终产物。

通用操作 Q：苯并咪唑的形成

向醛(1 当量)的乙醇(0.1-0.5 M)溶液中加入 1.5 当量的苯二胺。将混合物密封在带有搅拌棒的厚壁玻璃管中，并在 100℃ 搅拌 2 小时，过夜。然后将混合物蒸发，并接纳在水/ EtOAc 中，分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将合并的有机萃取物用盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸发。将残余物用硅胶色谱纯化，得到产物。

通用操作 R：芳基硝基的催化还原

向芳基硝基化合物(1 当量)的甲醇(0.1-0.5 M)溶液中加入 0.1 当量的 10% Pd/ C 催化剂。用 H₂ 冲洗烧瓶，并在 H₂ 压力(气球)下、在室温下搅拌过夜。然后在硅藻土垫片上过滤混合物，蒸发，通过硅胶柱色谱纯化残余物，形成所需要的产物。

通用操作 S：甲硅烷基的脱保护

向 O-或 N-甲硅烷基化合物(1 当量)的 THF(0.1-0.5 M)溶液中加入 5 当量氟化四丁铵的 THF 溶液。将混合物在 65℃ 搅拌 1-3 小时，然后蒸

发至少量体积，并接纳在水/ EtOAc 中。分离各层，将水层用 EtOAc 进一步萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发。将残余物用硅胶柱色谱纯化，得到所需要的产物。

通用操作 T：三甲基甲硅烷基的选择性脱保护

在氮气氛围中，向三甲基甲硅烷基化合物(1 当量)的无水甲醇(0.1-0.5 M)溶液中加入 10 当量无水 K_2CO_3 。将混合物在氮气氛围中、在室温下搅拌 3 小时，然后用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将合并的有机层用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发。将残余物用硅胶柱色谱纯化，形成所需要的产物。

通用操作 U：还原胺化

向胺(1 当量)的 1,2-二氯乙烷(0.1-0.5 M)溶液中加入醛(1.2 当量)和催化量的乙酸。将混合物在室温下、在氮气氛围中搅拌 30 分钟，然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(3 当量)，并在室温下搅拌该混合物 12-16 小时。然后将混合物用水/ EtOAc 稀释，并分离各层。进一步用 EtOAc 萃取水层，将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发。将残余物用硅胶柱色谱纯化，形成所需要的产物。

通用操作 V：双键的饱和

向含有双键的化合物(1 当量)的 HOAc(0.1-0.5 M)悬浮液中加入铁粉(-325 目，10-20 当量)，并在 120℃ 搅拌和加热该混合物 18-24 小时。然后用水/ EtOAc 稀释混合物，过滤除去过量铁粉，然后分离各层，用 EtOAc 再次洗涤水层。将合并的有机萃取物用水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥。真空蒸发后，将残余物用硅胶柱色谱纯化，形成所需要的产物。

通用操作 W：Evans 偶合

向苯酚化合物(1 当量)的无水 DCM(0.1-0.5M)溶液中加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1 当量)、芳基硼酸(3 当量)和粉末状的 4 A 分子筛，而后加

入 DIEA(5 当量)。然后在室温下、在环境大气压下搅拌该带色的多相反应混合物 18 小时至 2 天。完成后，将得到的浆液用硅藻土过滤，用 DCM 洗涤。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化，得到二芳基醚衍生物。

通用操作 X：苣型亚甲基碳的氧化

向苣型化合物(1 当量)的乙酸(0.1-0.5 M)溶液中加入二氧化硒(10 当量)。然后在回流下、在环境大气压下搅拌该带色的多相反应混合物 2 至 3 天。完成后，将得到的浆液用硅藻土过滤，用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机层用水和盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤。浓缩滤液，通过硅胶色谱纯化，得到酮基衍生物。

通用操作 Y：磺胺乙内酰脲衍生物的制备

操作 Y1：芳基硝基的还原

向芳基硝基化合物(1 当量)的 HOAc(0.1-0.5 M)悬浮液中加入铁粉(-325 目，8 当量)，然后在 80℃、在氮气氛围中加热该混合物 5-10 分钟。然后将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，并将残留铁粉过滤，用 EtOAc 洗涤。将合并的有机层用水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到苯胺衍生物。

操作 Y2：苯胺的烷基化

在室温下，向苯胺化合物(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)悬浮液中加入 1.2 当量的 α -溴酯，而后加入 2.5 当量的 DIEA。然后在氮气氛围中，将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。或者在室温下，向苯胺化合物(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)悬浮液中加入 2 当量的 α -溴酯，而后加入 5 当量的无水碳酸铯。然后在氮气氛围中，将反应混合物在 120℃下搅拌 18 小时。然后将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 重复萃取水层，将有机层合并，用水和盐水洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到 α -苯胺基酯衍生物。

操作 Y3：磺胺乙内酰脲的形成

步骤 1：在 0℃，向氯磺酰异氰酸酯(1.5 当量)的无水 1,2-二氯乙烷(0.1-0.5 M)溶液中加入 1.5 当量叔丁醇的无水 1,2-二氯乙烷(0.5 M)溶液。使混合物升温至室温，同时搅拌，然后再次冷却至 0℃。将得自通用操作 Y2 的苯胺基酯(1.0 当量)的 1,2-二氯乙烷(0.3-0.5 M)悬浮液和 2.5 当量 DIEA 冷却至 0℃，逐滴加入氯磺酰异氰酸酯-叔丁醇混合物，同时搅拌。将混合物在室温下搅拌 1 小时，然后用水/CH₂Cl₂ 稀释，分离各层。将有机层合并，用水和盐水洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到苯胺 N-Boc 磺酰脲衍生物。

步骤 2：将 Boc 保护的化合物在二氯甲烷/三氟乙酸中搅拌 30 分钟。除去溶剂，用醚研磨残余物若干次，得到脱保护的化合物。

步骤 3：向脱保护的苯胺 N-磺酰化合物的乙醇(0.1-0.5 M)悬浮液中加入 5.0 当量的 2M NaOH 水溶液。将混合物在室温下搅拌 5-7 分钟，然后用 2%柠檬酸/EtOAc 稀释，分离各层。将有机层用水和盐水洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥有机层，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到磺胺乙内酰脲产物。

通用操作 Z：磺胺乙内酰脲的烷基化

在 0℃，向磺胺乙内酰脲化合物(1 当量)的无水 DMF(0.1-0.5 M)悬浮液中加入 1.5 当量的 NaH，而后加入 1.5 当量的 MeI。然后在 0℃、在氮气氛围中搅拌反应混合物 0.5 小时。完成后，将其用水/EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 反萃取水层，将有机层合并，用水和盐水洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到 N-甲基化的磺胺乙内酰脲衍生物。

通用操作 AA：N-酰基-烷烃磺酰胺的制备

向酸(1 当量)的无水 THF(0.1-0.5 M)溶液中加入 CDI(3 当量)。将

反应混合物在室温下搅拌 10-12 小时，以将酸完全转化为混合酸酐 (anhydride)。将 DBU(1.5 当量)与合适的磺酰胺(1.5 当量)在无水 THF(0.1 M)中的混合物加入到反应混合物中，并回流 6-8 小时。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 萃取水层，将有机层合并，用水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相，过滤，浓缩滤液并通过硅胶色谱纯化，得到酰基磺酰胺衍生物。

通用操作 AB：C-磺胺乙内酰脲衍生物的制备

向芳基醛的乙醇(0.1-0.5 M)悬浮液中加入氰化钠(20 当量)和磺酰胺(10 当量)。在氮气氛围中，将混合物回流加热 18 小时。然后将混合物用 NaHCO_3 水溶液/ EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 洗涤水层，并用水和盐水洗涤合并的有机层，然后用 Na_2SO_4 干燥，浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化，得到亚氨基磺胺乙内酰脲衍生物。

向亚氨基磺胺乙内酰脲的乙醇(0.1-0.5 M)悬浮液中加入浓 HCl(100 当量)。将混合物回流加热 12-18 小时，然后用 NaHCO_3 水溶液/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 洗涤水层，并用水和盐水洗涤合并的有机层，然后用 Na_2SO_4 干燥，浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化，得到 α -N-磺酰胺乙酯。

向 α -N-磺酰胺乙酯的无水甲醇(0.1-0.5 M)悬浮液中加入处于甲醇中的甲醇钠(5 当量)。在氮气存在下、在室温下搅拌混合物 15 分钟。然后将混合物用 2%柠檬酸和 EtOAc 稀释，并分离各层。用 EtOAc 洗涤水层，并用水和盐水洗涤合并的有机层，然后用 Na_2SO_4 干燥，浓缩。将残余物用硅胶柱色谱纯化，得到磺胺乙内酰脲产物。

实施例 1

如通用操作 E 所述，将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(3.45 克，10 mmol)用溴乙酸甲酯处理，而后如通用操作 F 所述进行酯水解，得到{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-

乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸(2.26 克, 56%产率)。

LCMS: m/z 403($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 3.82(s, 3H), 4.97(s, 2H), 6.88(d, 1H), 6.95(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.51(d, 2H), 7.52(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.66(d, 1H), 7.93(s, 1H)ppm.

实施例 2

如通用操作 E 所述, 将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-苄-9-亚基甲基-1H-咪唑(389mg, 1 mmol)用溴乙酸甲酯处理, 而后如通用操作 F 所述进行酯水解, 得到[4-(2,4-二氯-苯基)-2-苄-9-亚基甲基-咪唑-1-基]-乙酸(260mg, 58%产率)。

LCMS: m/z 447($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 5.02(s, 2H), 7.25(m, 1H), 7.37-7.51(m, 5H), 7.57(dd, 1H), 7.73(d, 1H), 7.77-7.82(m, 3H), 7.93(d, 1H), 8.08(s, 1H)ppm.

实施例 3

如通用操作 E 所述, 将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-苄-9-亚基甲基-1H-咪唑(39mg, 0.1 mmol)用 1-溴丁酸甲酯处理, 而后如通用操作 F 所述进行酯水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-苄-9-亚基甲基-咪唑-1-基]-丁酸(23 mg, 48%产率)。

LCMS: m/z 475($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 2.14(m, 2H), 2.40(t, 2H), 4.32(t, 2H), 7.26(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.39(t, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.53(s, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.75(t, 2H), 7.97(s, 1H), 8.02(d, 1H), 8.12(d, 1H), 8.83(d, 1H)ppm.

实施例 4

如通用操作 E 所述, 将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(421mg, 1 mmol)用溴乙酸甲酯处理, 而后如通用操作 F 所述进行酯水解, 得到{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸(268mg, 56%产率)。

LCMS: m/z 479($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 3.82(s,

3H), 4.95(s, 2H), 7.03(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.58-7.61(m, 3H), 7.68-7.70(m, 6H), 7.73(d, 1H), 7.90(s, 1H)ppm.

实施例 5

如通用操作 C 所述, 将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(42mg, 0.1 mmol)脱甲基, 并且如通用操作 E 所述, 将得到的中间体用 2 当量的 4-溴丁酸甲酯处理, 而后如通用操作 F 所述进行酯水解, 得到 4-[2-{2-[4'-(3-羧基-丙氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-丁酸(16mg, 27%产率)。

LCMS: m/z 579(M+H)⁺.

实施例 6

如通用操作 E 所述, 将 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(42mg, 0.1 mmol)用 1-溴丁酸甲酯处理, 而后如通用操作 F 所述进行酯水解, 形成 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-丁酸(27 mg, 53%产率)。

LCMS: m/z 507(M+H)⁺.

实施例 7

按照通用操作 F, 将{4-联苯-4-基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸甲基酯(212mg, 0.5 mmol)水解, 得到{4-联苯-4-基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸(212mg, 80%)。

LCMS: m/z 411(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.78(s, 3H), 5.17(s, 2H), 6.95-6.93(m, 2H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.55-7.53(m, 2H), 7.71-7.64(m, 6H), 7.90-7.88(m, 2H)ppm.

实施例 8

使用反-3-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)和 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1mmol)按通用操作 A 进行处理, 并按照通用操作 B 将得到的 2-[2-(3-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(394mg, 1mmol)

与 4-羟基苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 按照通用操作 E, 用 4-溴丁酸甲酯(362mg, 2 mmol)将得到的 3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(407mg, 1mmol)二-烷基化, 从而制得 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-甲氧羰基-丙氧基)-联苯-3-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-丁酸甲基酯(421mg, 69%)。

LCMS: m/z 607(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 2.18(m, 2H), 2.42(t, 3H), 2.56(t, 3H), 3.66(s, 3H), 3.70(s, 3H), 4.06(q, 2H), 4.20(q, 2H), 6.96(d, 2H), 7.07(d, 2H), 7.31(d, 1H), 7.33-7.42(m, 2H), 7.44-7.52(m, 2H), 7.56(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.77(d, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 9

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-甲氧羰基-丙氧基)-联苯-3-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-丁酸甲酯(304mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4'-(3-羧基-丙氧基)-联苯-3-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-丁酸(212mg, 73%)。

LCMS: m/z 579(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.96(m, 2H), 2.28(t, 3H), 2.42(t, 3H), 4.03(q, 2H), 4.25(q, 2H), 7.03(d, 2H), 7.40-7.55(m 4H), 7.61-7.65(m, 4H), 7.67-7.69(m, 2H), 7.94(d, 1H), 8.26(d, 1H)ppm.

实施例 10

使用反-3-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)和 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)按照通用操作 A 进行处理, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(3-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(394mg, 1 mmol)用溴乙酸甲酯(153mg, 1 mmol)烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 2-[2-(3-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯(466mg, 1mmol)与 4-羟基苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 并按照通用操作 E 将得到的 4{-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-3-基)-咪唑-1-基]乙酸甲基酯(479mg, 1mmol)用 4-溴甲基丁酸酯(181mg, 1

mmol)烷基化,从而制得 4-(3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基羰基甲基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-丁酸甲基酯(379mg, 65%)。

LCMS: m/z 579(M+H)⁺.

实施例 11

按照通用操作 F, 将 4-(3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基羰基甲基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-丁酸甲基酯(290mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-(3'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-甲氧基羰基甲基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-丁酸(382mg, 69%)。

LCMS: m/z 551(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.98(m, 2H), 2.42(t, 2H), 4.03(t, 2H), 5.17(d, 2H), 7.03(d, 1H), 7.30(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.38-7.49(m, 2H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.55-7.71(m, 4H), 7.94(d, 1H), 7.97(d, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 12

使用反-3-(6-甲氧基萘-2-基)丙烯酸(Rwerechem-BKHW-0217)(228mg, 1mmol)和 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)按通用操作 A 处理, 并按照通用操作 E 将得到的 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(6-甲氧基-萘-2-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(197mg, 0.5 mmol)用溴乙酸甲酯(77mg, 0.5 mmol)烷基化。将得到的 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(6-甲氧基-萘-2-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸甲基酯(233mg, 0.5 mmol)如通用操作 C 所述去烷基化, 并按照通用操作 E 将得到的 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(6-羟基-萘-2-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸甲基酯(227mg, 0.5 mmol)用苄基溴(171mg, 1 mmol)烷基化, 从而制得 2-[2-(6-苄氧基萘-2-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯(139mg, 51%)。

LCMS: m/z 543(M+H)⁺.

实施例 13

按照通用操作 F, 将 2-[2-(6-苄氧基萘-2-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二

氯-苯基)-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯(135mg, 0.25 mmol)水解, 得到 2-[2-(6-苄氧基萘-2-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-乙酸甲酯(75mg, 57%)。

LCMS: m/z 529(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.17(s, 2H), 5.23(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.32-7.37(m, 2H), 7.40-7.48(m, 2H), 7.51-7.55(m, 2H), 7.68(d, 1H), 7.80-7.95(m, 3H), 7.98(s, 1H), 8.04(s, 1H), 8.20(d, 1H), 8.31(d, 1H)ppm

实施例 14

使用反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)和 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)按通用操作 A 进行处理, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(394mg, 1 mmol)用溴乙酸甲酯(153mg, 1 mmol)烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯(466mg, 1mmol)与 4-乙氧基苯基硼酸(165mg, 1 mmol)偶合, 并按照通用操作 F 将得到的 4-{-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-3-基)-咪唑-1-基]乙酸甲基酯(479mg, 1mmol)水解, 按照通用操作 G 将得到的 {4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酸(247mg, 0.5 mmol)与 4-(氨甲基)-苯甲酸甲基酯(83mg, 0.5 mmol)偶合, 从而制得 4-[(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酰氨基)-甲基]-苯甲酸甲基酯(179mg, 55%)。

LCMS: 640(M+H)⁺

实施例 15

按照通用操作 F, 将 4-[(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酰氨基)-甲基]-苯甲酸甲基酯(160mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-[(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-乙酰氨基)-甲基]-苯甲酸(99mg, 63%)。

LCMS: 626(M+H)⁺

实施例 16

按照通用操作 B, 用 6-氟-2-甲氧基苯基硼酸处理 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(300mg, 0.55 mmol), 而后按照通用操作 F 进行酯水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(6'-氟-2'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(197mg, 62%产率)。

LCMS: m/z 573(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.74(s, 3H), 5.62(s, 2H), 7.08-7.20(m, 3H), 7.30-7.37(m, 3H), 7.48-7.53(m, 3H), 7.56(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.69(d, 2H), 7.93(d, 2H), 8.10(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 17

按照通用操作 B, 用 3-氰基苯基硼酸处理 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(300mg, 0.55 mmol), 而后按照通用操作 F 进行酯水解, 得到 4-[2-[2-(3'-氰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(53mg, 17%产率)。

LCMS: m/z 550(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.64(s, 2H), 7.33-7.41(m, 3H), 7.50(dd, 1H), 7.58(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.67(d, 1H), 7.75-7.79(m, 4H), 7.82(d, 1H), 7.93(d, 2H), 8.06(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 18

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴苯基乙酸(2.15 克, 10 mmol), 得到中间体 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑, 然后将其按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯进行处理, 得到 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.96 克, 37%总收率)。

LCMS: m/z 531(M+H)⁺

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和 4-(三氟甲基)苯硼酸(46mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(41mg, 34%产率)。

LCMS: m/z 595($M+H$)⁺.

实施例 19

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(36mg, 0.06 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(32mg, 91%产率)。

LCMS: m/z 581($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.10(s, 2H), 5.34(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.48(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.18(d, 1H)ppm.

实施例 20

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和 3-(三氟甲基)苯硼酸(46mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(37mg, 31%产率)。

LCMS: m/z 595($M+H$)⁺.

实施例 21

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(30mg, 0.05 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(26mg, 89%产率)。

LCMS: m/z 581($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.12(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.14(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.57(d,

2H), 7.60(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.95(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 22

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和 4-(三氟甲氧基)苯硼酸(50mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(93mg, 78%产率)。

LCMS: m/z 611(M+H)⁺.

实施例 23

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(61mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(54mg, 90%产率)。

LCMS: m/z 597(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.11(s, 2H), 5.34(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.48(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 24

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和 3-(三氟甲氧基)苯硼酸(50mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(88mg, 72%产率)。

LCMS: m/z 611(M+H)⁺.

实施例 25

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(61mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备

4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(50mg, 83%产率)。

LCMS: m/z 597(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.14(s, 2H), 5.37(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.57(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 26

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和(3-甲基磺酰基苯基)硼酸(48mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(68mg, 56%产率)。

LCMS: m/z 605(M+H)⁺.

实施例 27

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(61mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(51mg, 86%产率)。

LCMS: m/z 591(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 4.14(s, 2H), 5.37(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.57(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 28

使用 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol)和(4-甲基磺酰基苯基)硼酸(48mg, 0.24 mmol), 按照通用操作 B 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(74mg, 61%产率)。

LCMS: m/z 605(M+H)⁺.

实施例 29

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(61mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(53mg, 89%产率)。

LCMS: m/z 591(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.26(s, 3H), 4.13(s, 2H), 5.36(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.57(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 30

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-苯甲酸(502mg, 2 mmol), 得到{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-苄基}-氨基甲酸叔丁基酯, 然后使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 将其按照通用操作 E 所述处理, 得到 4-[2-[4-(叔丁氧羰基氨基-甲基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯, 然后将其用氯化氢的乙醚溶液处理, 而后按照通用操作 G 与 4-甲基磺酰基苯乙酸偶合, 得到标题化合物 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-{2-(4-甲磺酰基-苄基)-乙酰氨基]-甲基}-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(239mg, 18%总收率)。

LCMS: m/z 662(M+H)⁺.

实施例 31

使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-{2-(4-甲磺酰基-苄基)-乙酰氨基]-甲基}-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(133mg, 0.2 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-{2-(4-甲磺酰基-苄基)-乙酰氨基]-甲基}-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(92mg, 71%产率)。

LCMS: m/z 648(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.16(s, 3H), 3.51(s, 2H), 4.25(d, 2H), 5.38(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d,

2H), 7.46-7.58(m, 3H), 7.60(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 32

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氟苯甲酰甲基溴处理反-4-溴肉桂酸(2.27 克, 10 mmol), 得到中间体 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑, 然后将其按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理, 得到 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(1.68 克, 33%总收率)。

LCMS: m/z 510(M+H)⁺

使用 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(255mg, 0.5 mmol)和 4-乙氧苯基硼酸(100mg, 0.6 mmol)按通用操作 B 进行处理, 而后按照通用操作 F 进行酯-水解, 制得 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(150mg, 56%总收率)。

LCMS: m/z 537(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.34(t, 3H), 4.06(q, 2H), 5.63(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 33

按照通用操作 V, 使用 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(27mg, 0.05 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(18mg, 67%产率)。

LCMS: m/z 539(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.32(t, 3H), 2.86(m, 2H), 2.96(m, 2H), 4.03(q, 2H), 5.32(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.39(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 34

按照通用操作 C, 使用 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(107mg, 0.2 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(72mg, 71%总收率)。

LCMS: m/z 509(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.62(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 35

使用 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(51mg, 0.1 mmol)和 1-溴丁烷按通用操作 E 进行处理, 而后按照通用操作 F 进行酯-水解来制备 4-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(28mg, 49%总收率)。

LCMS: m/z 565(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.04(t, 3H), 1.46(m, 2H), 1.90(m, 2H), 4.18(t, 2H), 5.61(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 36

使用 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(255mg, 0.5 mmol)和 3-(三氟甲基)苯硼酸(114mg, 0.6 mmol)按通用操作 B 进行处理, 而后按照通用操作 F 进行酯-水解来制备 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(87mg, 31%总收率)。

LCMS: m/z 561(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.60(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.33(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.47(d,

2H), 7.58(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.18(d, 1H)ppm.

实施例 37

按照通用操作 V, 使用 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(28mg, 0.05 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(21mg, 74%产率)。

LCMS: m/z 563(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.88(m, 2H), 2.97(m, 2H), 5.32(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.39(d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.62(d, 1H), 7.65-7.69(m, 4H), 7.81(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 38

按照通用操作 E, 用 4-溴甲基苯甲酸甲基酯处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-硝基-苯基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(1.98 克, 5.5mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-硝基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(753mg, 27%产率)。按照通用操作 F, 将 30mg(0.059 mmol)的酯水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-硝基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(24mg, 82%产率)。

LCMS: m/z 494(M+H)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 5.53(s, 2H), 7.18(d, 1H), 7.31(d, 2H), 7.38(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.65-7.72(m, 3H), 7.79(s, 1H), 8.06(m, 3H), 8.23(d, 2H)ppm.

实施例 39

按照通用操作 K, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-硝基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(453mg, 0.89 mmol)还原, 得到 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(350mg, 82%产率)。

LCMS: m/z 478(M+H)⁺.

实施例 40

按照通用操作 F, 将 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(17mg, 0.036 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(5.4mg, 33%产率)。

LCMS: m/z 464(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.52(s, 2H), 6.54(d, 2H), 6.90(d, 1H), 7.25-7.34(m, 4H), 7.38(d, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.90(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 41

按照通用操作 L, 用正丁烷磺酰氯处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(69mg, 0.14 mmol), 得到 4-[2-{2-[4-(丁烷-1-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(48mg, 57%产率)。

LCMS: m/z 598(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90(t, 3H), 1.42(m, 2H), 1.80(m, 2H), 3.10(m, 2H), 3.93(s, 3H), 5.34(s, 2H), 6.66(s, 1H), 6.73(d, 1H), 7.17(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.34(dd, 1H), 7.41(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.71(s, 1H), 8.05(d, 2H), 8.26(d, 1H)ppm.

实施例 42

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4-(丁烷-1-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(45mg, 0.075 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4-(丁烷-1-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(30mg, 68%产率)。

LCMS: m/z 584(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.83(t, 3H), 1.35(m, 2H), 1.64(m, 2H), 3.12(m, 2H), 5.60(s, 2H), 6.66(s, 1H), 7.17-7.23(m, 3H), 7.34(d, 2H), 7.46-7.53(m, 2H), 7.62(d, 2H), 7.65(d, 1H), 7.93(d, 2H), 8.09(s, 1H), 8.28(d, 1H), 9.93(br s, 1H), 12.82(br

s, 1H)ppm.

实施例 43

按照通用操作 L, 用 4-正丁基苯磺酰氯处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(71mg, 0.15 mmol), 得到 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(95mg, 93%产率)。

LCMS: m/z 674(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.90(t, 3H), 1.30(m, 2H), 1.57(m, 2H), 2.62(t, 2H), 3.92(s, 3H), 5.31(s, 2H), 6.69(d, 1H), 6.98-7.05(m, 3H), 7.21(m, 4H), 7.28-7.33(m, 3H), 7.42(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.68(m, 3H), 8.03(d, 2H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 44

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(92mg, 0.14 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(82mg, 91%产率)。

LCMS: m/z 660(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.85(t, 3H), 1.26(m, 2H), 1.51(m, 2H), 2.60(t, 2H), 5.57(s, 2H), 7.09(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.33(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.42(d, 1H), 7.48-7.54(m, 3H), 7.64(d, 1H), 7.69(d, 2H)7.92(d, 2H), 8.07(s, 1H), 8.25(d, 1H), 10.40(s, 1H), 12.94(br s, 1H)ppm.

实施例 45

按照通用操作 U, 用 4-正丁基苯甲醛处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(70mg, 0.15 mmol), 得到 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(59mg, 63%产率)。

LCMS: m/z 624(M+H)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.92(t, 3H),

1.35(m, 2H), 1.58(m, 2H), 2.60(t, 2H), 3.90(s, 3H), 4.29(s, 2H), 5.28(s, 2H), 6.54-6.60(m, 3H), 7.15(d, 2H), 7.20-7.30(m, 6H), 7.32(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.65(s, 1H), 8.03(d, 2H), 8.29(d, 1H)ppm.

实施例 46

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苄基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.09 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苄基氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(39mg, 72%产率)。

LCMS: m/z 610(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.90(t, 3H), 1.29(m, 2H), 1.53(m, 2H), 2.55(t, 2H), 4.24(d, 2H), 5.55(s, 2H), 6.56(d, 2H), 6.89(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.31-7.40(m, 5H), 7.49(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.92(d, 2H), 8.02(s, 1H), 8.27(d, 1H), 12.95(br s, 1H)ppm.

实施例 47

按照通用操作 V, 将 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(16mg, 0.024 mmol)还原, 得到 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苯基]-乙基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(8mg, 50%产率)。

LCMS: m/z 662(M+H)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 0.89(t, 3H), 1.28(m, 2H), 1.50(m, 2H), 2.55(t, 2H), 2.86(m, 4H), 4.96(s, 2H), 6.92(d, 2H), 6.97(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.38(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.63(d, 2H)7.88(d, 1H), 7.97(d, 2H)ppm.

实施例 48

按照通用操作 L, 用 3-三氟甲基苯磺酰氯处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(66mg, 0.14 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯

磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(87mg, 92%产率)。

LCMS: m/z 686($M+H$)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.92(s, 3H), 5.34(s, 2H), 6.67(br s, 1H), 6.71(d, 1H), 7.03(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.31-7.36(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.56-7.62(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.01-8.06(m, 3H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 49

按照通用操作 L, 用 4-三氟甲基苯磺酰氯处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(66mg, 0.14 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(87mg, 92%产率)。

LCMS: m/z 686($M+H$)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.92(s, 3H), 5.33(s, 2H), 6.69-6.73(m, 2H), 7.04(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.31-7.36(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.71(m, 3H), 7.88(d, 2H), 8.04(d, 2H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 50

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(79mg, 0.12 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(46mg, 59%产率)。

LCMS: m/z 672($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.58(s, 2H), 7.09(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.33(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.50(dd, 1H), 7.56(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.82(t, 1H), 7.93(d, 2H), 8.01-8.06(m, 3H), 8.08(s, 1H), 8.25(d, 1H), 10.59(s, 1H), 12.96(br s, 1H)ppm.

实施例 51

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯

磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(79mg, 0.12 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(54mg, 70%产率)。

LCMS: m/z 672($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.59(s, 2H), 7.10(d, 2H), 7.17(d, 1H), 7.33(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.55(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.92(d, 2H) 7.97(s, 4H), 8.08(s, 1H), 8.25(d, 1H), 10.68(br s, 1H), 12.96(br s, 1H)ppm.

实施例 52

按照通用操作 L, 用对-甲苯磺酰氯处理 4-[2-[2-(4-氨基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(35mg, 0.073 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(39mg, 84%产率)。

LCMS: m/z 632($M+H$)⁺; ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 2.36(s, 3H), 3.90(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.68(d, 1H), 7.03(d, 2H), 7.20(d, 4H), 7.26-7.32(m, 3H), 7.41(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.68(s, 1H), 8.03(d, 2H), 8.23(d, 1H)ppm.

实施例 53

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(36mg, 0.057 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(26mg, 74%产率)。

LCMS: m/z 618($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 2.33(s, 3H), 5.45(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.07(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.36(m, 3H), 7.43(d, 1H), 7.48(d, 1H), 7.63(d, 2H) 7.77(s, 1H), 7.95-8.00(m, 3H)ppm.

实施例 54

按照通用操作 P, 用氢化钠和碘甲烷处理 4-[2-{2-[4-(4-丁基-苯磺

酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(24mg, 0.036 mmol), 然后将形成的甲基酯按照通用操作 F 水解, 得到 4-[2-(2-{4-[(4-丁基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(11mg, 45%产率)。

LCMS: m/z 674($M+H$)⁺; ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 0.95(t, 3H), 1.38(m, 2H), 1.64(m, 2H), 2.70(t, 2H), 3.18(s, 3H), 5.48(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.09(d, 2H), 7.28-7.33(m, 4H), 7.37(dd, 1H), 7.43-7.49(m, 5H), 7.58(d, 1H), 7.74(s, 1H), 8.03-8.09(m, 3H)ppm.

实施例 55

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(542mg, 1 mmol)与 4-(三氟甲基)-苯基硼酸(189mg, 1mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲酯(313mg, 51%)。

LCMS: 607($M+H$)⁺.

实施例 56

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲酯(303mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(197mg, 67%)。

LCMS: 593($M+H$)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.82(s, 2H), 7.48-7.50(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.60-7.64(m, 3H), 7.81-7.88(m, 4H), 7.91-7.99(m, 4H), 8.14-8.19(m, 3H), 8.32(s, 1H)ppm.

实施例 57

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-(三氟甲氧基)-苯基硼酸(205mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(324mg, 52%)。

LCMS: 623(M+H)⁺

实施例 58

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(311mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}-苯甲酸(198mg, 65%)。

LCMS: 609(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.66(s, 2H), 7.36-7.40(m, 2H), 7.44-7.46(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.59(s, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.70-7.72(m, 2H), 7.76-7.84(m, 2H), 7.93-7.95(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 59

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-丁氧基-苯基硼酸(195mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(315mg, 51%)。

LCMS: 611(M+H)⁺.

实施例 60

按照通用操作 F, 将 4-2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(198mg, 66%)。

LCMS: 597(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.96(t, 3H), 1.43-1.45(m, 2H), 1.69-1.73(m, 2H), 4.02(q, 2H), 5.64(s, 2H), 7.02(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.33-7.37(m, 4H), 7.52-7.54(m, 4H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.65(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 61

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 3-(三氟甲基)-苯基硼酸(189mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(312mg, 52%)。

LCMS: 607(M+H)⁺ ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.91(s, 3H), 5.37(s, 2H)6.87(d, 1H), 7.33-7.736(m, 4H), 7.43(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.55-7.61(m, 4H), 7.72-7.75(m, 4H), 7.83(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 62

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(303mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(197mg, 67%)。

LCMS: 593(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.70(s, 2H), 7.40-7.42(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.81(s, 1H), 7.94(d, 2H), 8.01-8.04(m, 2H), 8.18-8.22(m, 4H)ppm.

实施例 63

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基}-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-(三氟甲氧基)-苯基硼酸(205mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(321mg, 51%)。

LCMS: 623(M+H)⁺.

实施例 64

按照通用操作 F 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(311mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(198mg, 65%)。

LCMS: 609(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 4.81(s, 2H), 6.51-6.55(m, 2H), 6.66(d, 2H), 6.72-6.75(m, 4H), 6.76(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.81-6.93(m, 4H), 7.10(d, 2H), 7.27(s, 1H), 7.45(d, 1H)ppm.

实施例 65

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-

基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 3-氨基-苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 并按照通用操作 P 将得到的 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(277mg, 0.5 mmol)烷基化, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2[2-(3-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(228mg, 66%)。

LCMS: 686(M+H)⁺.

实施例 66

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(343mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(238mg, 70%)。

LCMS: 672(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.61(s, 2H), 6.93(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.12-7.14(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.30-7.34(m, 4H), 7.50-7.57(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.70(d, 1H), 7.92(d, 2H), 8.10(s, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 67

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用(4-溴甲基-苯基)-乙酸甲基酯(243mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 {4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-乙酸甲基酯(556mg, 1 mmol)与 3-甲磺酰基-苯基硼酸(200mg, 1 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(321mg, 50%)。

LCMS: 631(M+H)⁺

实施例 68

按照通用操作 F, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(315mg, 0.5 mmol)水解, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸(198mg, 64%)。

LCMS: 617(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.31(s, 3H), 3.46(s, 2H), 5.51(s, 2H), 7.23(s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.75-7.76(m, 2H), 7.79-7.82(m, 2H), 7.84-8.07(m, 4H), 8.10(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.25(d, 1H)ppm.

实施例 69

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-乙氧基-苯基硼酸(165mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(305mg, 52%)。

LCMS: 583(M+H)⁺.

实施例 70

按照通用操作 F, 将 4-2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(292mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(198mg, 69%)。

LCMS: 569(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.96(t, 3H), 4.02(q, 2H), 5.64(s, 2H), 7.02(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.33-7.37(m, 4H), 7.52-7.54(m, 4H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.65(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.10(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 71

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-羟基-苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(288mg, 54%)。

LCMS: 556(M+H)⁺

按照通用操作 F, 将 4-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(278mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(168mg, 62%)。

LCMS: 541(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.68(s, 2H), 7.12(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.37-7.40(m, 4H), 7.52-7.54(m, 4H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(d, 1H)ppm.

实施例 72

按照通用操作 A, 使反-5-溴 2-甲氧基肉桂酸(257mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(424mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(572mg, 1 mmol)与 4-乙氧基-苯基硼酸(165mg, 1mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(298mg, 49%)。

LCMS: 613(M+H)⁺.

实施例 73

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(154mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(117mg, 78%)。

LCMS: 599(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.39(t, 3H), 3.90(s, 3H), 4.24(q, 2H), 5.28(d, 2H), 7.09(d, 2H), 7.11-7.21(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.38(d, 1H), 7.41-7.56(m, 4H), 7.71(d, 1H), 7.76-8.02(m, 4H), 8.16(d, 1H)ppm

实施例 74

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用(4-溴甲基-苯基)-乙酸甲基酯(243mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 {4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-乙酸甲基酯(556mg, 1 mmol)与 3-三氟甲基-苯基硼酸(189mg, 1mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(321mg, 51%)。

LCMS: 621(M+H)⁺

实施例 75

按照通用操作 F, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(310mg, 0.5 mmol)水解, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸(198mg, 65%)。

LCMS: 607(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.81(s, 2H), 5.56(s, 2H), 7.44-7.48(m, 2H), 7.50-7.53(m, 2H), 7.58(s, 1H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.75-7.76(m, 2H), 7.79-7.82(m, 2H), 7.83-8.07(m,

4H), 8.09(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 76

按照通用操作 A, 使反-5-溴 2-甲氧基肉桂酸(257mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(424mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(572mg, 1 mmol)与 4-羟基-苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(291mg, 50%)。

LCMS: 585(M+H)⁺.

实施例 77

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(146mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-4-甲氧基-联苯-3-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(107mg, 75%)。

LCMS: 571(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ, 3.87(s, 3H), 5.26(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.16-7.22(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.41-7.56(m, 4H), 7.70(d, 1H), 7.76-8.11(m, 4H), 8.14(d, 1H)ppm

实施例 78

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 3-丁氧基-苯基硼酸(195mg,

1 mmol)偶合,得到 4-2-[2-(3'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(325mg, 53%)。

LCMS: 611(M+H)⁺

实施例 79

按照通用操作 F, 将 4-2-[2-(3'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol)水解,得到 4-[2-[2-(3'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(192mg, 64%)。

LCMS: 597(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.94(t, 3H), 1.41-1.44(m, 2H), 1.68-1.72(m, 2H), 4.01(q, 2H), 5.66(s, 2H), 7.10(d, 1H), 7.29(s, 1H), 7.31-7.36(m, 4H), 7.51-7.56(m, 4H), 7.59-7.66(m, 4H), 7.67(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.29(d, 1H)ppm.

实施例 80

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应,并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 3-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 3-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-丁氧基-苯基硼酸(195mg, 1 mmol)偶合,得到 3-2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(319mg, 52%)。

LCMS: 611(M+H)⁺

实施例 81

按照通用操作 F, 将 3-2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol)水解,得到 3-[2-[2-(4'-丁氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(191mg, 64%)。

LCMS: 597(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.97(t, 3H), 1.42-1.46(m, 2H), 1.69-1.71(m, 2H), 4.01(q, 2H), 5.67(s, 2H), 7.04(d, 1H), 7.27(s, 1H), 7.34-7.38(m, 4H), 7.51-7.55(m, 4H), 7.57-7.63(m, 4H), 7.64(d, 1H), 7.90(d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(d, 1H)ppm.

实施例 82

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基}-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-(甲磺酰基)-苯基硼酸(200mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(294mg, 47%)。

LCMS: 617(M+H)⁺.

实施例 83

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(155mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(108mg, 72%)。

LCMS: 603(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.47(s, 3H), 5.66(s, 2H), 7.12(d, 1H), 7.36(s, 1H), 7.37-7.40(m, 4H), 7.52-7.54(m, 4H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.66(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.09(s, 1H), 8.21(d, 1H)ppm.

实施例 84

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用

4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(542mg, 1 mmol)与 3-(甲磺酰基)-苯基硼酸(200mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲酯(299mg, 48%)。

LCMS: 617(M+H)⁺.

实施例 85

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲酯(155mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(101mg, 67%)。

LCMS: 603(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.31(s, 3H), 5.51(s, 2H), 7.23(s, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.51-7.57(m, 2H), 7.61-7.64(m, 2H), 7.75-7.76(m, 2H), 7.79-7.82(m, 2H), 7.84-8.07(m, 4H), 8.10(d, 1H), 8.19(s, 1H), 8.25(d, 1H)ppm.

实施例 86

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(542mg, 1 mmol)与 1-(叔丁氧羰基)-吡咯-2-硼酸(211mg, 1 mmol)偶合, 得到 2-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯(278mg, 44%)。

LCMS: 628(M+H)⁺.

实施例 87

按照通用操作 F, 将 2-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯(157mg, 0.25 mmol)水解, 得到 2-(4-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯(89mg, 59%)。

LCMS: 614(M+H)⁺.

实施例 88

按照通用操作 O, 将 2-(4-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-吡咯-1-羧酸叔丁基酯(62mg, 0.1 mmol)去保护, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(1H-吡咯-2-基)-苄基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(29mg, 55%)。

LCMS: 514(M+H)⁺.

实施例 89

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-羟基-苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 并按照通用操作 I 将得到的 4-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(278mg, 0.5 mmol)用 4-氟硝基苯(71mg, 0.5 mmol)进行烷基化, 得到 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(221mg, 65%)。

LCMS: 676(M+H)⁺.

实施例 90

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(169mg, 0.25

mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(125mg, 75%)。

LCMS: 662(M+H)⁺.

实施例 91

按照通用操作 K, 将 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(169mg, 0.25 mmol)还原, 得到 4-[2-{2-[4'-(4-氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(112mg, 69%)。

LCMS: 646(M+H)⁺.

实施例 92

按照通用操作 L, 将 4-[2-{2-[4'-(4-氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)与甲磺酰氯(12mg, 0.1 mmol)偶合, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(41mg, 57%)。

LCMS: 724(M+H)⁺.

实施例 93

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(36mg, 0.05 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(20mg, 64%)。

LCMS: 710(M+H)⁺.

实施例 94

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-

溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基))-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基))-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(542mg, 1 mmol)与 3-(甲磺酰基氨基)-苯基硼酸(215mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲酯(304mg, 48%)。

LCMS: 632(M+H)⁺.

实施例 95

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲酯(158mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(109mg, 70%)。

LCMS: 618(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.38(s, 3H), 5.64(s, 2H), 7.21(d, 1H), 7.33-7.42(m, 4H), 7.43-7.52(m, 4H), 7.56-7.75(m, 4H), 7.77(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H), 9.85(s, 1H), 13.02(s, 1H)ppm.

实施例 96

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基))-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基))-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(542mg, 1 mmol)与 4-(甲磺酰基氨基)-苯基硼酸(215mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲酯(308mg, 48%)。

LCMS: 632(M+H)⁺

实施例 97

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(158mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(101mg, 66%)。

LCMS: 618(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.47(s, 3H), 5.64(s, 2H), 6.70(d, 2H), 7.01(d, 2H), 7.28-7.30(m, 2H), 7.35-7.37(m, 2H), 7.51-7.59(m, 2H), 7.65-7.72(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.93(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H), 9.18(s, 1H), 9.37(s, 1H), 13.01(s, 1H)ppm.

实施例 98

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 3-(甲氧羰基)-苯基硼酸(179mg, 1 mmol)偶合, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(289mg, 48%)。

LCMS: 597(M+H)⁺.

实施例 99

按照通用操作 F, 将 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(149mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸(99mg, 69%)。

LCMS: 569(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.70(s, 2H), 7.39-7.45(m, 4H), 7.54(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.70-7.74(m, 4H), 7.76(d, 1H), 7.79-7.96(m, 4H), 7.98(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.22(d, 1H)ppm.

实施例 100

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)]-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 4-羟基-苯基硼酸(137mg, 1 mmol)偶合, 并按照通用操作 E 将得到的 4-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸甲基酯(277mg, 0.5 mmol)用 1-溴-4,4,4-三氟丁烷进行烷基化, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(214mg, 64%)。

LCMS: 665(M+H)⁺.

实施例 101

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(166mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(106mg, 65%)。

LCMS: 651(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.41-1.44(m, 2H), 1.66-1.71(m, 2H), 2.41-2.47(m, 2H), 5.66(s, 2H), 7.12(d, 1H), 7.19(s, 1H), 7.33-7.37(m, 4H), 7.51-7.55(m, 4H), 7.56-7.62(m, 4H), 7.65(d, 1H), 7.91(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.29(d, 1H)ppm.

实施例 102

按照通用操作 A, 使反-4-溴肉桂酸(227mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-1H-咪唑(412mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作

B, 将得到的 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)}-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol)与 2-甲氧基-5-吡啶硼酸(153mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(289mg, 50%)。

LCMS: 570(M+H)⁺

实施例 103

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(95mg, 68%)。

LCMS: 556(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.79(s, 3H), 5.68(s, 2H), 7.01(d, 1H), 7.26(s, 1H), 7.36-7.40(m, 3H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.58-7.64(m, 4H), 7.67(d, 1H), 7.92(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 104

按照通用操作 A, 使 4-羟基-4-联苯羧酸(214mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-联苯-4-醇(381mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(312mg, 59%)。

LCMS: 529(M+H)⁺.

实施例 105

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(264mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(186mg,

72%)。

LCMS: 515(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.54(s, 2H), 6.81-6.86(m, 5H), 7.23(d, 1H), 7.41-7.57(m, 5H), 7.74(d, 1H), 7.89(d, 1H), 7.94(d, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 106

按照通用操作 A, 使 4-羟基-4-联苯羧酸(214mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-联苯-4-醇(381mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 E, 将得到的 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5mmol)用溴乙烷(55mg, 0.5 mmol)进行烷基化, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(191mg, 68%)。

LCMS: 557(M+H)⁺.

实施例 107

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(278mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(189mg, 69%)。

LCMS: 543(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.94(t, 3H), 4.07(q, 2H), 5.56(s, 2H), 6.83-6.88(m, 4H), 7.21(d, 1H), 7.43-7.58(m, 4H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.71(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.94(d, 1H), 8.12(s, 1H), 8.28(d, 1H)ppm.

实施例 108

按照通用操作 A, 使 4-溴苯甲酸(201mg, 1mmol)与 2-溴-2,4-二氯苯乙酮(267mg, 1 mmol)反应, 并按照通用操作 E 将得到的 2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(368mg, 1 mmol)用 4-(溴甲基)苯甲酸甲

酯(229mg, 1 mmol)进行 N-烷基化。按照通用操作 B, 将得到的 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(516mg, 1 mmol)与 3-(甲磺酰基)-苯基硼酸(200mg, 1 mmol)偶合, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(324mg, 55%)。

LCMS: 591(M+H)⁺

实施例 109

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(295mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(201mg, 69%)。

LCMS: 577(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.31(s, 3H), 5.64(s, 2H), 7.25-7.33(m, 4H), 7.60(d, 1H), 7.76(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.84(d, 1H), 7.90-7.96(m, 4H), 8.10(d, 1H), 8.18(d, 1H), 8.23(s, 1H), 8.30(s, 1H)ppm.

实施例 110

按照通用操作 V, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基-甲基}苯甲酸(148mg, 0.25 mmol)还原, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(79mg, 53%)。

LCMS: 595(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 2.92-2.94(m, 2H), 2.98-3.0(m, 2H), 5.64(d, 2H), 7.20(d, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.42-7.52(m, 2H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.75-7.79(m, 2H), 7.80-7.95(m, 4H), 8.11(s, 1H), 8.22(d, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 111

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-溴苯基乙酸(107.5 克, 0.5 摩尔), 得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(38.2

克, 20%)。LCMS: m/z 382(M+H)⁺;

按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苄基)-1H-咪唑(19.1 克, 50 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(17.5 克, 66%)。LCMS: m/z 530(M+H)⁺;

按照通用操作 B 所述, 使用 2-甲氧基苯基硼酸(46mg, 0.3 mmol)处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(2'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(75mg, 67%)。LCMS: m/z 557(M+H)⁺.

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(2'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(56mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(2'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(48mg, 88%)。

LCMS: m/z 543(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.79(s, 3H), 4.12(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.80-7.97(m, 4H), 8.06(d, 1H)ppm.

实施例 112

按照通用操作 B 所述, 使用[(3-甲磺酰基)氨基苯基]硼酸(64mg, 0.3 mmol)处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(83mg, 67%)。

LCMS: m/z 620(M+H)⁺.

实施例 113

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苄基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲

基]-苯甲酸(56mg, 92%)。

LCMS: m/z 606(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.27(s, 3H), 4.14(s, 2H), 5.36(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.81-7.99(m, 4H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 114

按照通用操作 B 所述, 使用[(4-甲基磺酰基)氨基苯基]硼酸(64mg, 0.3 mmol)处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(106mg, 0.2 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(77mg, 62%)。

LCMS: m/z 620(M+H)⁺.

实施例 115

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(51mg, 84%)。

LCMS: m/z 606(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 4.13(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 116

按照通用操作 B 所述, 使用 3-氨基苯硼酸(548mg, 4 mmol)处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.06 克, 2 mmol), 得到 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(531mg, 49%)。LCMS: m/z 542(M+H)⁺.

按照通用操作 L 所述, 使用三氟甲磺酸酐(21 μ L, 0.12 mmol)处理 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸

甲基酯(54mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(55mg, 82%)。LCMS: m/z 674(M+H)⁺.

实施例 117

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(34mg, 0.05 mmol) 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(14mg, 42%)。

LCMS: m/z 660(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.14(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 118

按照通用操作 L 所述, 使用乙磺酰氯(12 μ L, 0.12 mmol)处理 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(54mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(48mg, 75%)。LCMS: m/z 634(M+H)⁺.

实施例 119

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(32mg, 0.05 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(15mg, 48%)。

LCMS: m/z 620(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.64(t, 3H), 3.75(q, 2H), 4.14(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 120

按照通用操作 L 所述, 使用 1-丙磺酰氯(14 μ L, 0.12 mmol)处理 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(54mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(43mg, 66%)。LCMS: m/z 648(M+H)⁺.

实施例 121

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(32mg, 0.05 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(12mg, 38%)。

LCMS: m/z 634(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.26(t, 3H), 2.13(m, 2H), 3.65(t, 2H), 4.14(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 122

按照通用操作 L 所述, 使用氯甲酸甲酯(10 μ L, 0.12 mmol)处理 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(54mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(50mg, 83%)。LCMS: m/z 600(M+H)⁺.

实施例 123

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(30mg, 0.05 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(20mg, 68%)。

LCMS: m/z 586(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.79(s,

3H), 4.14(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.81-8.00(m, 4H), 8.11(d, 1H)ppm.

实施例 124

按照通用操作 L 所述, 使用氯甲酸异丙酯(1.0 M, 处于甲苯中, 0.12 毫升, 0.12 mmol)处理 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(54mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(38mg, 61%)。

LCMS: m/z 628(M+H)⁺.

实施例 125

按照通用操作 F, 使用实施例 124 的甲基酯(31mg, 0.05 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(18mg, 58%)。

LCMS: m/z 614(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.31(d, 6H), 4.14(s, 2H), 5.02(m, 1H), 5.35(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.81-8.02(m, 4H), 8.10(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 125 类似的那些方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
126	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-乙氧基羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	600(M+H) ⁺
127	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-丙氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	614(M+H) ⁺ ;
128	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-异丁氧羰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	628(M+H) ⁺

实施例 129

按照通用操作 X, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(59mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-羰基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(7mg, 12%)。

LCMS: m/z 605(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 5.39(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 130

按照通用操作 X, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(58mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-羰基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(8mg, 14%)。

LCMS: m/z 595(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.40(s, 2H), 7.16(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.59(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.69-7.73(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.96(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 131

按照通用操作 X, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(60mg, 0.1 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-羰基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(9mg, 15%)。

LCMS: m/z 611(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.39(s, 2H), 7.16(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.59(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.69-7.73(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.96(s, 1H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 132

步骤 1:

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 1-(4-甲氧基苯基)-1-环丙烷羧酸(38.4 克, 0.2 摩尔), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-1H-咪唑(23.0 克, 32%)。按照通用操作 E 所述,

使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理所得到的 1H-咪唑中间体(21.5 克, 60 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(17.9 克, 59%)。LCMS: m/z 507(M+H)⁺

按照通用操作 C, 使用 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(15.2 克, 30mmol)制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-羟基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(9.9 克, 67%)。LCMS: m/z 493(M+H)⁺。

按照通用操作 W 所述, 使用 3-(三氟甲基)苯硼酸(5.7 克, 30 mmol)处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-羟基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(4.9 克, 10 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(764mg, 12%)。LCMS: m/z 637(M+H)⁺。

按照通用操作 F, 使用 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol)制备 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(51mg, 82%)。

LCMS: m/z 623(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.16(m, 2H), 1.42(m, 2H), 5.36(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 133

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-(4-碘代-苯基)-丁酸(29.0 克, 0.1 摩尔), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-1H-咪唑(15.5 克, 34%)。按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理所得到的 1H-咪唑中间体(13.7 克, 30 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(11.1 克, 61%)。LCMS: m/z 605(M+H)⁺。

按照通用操作 B 所述, 使用 3-(三氟甲基)苯硼酸(228mg, 1.2 mmol)处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯

甲酸甲基酯(605mg, 1 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(243mg, 39%)。

LCMS: m/z 623(M+H)⁺.

按照通用操作 F, 使用 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(51mg, 84%)。

LCMS: m/z 609(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.02(m, 2H), 2.68(m, 4H), 5.34(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 134

按照通用操作 B 所述, 使用(3-甲磺酰基苯基)硼酸(240mg, 1.2 mmol)处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(605mg, 1mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(196mg, 31%)。LCMS: m/z 633(M+H)⁺.

按照通用操作 F, 使用 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(63mg, 0.1 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(47mg, 76%)。

LCMS: m/z 619(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.03(m, 2H), 2.69(m, 4H), 3.28(s, 3H), 5.34(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 135

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-溴苯氧基乙酸(23.1 克, 0.1 摩尔), 得到 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-

咪唑(14.3 克, 36%)。按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理所得到的 1H-咪唑中间体(11.9 克, 30 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(11.3 克, 69%)。LCMS: m/z 546($M+H$)⁺

按照通用操作 B 所述, 使用 4-(三氟甲氧基)苯硼酸(25mg, 0.12 mmol)处理 4-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(27mg, 43%)。LCMS: m/z 627($M+H$)⁺.

按照通用操作 F, 使用 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(19mg, 0.03 mmol)制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(15mg, 84%)。

LCMS: m/z 613($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.64(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.16(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.59(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.69-7.73(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.96(s, 1H), 8.14(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 135 类似的那些方法，合成下面的化合物：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
136	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	613(M+H) ⁺
137	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	559(M+H) ⁺
138	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2',4'-二甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	589(M+H) ⁺
139	4-[2-(4-苯并呋喃-2-基-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	569(M+H) ⁺
140	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-1-磺酰氨基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	650(M+H) ⁺
141	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	699(M+H) ⁺

实施例 142

按照通用操作 A，使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-(4-甲氧基-苯基)-丁酸(2 克，10 mmol)，得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-1H-咪唑，将其按照通用操作 E 所述、使用溴乙烷处理，得到中间体 4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-1H-咪唑，然后将其按照通用操作 C 所述进行处理，得到 4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯酚(638mg，17%)。LCMS: m/z 375(M+H)⁺。

按照通用操作 I，使用 5-氟-2-硝基-苯甲酸甲基酯处理苯酚(375mg，1 mmol)，得到 5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸甲基酯，然后将其按照通用操作 F 所述进行处理，得到 5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-硝基-苯甲酸(308mg，57%)。

LCMS: m/z 540($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.29(t, 3H), 2.03(m, 2H), 2.69(m, 4H), 3.96(q, 2H), 6.92(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.24(d, 2H), 7.41(dd, 2H), 7.57(d, 2H), 7.78(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 143

按照通用操作 K, 将实施例 142 的甲基酯(277mg, 0.5 mmol)进行处理, 得到 2-氨基-5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-苯甲酸甲基酯, 然后将其按照通用操作 F 所述进行处理, 得到 2-氨基-5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-苯甲酸(120mg, 47%)。

LCMS: m/z 510($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 2.02(m, 2H), 2.68(m, 4H), 3.96(q, 2H), 6.92(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.28-7.53(m, 6H), 7.76(s, 1H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 144

按照通用操作 L, 使用三氟甲磺酸酐(68 μ L, 0.4 mmol)和 DIEA(53 μ L, 0.3 mmol)处理 2-氨基-5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-苯甲酸甲基酯(105mg, 0.2 mmol), 直到原料消失(通过 LC-MS 监测)。按照通用操作 F 所述, 将得到的二磺酰胺和单磺酰胺的混合物浓缩并直接处理, 得到 5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸(35mg, 27%)。

LCMS: m/z 642($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.28(t, 3H), 2.03(m, 2H), 2.69(m, 4H), 3.96(q, 2H), 6.92(d, 2H), 7.15(d, 1H), 7.24(d, 2H), 7.41(dd, 2H), 7.57(d, 2H), 7.78(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 145

利用类似于制备实施例 144 的方法, 制备 5-(4-{3-[4-(2,4-二氯-苯

基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-丙基}-苯氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸。

LCMS: m/z 588(M+H)⁺.

实施例 146

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-(4-碘代-苯基)-丁酸(290mg, 1 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-1H-咪唑(160mg, 34%)。按照通用操作 E 所述, 使用 4-氟苯甲酸乙酯作为芳基卤和 Cs₂CO₃ 作为碱将得到的 1H-咪唑中间体(140mg, 0.3 mmol)进行处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(4-碘代-苯基)-丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯, 将其按照通用操作 B 所述使用 3-(三氟甲基)苯硼酸进行处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯, 然后将其按照通用操作 F 直接处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(20mg, 11%)。

LCMS: m/z 595(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.02(m, 2H), 2.68(m, 4H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 147

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 1-(4-甲氧基苯基)-1-环丙烷羧酸(385mg, 2 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-1H-咪唑(230mg, 32%产率)。按照通用操作 E 所述, 使用 4-氟苯甲酸乙酯作为芳基卤和 Cs₂CO₃ 作为碱处理所得 1H-咪唑中间体(216mg, 0.6 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯, 将其按照通用操作 C 所述进行处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[1-(4-羟基-苯基)-环丙基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯, 将其按照通用操作 W 所述、使用 3-(三氟甲基)苯硼酸(570mg, 3 mmol)进行处理, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基)-苯甲酸乙酯, 然后将其按照通用操作 F 直接处理, 得到该最终的化合物 4-(4-(2,4-二氯-苯

基)-2-{1-[4-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-环丙基}-咪唑-1-基)-苯甲酸(44mg, 12%)。

LCMS: m/z 609(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.16(m, 2H), 1.42(m, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 148

将 4-溴苯胺(17.2 克, 0.1 摩尔)与 1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐(22.0 克, 0.15 摩尔)和 DIEA(53 毫升, 0.3 摩尔)在 0.5 升无水 THF 中回流加热过夜, 得到 N-(4-溴-苯基)胍, 将其按照通用操作 A、使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴进行处理, 得到(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]胺。按照通用操作 N 所述处理所得到的 1H-咪唑中间体, 而后在室温过夜下、用 K₂CO₃ 的甲醇溶液除去咪唑氮的氨基甲酸叔丁基酯基团, 得到(4-溴-苯基)-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-氨基甲酸叔丁基酯, 将其按照通用操作 E 所述、使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯进行处理, 得到 4-[2-[(4-溴-苯基)-叔丁氧羰基-氨基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(7.6 克, 12%)。LCMS: m/z 631(M+H)⁺。

按照通用操作 B 所述, 使用 3-(三氟甲基)苯硼酸(3.8 克, 20 mmol)处理 4-[2-[(4-溴-苯基)-叔丁氧羰基-氨基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(6.3 克, 10 mmol), 得到 4-[2-[叔丁氧羰基-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-氨基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯, 将其按照通用操作 O 处理, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氨基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯(1.3 克, 22%)。

LCMS: m/z 596(M+H)⁺。

实施例 149

按照通用操作 F 处理实施例 148 的甲酯(60mg, 0.1 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氨基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(31mg, 53%)。

LCMS: m/z 582(M+H)⁺

实施例 150

按照通用操作 P 所述, 使用碘代甲烷(63 μ L, 1 mmol)处理实施例 148 的甲基酯(596mg, 1 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[甲基-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-氨基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(384mg, 63%)。

LCMS: m/z 610($M+H$)⁺.

实施例 151

按照通用操作 F, 将实施例 150 的甲基酯(61mg, 0.1 mmol)进行处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[甲基-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-氨基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(39mg, 65%)。

LCMS: m/z 596($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 2.90(s, 3H), 5.34(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.59(d, 2H), 7.64(d, 1H), 7.68-7.72(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.95(s, 1H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 152

将 6-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸(2.0 克, 10 mmol)在 2N HCl / 二噁烷-MeOH 中于 100℃搅拌 2 小时。完成后, 将该反应混合物真空浓缩, 并按照通用操作 N、使用二碳酸二叔丁酯(2.6 克, 12 mmol)直接处理所得到的 6-羟基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲基酯, 得到 6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔丁基酯 3-甲基酯, 将其按照通用操作 W、使用 4-叔丁基苯基硼酸(5.3 克, 30 mmol)进行处理, 得到 6-(4-叔丁基-苯氧基)-3,4-二氢-1H-异喹啉-2,3-二羧酸 2-叔丁基酯 3-甲基酯, 将其按照通用操作 O 处理, 得到 6-(4-叔丁基-苯氧基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-羧酸甲基酯, 然后将其于 100℃过夜用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(4.5 克, 20 mmol)的无水甲苯(0.5 M)溶液氧化(后处理方法类似于通用操作 X 所述), 得到 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲基酯, 最后将其按照通用操作 F 处理, 得到 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧

酸(449mg, 14%)。

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理盐酸胍(956mg, 10 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基胺(251mg, 11%)。按照通用操作 G 所述, 使用 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸(321mg, 1 mmol, 上述操作中制得)处理所得到的咪唑中间体(228mg, 1 mmol), 得到 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-酰胺(181mg, 34%)。LCMS: m/z 531($M+H$)⁺。

按照通用操作 E 所述, 使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯处理 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-酰胺(53mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-{{6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基}-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲酯, 然后将其按照通用操作 F 处理, 得到 4-[2-{{6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基}-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(17mg, 25%)。LCMS: m/z 665($M+H$)⁺。

实施例 153

按照通用操作 E 所述, 使用 4-氟苯甲酸乙酯作为芳基卤和 Cs₂CO₃ 作为碱处理 6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-酰胺(53mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-{{6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基}-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯, 然后将其按照通用操作 F 处理, 得到 4-[2-{{6-(4-叔丁基-苯氧基)-异喹啉-3-羧基}-氨基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(14mg, 21%)。

LCMS: m/z 651($M+H$)⁺。

实施例 154

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 3-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-丙烯酸(514mg, 2 mmol), 得到 2-[2-(5-溴-2-甲氧基-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑, 将其按照通用操作 H 所述用 1-乙

炔基-4-甲氧基-苯(312 μ L, 2.4 mmol)进行处理, 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[2-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-(E)-乙烯基}-1H-咪唑(133mg, 14%)。

LCMS: m/z 475($M+H$)⁺.

使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 按照通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[2-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-(E)-乙烯基}-1H-咪唑(95mg, 0.2 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[2-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲酯, 然后将其按照通用操作 F 进行处理, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[2-甲氧基-5-(4-甲氧基-苯基乙炔基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(54mg, 44%)。

LCMS: m/z 609($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.79(s, 3H), 3.81(s, 3H), 5.36(s, 2H), 6.84(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.29(d, 1H), 7.41-7.48(m, 3H), 7.53(d, 1H), 7.58(d, 1H), 7.67-7.79(m, 3H), 7.86(d, 2H), 7.97(s, 1H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 155

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 22.7 克, 0.1 摩尔), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑, 将其按照通用操作 E 所述用溴乙烷进行处理, 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑。使用 4-甲氧基苯基硼酸(30.4 克, 0.2 摩尔), 按照通用操作 B 所述处理该溴衍生物, 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 然后将其按照通用操作 C 所述进行处理, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(4.8 克, 11%)。

LCMS: m/z 435($M+H$)⁺.

使用 4-(N-boc-氨基)苯基硼酸(711mg, 3 mmol), 按照通用操作 W

所述处理 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(435mg, 1 mmol), 得到[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-氨基甲酸叔丁基酯, 然后将其按照通用操作 O 处理, 得到 4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯胺(116mg, 22%)。

LCMS: m/z 526(M+H)⁺.

实施例 156

使用乙酰氯(5 μ L, 0.06 mmol), 按照通用操作 L 所述处理实施例 155 的胺(22mg, 0.05 mmol), 得到 N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-乙酰胺(17mg, 60%)。

LCMS: m/z 568(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.38(t, 3H), 2.13(s, 3H), 4.26(q, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72-7.78(m, 6H), 7.85(s, 1H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 157

使用甲醛(37%水溶液, 15 μ L, 0.2 mmol), 按照通用操作 U 所述处理实施例 155 的胺(22mg, 0.05 mmol), 得到[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-二甲基胺(13mg, 47%)。

LCMS: m/z 554(M+H)⁺.

实施例 158

使用三氟甲磺酸酐(20 μ L, 0.12 mmol), 如通用操作 L 所述处理实施例 155 的胺(44mg, 0.1 mmol), 得到 N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-三氟甲磺酰胺(26mg, 39%)。

LCMS: m/z 658(M+H)⁺.

实施例 159

使用三氟甲磺酸酐(20 μ L, 0.12 mmol), 如通用操作 L 所述处理实施例 155 的胺(22mg, 0.05 mmol), 得到 N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-双(三氟甲烷)磺酰亚胺(12mg, 30%)。

LCMS: m/z 790(M+H)⁺.

实施例 160

使用碘代甲烷(4 μ L, 0.06 mmol), 如通用操作 P 所述处理实施例 158 的化合物(13mg, 0.02 mmol), 得到 N-[4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯基]-N-甲基-三氟甲磺酰胺(9mg, 67%)。

LCMS: m/z 672(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.38(t, 3H), 3.46(s, 3H), 4.28(q, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.70-7.77(m, 6H), 7.84(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 161

使用 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(299mg, 1.5 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(435mg, 1 mmol), 得到 4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-3-硝基-苯甲酸甲基酯, 然后将其按照通用操作 K 处理, 得到 3-氨基-4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸甲基酯(310mg, 53%)。LCMS: m/z 584(M+H)⁺.

使用苯磺酰氯(31 μ L, 0.24 mmol), 如通用操作 L 所述处理 3-氨基-4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸甲基酯(117mg, 0.2 mmol), 将得到的混合物浓缩, 而

后如通用操作 F 所述直接处理, 得到 3-苯磺酰氨基-4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸 (51mg, 36%)。

LCMS: m/z 710($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.37(t, 3H), 4.26(q, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.71-7.82(m, 10H), 7.86(s, 1H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 162

使用 2,4-二氟苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 22.7 克, 0.1 摩尔), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑, 将其如通用操作 E 所述、使用溴乙烷处理, 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑, 将其如通用操作 B 所述、使用 4-甲氧基苯基硼酸(30.4 克, 0.2 摩尔)处理, 得到 4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-2-[2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 然后将其如通用操作 C 所述进行处理, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(4.8 克, 12%)。LCMS: m/z 403($M+H$)⁺.

使用 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(691mg, 3 mmol), 如通用操作 J 所述处理 4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(804mg, 2 mmol), 得到 4-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-3-硝基-苯甲酸甲基酯, 然后将其按照通用操作 K 处理, 得到 2-氨基-5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸甲基酯(265mg, 24%)。LCMS: m/z 552($M+H$)⁺.

使用甲磺酰氯(16 μ L, 0.2 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸甲基酯(110mg, 0.2 mmol), 得到 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-

苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烷基}-联苯-4-基氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(49mg, 39%)。

LCMS: m/z 630(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.38(t, 3H), 3.15(s, 3H), 3.79(s, 3H), 4.28(q, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72-7.84(m, 6H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 163

如通用操作 F 所述处理 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烷基}-联苯-4-基氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(38mg, 0.06 mmol), 得到 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氟-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烷基}-联苯-4-基氧基)-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(22mg, 59%)。

LCMS: m/z 616(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.37(t, 3H), 3.15(s, 3H), 4.28(q, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.71-7.83(m, 6H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 164

使用 2,4-二氟苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 11.4 克, 0.05 摩尔), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑, 将其如通用操作 B 所述、用 3-(三氟甲基)苯硼酸(19 克, 0.1 摩尔)处理, 得到 4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-1H-咪唑(4.5 克, 21%)。LCMS: m/z 427(M+H)⁺

使用 4-硝基苄基溴(864mg, 4 mmol), 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-1H-咪唑(852mg, 2 mmol), 得到 4-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-1H-咪唑, 将其如通用操作 Y1 和 Y2 所述处理[使用溴乙酸甲酯(227 μ L, 2.4 mmol)], 得到(4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到(4-{4-(2,4-二

氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸(165mg, 14%)。

LCMS: m/z 590(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.89(d, 2H), 5.62(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.68-7.83(m, 9H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 165

使用 4-硝基苄基溴(864mg, 4 mmol), 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(852mg, 2 mmol), 得到 4-(2,4-二氟-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 将其如通用操作 Y 所述、在操作 Y2 中使用溴乙酸甲酯(227 μ L, 2.4 mmol)处理, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(65mg, 5%)。

LCMS: m/z 651(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.86(s, 2H), 5.39(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.68-7.83(m, 9H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 166

使用甘氨酸甲基酯盐酸盐(13mg, 0.1 mmol), 如通用操作 G 所述处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(59mg, 0.1 mmol), 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酰氨基)-乙酸甲基酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酰氨基)-乙酸(35mg, 54%)。

LCMS: m/z 650(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.88(d, 2H), 5.62(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.66-7.82(m, 9H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 167

使用肌氨酸甲基酯盐酸盐(15mg, 0.1 mmol), 如通用操作 G 所述处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(59mg, 0.1 mmol), 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酰基)-甲基-氨基]-乙酸甲基酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酰基)-甲基-氨基]-乙酸(38mg, 57%)。

LCMS: m/z 664($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.96(s, 3H), 3.88(s, 2H), 5.62(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.66-7.82(m, 9H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 168

在 80℃ 及氮气氛围下, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(593mg, 1 mmol)与草酰氯(873 μ L, 10 mmol)在 5 毫升无水 DCM 与 1 滴 DMF 中搅拌 2 小时。冷却后, 浓缩反应混合物, 并溶于 5 毫升无水 THF 中, 冷却至 -20℃。向此溶液中加入 1.5 毫升二异丙基氨基化锂(2M), 并在 -20℃、在氮气氛围中搅拌 1 小时, 然后加入无水乙酸乙酯(118 μ L, 1.2 mmol), 并使反应混合物温热至室温, 搅拌过夜。完成后, 将反应混合物用水/ EtOAc 淬灭, 分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层, 将有机层合并, 并用 Na₂SO₄ 干燥。真空除去溶剂, 并将残余物通过硅胶色谱纯化, 得到 3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-氧代-丙酸乙酯(179mg, 27%)。

LCMS: m/z 663($M+H$)⁺.

在 80℃、在氮气氛围中, 将 3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-氧代-丙酸乙酯(66mg, 0.1 mmol)与二盐酸胍(105mg, 1 mmol)在 1 毫升无水 EtOH 中搅拌过夜。完成后, 将反应混合物用水/ EtOAc 稀释, 分离各层。用 EtOAc

进一步萃取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，并将残余物通过硅胶色谱纯化，得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1H-吡唑-3-醇 (8mg, 12%产率)。

LCMS: m/z 631($M+H$)⁺; ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5.43(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.65-7.84(m, 10H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 169

在 80℃、在氮气氛围中，将 3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-氧代-丙酸乙酯 (66mg, 0.1 mmol)与二盐酸胍(105mg, 1 mmol)在 1 毫升无水 EtOH 中搅拌过夜。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，并将残余物通过硅胶色谱纯化，得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-乙氧基-1H-吡唑，其是极性较小的副产物(12mg, 18%)。

LCMS: m/z 659($M+H$)⁺.

实施例 170

在 80℃、在氮气氛围中，将 3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-3-氧代-丙酸乙酯 (66mg, 0.1 mmol)与盐酸羟胺(70mg, 1 mmol)在 1 毫升无水 EtOH 中搅拌过夜。完成后，将反应混合物用水/ EtOAc 稀释，分离各层。用 EtOAc 进一步萃取水层，将有机层合并，并用 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂，并将残余物通过硅胶色谱纯化，得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-异噁唑-3-醇 (14mg, 22%)。

LCMS: m/z 632($M+H$)⁺; ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5.44(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d,

1H), 7.64-7.85(m, 10H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 171

使用 4-硝基苄基溴(864mg, 4 mmol), 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(919mg, 2 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 随后将其如通用操作 K 所述进行还原, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯胺(802mg, 71%)。

LCMS: m/z 564(M+H)⁺.

如通用操作 Y2[使用溴乙酸甲酯(114 μL, 1.2 mmol)]和 Y3[使用 N-(氯代羰基)异氰酸酯(121 μL, 1.5 mmol)代替氯异氰酸磺酰酯]所述处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯胺(564mg, 1 mmol), 得到 1-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-咪唑烷-2,4-二酮(39mg, 6%)。

LCMS: m/z 647(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.85(s, 2H), 5.36(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.68-7.83(m, 9H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 172

在 80℃ 及氮气氛围中, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯胺(57mg, 0.1 mmol)与 1,1'-羰基二咪唑(20mg, 0.12 mmol)和 4-(二甲基氨基)吡啶(3mg, 0.02 mmol)在 1 毫升无水 DCE 中搅拌 1 小时, 然后加入甘氨酸甲基酯(11mg, 0.12 mmol), 并将该反应混合物在 80℃、在氮气氛围中搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 并通过硅胶色谱纯化残余物, 得到[3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-脲基]-乙酸甲基酯(28mg, 41%)。

LCMS: m/z 679(M+H)⁺.

实施例 173

按照通用操作 F 所述处理实施例 172 的甲基酯(21mg, 0.03 mmol), 得到[3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-脲基]-乙酸(15mg, 75%)。

LCMS: m/z 665(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.88(d, 2H), 5.46(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.68-7.83(m, 9H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 174

在 80℃ 及氮气氛围中, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯胺(57mg, 0.1 mmol)与 1,1'-羰基二咪唑(20mg, 0.12 mmol)和 4-(二甲基氨基)吡啶(3mg, 0.02 mmol)在 1 毫升无水 DCE 中搅拌 1 小时, 然后加入肌氨酸甲基酯(13mg, 0.12 mmol), 并将该反应混合物在 80℃、在氮气氛围中搅拌 1 小时。真空除去溶剂, 并通过硅胶色谱纯化残余物, 得到[3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1-甲基-脲基]-乙酸甲基酯(32mg, 46%)。

LCMS: m/z 693(M+H)⁺.

实施例 175

如通用操作 F 所述处理实施例 174 的甲基酯(21mg, 0.03 mmol), 得到[3-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1-甲基-脲基]-乙酸(14mg, 69%)。

LCMS: m/z 679(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.97(s, 3H), 3.89(s, 2H), 5.48(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.68-7.83(m, 9H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 176

如通用操作 Y2[使用甲基- α -溴异丁酸酯(647 μ L, 5 mmol)]和 Y3 所述处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯胺(564mg, 1 mmol), 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-4,4-二甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(43mg, 6%)。

LCMS: m/z 711(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.93(s, 6H), 5.37(s, 2H), 7.17(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.66-7.81(m, 9H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 177

使用碘代甲烷(4, 0.06 mmol), 如通用操作 Z 所述处理实施例 176 的化合物(29mg, 0.04 mmol), 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-2,4,4-三甲基-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(10mg, 35%产率)。

LCMS: m/z 725(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.94(s, 6H), 2.94(s, 3H), 5.34(s, 2H), 7.18(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.66-7.82(m, 9H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 178

使用苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 227mg, 1 mmol), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-苯基-1H-咪唑, 将其如通用操作 B 所述、使用 3-(三氟甲基)苯硼酸处理, 得到 4-苯基-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 将其如通用操作 E 所述、使用 4-硝基苄基溴处理, 得到 1-(4-硝基-苄基)-4-苯基-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑。如通用操作 Y1、Y2 和 Y3(在 Y2 中使用溴乙酸甲酯)所述处理该硝基-取代化合物, 得到 5-(4-{4-苯基-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(18mg, 3%)。

LCMS: m/z 615(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 3.86(s, 2H), 5.40(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d,

1H), 7.56(d, 1H), 7.68-8.01(m, 12H)ppm.

实施例 179

使用 2-氯苯甲酰甲基溴,按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 227mg, 1 mmol), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2-氯-苯基)-1H-咪唑, 将其如通用操作 B 所述、使用 3-(三氟甲基)苯硼酸处理, 得到 4-(2-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑。使用 4-硝基苄基溴, 如通用操作 E 所述处理该咪唑衍生物, 得到 4-(2-氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 将其如通用操作 Y1、Y2 和 Y3(在 Y2 中使用溴乙酸甲酯)所述处理, 得到 5-(4-{4-(2-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(26mg, 4%)。

LCMS: m/z 649(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.87(s, 2H), 5.42(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.70-8.07(m, 11H)ppm.

实施例 180

通过类似于制备实施例 179 的方法, 制备 5-(4-{4-(4-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物。LCMS: m/z 649(M+H)⁺.

实施例 181

使用 4-氯苯甲酰甲基溴,按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 227mg, 1 mmol), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(4-氯-苯基)-1H-咪唑, 将其如通用操作 B 所述、使用 3-(三氟甲基)苯硼酸处理, 得到 4-(4-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑。使用 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯, 如通用操作 E 所述处理该咪唑衍生物, 得到 4-{4-(4-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到 4-{4-(4-

氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(78mg, 14%)。

LCMS: m/z 559(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.63(s, 2H), 7.18(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.72-8.08(m, 11H)ppm.

利用与制备实施例 181 类似的那些方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
182	4-{4-(2-氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	559(M+H) ⁺
183	4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	593(M+H) ⁺
184	4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	593(M+H) ⁺
185	4-{4-(3,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	561(M+H) ⁺
186	4-{4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	577(M+H) ⁺

实施例 187

使用 4-异丙基氧基苯基硼酸(360mg, 2 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(204mg, 35%)。

LCMS: m/z 583(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.27(d, 6H), 4.66(m, 1H), 5.64(s, 2H), 6.89(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64-7.97(m, 9H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 188

使用 2-氟-5-(三氟甲基)苯基硼酸(416mg, 2 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(542mg, 1 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(287mg, 47%)。

LCMS: m/z 611($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.75(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.64-8.04(m, 8H), 8.14(d, 1H)ppm.

实施例 189

使用 4-硝基苄基溴, 如通用操作 E 所述处理 4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 得到 4-(2,6-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 然后将其如通用操作 Y1 和 Y2(使用溴乙酸甲酯)所述处理, 得到(4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯。如通用操作 F 所述, 将该酯水解, 得到(4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸(68mg, 11%)。

LCMS: m/z 622($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.88(d, 2H), 5.62(s, 2H), 7.17(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.71-8.10(m, 10H)ppm.

实施例 190

使用 4-硝基苄基溴, 如通用操作 E 所述处理 4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(XXmg, XX mmol), 得到 4-(2,6-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑, 然后将其如通用操作 Y(在 Y2 中使用溴乙

酸甲酯)所述处理,得到 5-(4-{4-(2,6-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(20mg, 3%)。

LCMS: m/z 683(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.87(s, 2H), 5.43(s, 2H), 7.16(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.70-8.09(m, 10H)ppm.

利用与制备实施例 190 类似的那些方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
191	5-(4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	683(M+H) ⁺
192	5-(4-{4-(3,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	651(M+H) ⁺
193	5-(4-{4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	667(M+H) ⁺

使用 2,4-二氟苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴肉桂酸(主要是反式, 227mg, 1 mmol), 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-1H-咪唑, 将其如通用操作 E 所述使用 4-氟苯甲酸乙酯作为芳基卤和 Cs₂CO₃ 作为碱进行处理, 得到 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氟-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯。使用 3-(甲基磺酰基苯基)硼酸, 如通用操作 B 所述处理该溴酯, 得到 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯, 然后将其如通用操作 F 所述处理, 得到 4-{4-(2,4-二氟-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(22mg, 4%)。

LCMS: m/z 557(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 7.16(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.36(d, 1H), 7.57(d,

1H), 7.71-8.13(m, 10H)ppm.

实施例 195

通过类似于制备实施例 194 的方法, 制备 4-{4-(3,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸。

LCMS: m/z 589(M+H)⁺.

实施例 196

使用 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(67mg, 0.3 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(87mg, 0.2 mmol), 得到 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述直接处理, 得到 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-三氟甲基-苯甲酸(76mg, 61%)。

LCMS: m/z 623(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.38(t, 3H), 4.26(q, 2H), 7.20(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.37(d, 1H), 7.44(dd, 1H), 7.57(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 197

使用 5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(60mg, 0.3 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-醇(87mg, 0.2 mmol), 得到 5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-2-硝基-苯甲酸甲基酯。然后如通用操作 K 所述处理该硝基衍生物, 得到 2-氨基-5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述进行水解, 得到 2-氨基-5-(4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-4-基氧基)-苯甲酸(56mg, 49%)。

LCMS: m/z 570(M+H)⁺.

实施例 198

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴，按照通用操作 A 处理 4-溴苯基乙酸 (215mg, 1 mmol)，得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑，将其如通用操作 E 所述使用 1-氟-4-硝基苯作为芳基卤和 Cs₂CO₃ 作为碱进行处理，得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑。使用 3-(甲基磺酰基苯基)硼酸，如通用操作 B 所述处理该溴-硝基衍生物，得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-1-(4-硝基-苯基)-1H-咪唑，然后将其如通用操作 Y(在 Y2 中使用溴乙酸甲酯)所述处理，得到 5-{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苄基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(20mg, 3%)。

LCMS: m/z 667(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 3.87(s, 2H), 4.26(s, 2H), 7.16(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.67-7.98(m, 9H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 199

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴，按照通用操作 A 处理 4-溴苯基乙酸 (107.5 克, 0.5 摩尔)，得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑，将其如通用操作 E 所述、使用溴乙烷处理，得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑。使用 4-甲氧基苯基硼酸，如通用操作 B 所述处理该溴衍生物，得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑，最后将其按照通用操作 C 处理，得到 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(14.8 克, 7%)。LCMS: m/z 423(M+H)⁺.

使用 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(1.7 克, 7.5 mmol)，如通用操作 J 所述处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(2.1 克, 5 mmol)，得到 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲酯(629mg, 22%)。LCMS: m/z

572(M+H)⁺.

如通用操作 F 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(17mg, 0.03 mmol), 得到 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸(14mg, 84%)。

LCMS: m/z 558(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.18(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.16(s, 2H), 7.04(d, 2H), 7.21(dd, 1H), 7.31(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.56-7.60(m, 4H), 7.62(d, 2H), 7.84(s, 1H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 200

使用 5-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(30mg, 0.15 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(42mg, 0.1 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-硝基-苯甲酸甲基酯(47mg, 78%)。LCMS: m/z 602(M+H)⁺.

如通用操作 F 所述处理 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-硝基-苯甲酸甲基酯(18mg, 0.03 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-硝基-苯甲酸(15mg, 86%)。

LCMS: m/z 588(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 3.98(q, 2H), 4.17(s, 2H), 7.05(d, 2H), 7.22(dd, 1H), 7.32(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.56-7.61(m, 4H), 7.63(d, 2H), 7.84(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 201

使用甲磺酰氯(16 μL, 0.2 mmol)和 DIEA(26 μL, 0.15 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑

-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(57mg, 0.1 mmol)。将得到的二磺酰胺和单磺酰胺的混合物浓缩, 并如通用操作 F 所述直接处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(23mg, 36%)。

LCMS: m/z 636(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 2.95(3, 3H), 3.97(q, 2H), 4.17(s, 2H), 7.04(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.32(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.59-7.61(m, 4H), 7.64(d, 2H), 7.84(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 202

通过类似于制备实施例 202 的方法, 制备 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸。LCMS: m/z 690(M+H)⁺。

实施例 203

使用 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸甲酯(67mg, 0.3 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(85mg, 0.2 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述直接处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸(74mg, 61%)。

LCMS: m/z 611(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 3.98(q, 2H), 4.19(s, 2H), 7.20(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 204

使用在 1 毫升 THF 中的甲磺酰胺(12mg, 0.12 mmol)和氟-N,N,N',N'-四甲基甲脒鎓六氟磷酸盐(TFFH, 53mg, 0.2 mmol), 如通用操作 G 所述处理 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-

联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸(61mg, 0.1 mmol), 得到 N-(5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酰基)-甲磺酰胺(22mg, 32%)。

LCMS: m/z 688(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.18(t, 3H), 3.19(s, 3H), 3.97(q, 2H), 4.18(s, 2H), 7.20(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.65(d, 2H), 7.72-7.78(m, 3H), 7.85(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 205

通过类似于制备实施例 203 的方法, 制备 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸。LCMS: m/z 611(M+H)⁺。

实施例 206

通过类似于制备实施例 204 的方法, 制备 N-(4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酰基)-甲磺酰胺。LCMS: m/z 688(M+H)⁺。

实施例 207

使用 4-氟-2-硝基苯甲酸甲酯(300mg, 1.5 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(423mg, 1 mmol), 得到 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-硝基-苯甲酸甲基酯, 然后将其如通用操作 K 所述处理, 得到 2-氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(297mg, 52%产率)。LCMS: m/z 572(M+H)⁺。

使用三氟甲磺酸酐(68 μ L, 0.4 mmol)和 DIEA(53 μ L, 0.3 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol)。将得

到的二磺酰胺和单磺酰胺的混合物浓缩，并如通用操作 F 所述直接处理，得到 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-三氟-甲磺酰基氨基-苯甲酸(36mg, 26%)。

LCMS: m/z 690(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.18(s, 2H), 6.56(dd, 1H), 7.14(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.34(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.63(d, 2H), 7.68(d, 2H), 7.85(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.18(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 207 类似的方法，合成下面的化合物：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
208	3-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-5-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸	690(M+H) ⁺
209	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲烷-磺酰氨基-苯甲酸	636(M+H) ⁺
210	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸	690(M+H) ⁺
211	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-甲磺酰基氨基-苯甲酸	636(M+H) ⁺
212	3-苯磺酰氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸	698(M+H) ⁺

实施例 213

如通用操作 F 所述处理 3-氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(17mg, 0.03 mmol)，得到 3-氨基-4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸(14mg, 84%)。

LCMS: m/z 558($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.18(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.16(s, 2H), 7.04(d, 2H), 7.21(dd, 1H), 7.31(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.56-7.60(m, 4H), 7.62(d, 2H), 7.84(s, 1H), 8.16(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 207 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
214	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-苯基甲磺酰基氨基苯甲酸	712($M+H$) ⁺
215	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(2-苯基-乙磺酰基氨基)-苯甲酸	726($M+H$) ⁺
216	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯甲酸	766($M+H$) ⁺
217	4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-3-(吡啶-3-磺酰氨基)-苯甲酸	699($M+H$) ⁺

实施例 218

使用 6-氯烟酸甲酯(52mg, 0.3 mmol), 如通用操作 I 所述处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(85mg, 0.2 mmol), 得到 6-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-烟酸甲基酯, 如通用操作 F 所述将其水解, 得到 6-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-烟酸(35mg, 32%)。

LCMS: m/z 544($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.18(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.16(s, 2H), 7.21(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.61-7.73(m, 5H), 7.85(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 207 类似的方法，合成下面的化合物：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
219	5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-苯甲酸	704(M+H) ⁺
220	5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-乙磺酰基氨基-苯甲酸	650(M+H) ⁺

实施例 221

使用碘代甲烷(13 μ L, 0.2 mmol)，如通用操作 P 所述处理 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(64mg, 0.1 mmol)。将得到的混合物浓缩，并如通用操作 F 所述处理，得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(甲磺酰基-甲基-氨基)-苯甲酸(15mg, 23%)。

LCMS: m/z 650(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 2.95(s, 3H), 3.44(s, 3H), 3.97(q, 2H), 4.17(s, 2H), 6.76(dd, 1H), 7.14(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.34(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.62-7.72(m, 5H), 7.84(s, 1H), 7.92(d, 1H), 8.13(d, 1H)ppm.

实施例 222

通过类似于制备实施例 221 的方法，制备 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(甲基-三氟甲烷磺酰基-氨基)-苯甲酸。LCMS: m/z 704(M+H)⁺.

实施例 223

使用 3-甲氧基苯基硼酸(152mg, 1 mmol)，如通用操作 B 所述处理 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑(205mg, 0.5 mmol)，得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-2-(3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑，将其如通用操作 C 所述处理，得到 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-醇。使用 5-氟-2-(三氟甲基)苯甲酸甲基酯(222mg, 1 mmol)，如通用操作 I 所述处理该酚，得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-

乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯。
将该酯如通用操作 F 所述水解, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸(52mg, 17%)。

LCMS: m/z 611($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.18(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.17(s, 2H), 7.21(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.35(d, 2H), 7.44(dd, 1H), 7.61(d, 1H), 7.65-7.78(m, 5H), 7.85(s, 1H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 224

使用 4-羟基苯基硼酸(86mg, 0.6 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(210mg, 77%)。

按照通用操作 W, 使用 4-叔丁基-苯硼酸(98mg, 0.55 mmol)处理所得到的 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(200mg, 0.37 mmol), 得到 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(136mg, 54%)。

使用 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(68mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(48mg, 73%产率)。

LCMS: m/z 662($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.28(s, 9H), 4.10(s, 2H), 5.35(s, 2H), 6.97(dd, 2H), 7.01(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.40-7.47(m, 4H), 7.56-7.62(m, 4H), 7.82(d, 2H), 7.95(s, 1H), 8.18(d, 1H)ppm.

实施例 225

按照通用操作 E, 用 1-溴-4,4,4-三氟丁烷(89mg, 0.47 mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(200mg, 0.37 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(186mg, 78%)。

使用 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(66mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(49mg, 76%产率)。

LCMS: m/z 662(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.90(q, 2H), 1.96(q, 2H), 2.39-2.46(m, 2H), 4.09(s, 2H), 5.31(s, 2H), 6.98(d, 2H), 7.01(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.82(d, 1H), 7.93(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 226

使用 3-氨基苯基硼酸(86mg, 0.62 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(204mg, 75%)。

按照通用操作 L, 用 2,2,2-三氟乙磺酰氯(67mg, 0.36 mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(200mg, 0.37 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(146mg, 58%)。

使用 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(69mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯

-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(52mg, 75%产率)。

LCMS: m/z 675(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.19(s, 2H), 4.58(s, 2H), 5.40(s, 2H), 7.19(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.27(d, 1H), 7.29-7.35(m, 2H), 7.39(d, 1H), 7.41(d, 2H), 7.47-7.49(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.84(d, 2H), 8.03(s, 1H), 10.5(s, 1H)ppm.

实施例 227

使用 4-N-Boc-氨基-3-甲氧基苯基硼酸(200mg, 0.74 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(228mg, 68%)。

使用 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(68mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(51mg, 77%产率)。

LCMS: m/z 659(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.46(s, 9H), 3.87(s, 3H), 4.10(s, 2H), 5.35(s, 2H), 7.10(d, 1H), 7.14(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.45(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.51(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.73(d, 2H), 7.83(s, 1H), 8.18(d, 1H)ppm.

实施例 228

通过类似于制备实施例 227 的方法, 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸。

LCMS: m/z 645(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.23(d, 6H), 3.87(s, 3H), 4.12(s, 2H), 4.89(q, 1H), 5.46(s, 2H), 7.13-7.16(m, 4H), 7.18(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.73(d, 2H), 7.82(d, 2H), 8.27(s, 1H)ppm.

实施例 229

按照通用操作 AA, 由甲磺酰胺(5mg, 0.045 mmol)和 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(33mg, 0.05 mmol)制备 N-{4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酰基}-甲磺酰胺(19mg, 51%)。

LCMS: m/z 739($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.27(s, 9 H), 3.47(s, 3H), 4.12(s, 2H), 5.36(s, 2 H), 6.96(dd, 2H), 7.02(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.40-7.47(m, 4H), 7.53-7.61(m, 4H), 7.80(d, 2H), 7.85(s, 1H), 8.20(d, 1H)ppm.

实施例 230

使用 4-硝基-苄基溴, 如通用操作 E 所述处理 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(19.1 克, 50 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-硝基苄基咪唑(17.5 克, 67%)。

使用 3-(甲基磺酰氨基)-苯基硼酸(2.8 克, 13 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-硝基苄基咪唑(5.2 克, 10 mmol), 得到 N-{4'-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基}甲磺酰胺(3.9 克, 64%)。

LCMS: m/z 608($M+H$)⁺.

实施例 231

按照通用操作 K, 将 N-{4'-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基}甲磺酰胺(3.0 克 5.0 mmol)还原, 得到 N-{4'-[1-(4-氨基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基}-甲磺酰胺(2.2 克 77%)。

按照通用操作 E, 用溴乙酸甲酯(0.6 克, 3.9 mmol)处理所得到的

N-{4'-[1-(4-氨基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-3-基}-甲磺酰胺(2.0 克, 3.5 mmol)), 得到{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(1.76 克, 80%)。

使用{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 F 制备{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸(51mg, 77%)。

LCMS: m/z 636(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.22(s, 2H), 3.07(s, 2H), 3.35(s, 3H), 4.14(s, 2H), 7.17(d, 2H), 7.21-7.46(m, 6H), 7.54(d, 2H), 7.64(d, 2H), 7.97(d, 2H), 8.04(d, 2H), 8.19(s, 1H)ppm.

实施例 232

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 3-三氟甲基苯乙酸(10 克, 50 摩尔), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-1H-咪唑(8.2 克, 45%产率)。

使用 4-硝基-苄基溴, 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-1H-咪唑(3.8 克, 10 mmol), 得到 4-[2-(3-三氟-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-硝基苄基咪唑(3.5 克, 68%产率)。

按照通用操作 K, 将得到的 4-[2-(3-三氟-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-硝基苄基咪唑(2.5 克, 5 mmol)还原, 并按照通用操作 E, 用溴乙酸甲酯烷基化, 得到{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(1.8 克, 66%)。

使用{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 Y3 制备

5-{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苄基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1-[1,2,5]-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(28mg, 55%产率)。

LCMS: m/z 696($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.93(s, 2H), 4.23(s, 2H), 5.17(s, 2H), 6.90(d, 1H), 7.01(d, 1H), 7.10(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.59(d, 2H), 7.88(s, 1H), 8.10(d, 1H)ppm.

实施例 233

按照通用操作 D, 由 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(59mg, 0.1 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(30mg, 50%)。

LCMS: m/z 596($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.91-2.98(m, 2H), 3.07-3.38(m, 2H), 5.35(s, 2H), 7.17(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.37(dd, 1H), 7.47(d, 2H), 7.54(d, 2H), 7.58-8.02(m, 4H), 8.10(d, 1H)ppm.

实施例 234

通过类似于制备实施例 233 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(28mg, 48%)。

LCMS: m/z 596($M+H$)⁺.

实施例 235

按照通用操作 D, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(60mg, 0.1 mmol)还原, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(29mg, 48%)。

LCMS: m/z 606($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.03(m, 2H), 2.69(m, 2H), 3.28(s, 3H), 5.34(s, 2H), 7.15(d, 2H), 7.26(d,

2H), 7.39(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.68(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.85-8.02(m, 4H), 8.15(d, 1H)ppm.

实施例 236

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-三氟甲基氢化肉桂酸(11 克, 50 摩尔), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(6.2 克, 33%产率)。

使用 4-硝基-苄基溴, 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(3.8 克, 10 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-硝基苄基咪唑(2.8 克, 54%)。

LCMS: m/z 521(M+H)⁺.

实施例 237

按照通用操作 K, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-硝基苄基咪唑(2.6 克, 5 mmol)还原, 并按照通用操作 E 用溴乙酸甲酯烷基化, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(1.8 克, 64%)。

按照通用操作 Y3, 由(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(56mg, 0.1 mmol)制备 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮 1,1-二氧化物(28mg, 54%产率)。

LCMS: m/z 610(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.96(m, 2H), 3.03(m, 2H), 3.95(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.03(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.87(s, 1H), 8.15(d, 2H)ppm.

实施例 238

按照通用操作 D, 将 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(63mg, 0.1 mmol)还原, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(29mg, 46%产率)。

LCMS: m/z 628(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.97(m, 2H), 3.07(m, 2H), 3.97(s, 2H), 5.16(s, 2H), 7.03(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.25(d, 1H), 7.42(d, 2H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.88(s, 1H)ppm.

实施例 239

按照通用操作 D, 将 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(69mg, 0.1 mmol)还原, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-乙基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(27mg, 39%产率)。

LCMS: m/z 702(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.96(m, 2H), 3.01(m, 2H), 3.92(s, 2H), 5.15(s, 2H), 7.03(d, 1H), 7.05(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.36-7.48(m, 2H), 7.50-7.60(m, 2H), 7.63(d, 2H), 7.75(d, 2H), 7.88(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 240

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-甲氧基苯甲酸(7.5 克, 50 摩尔), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(6.2 克, 39%)。

使用 4-溴甲基苯甲酸甲酯(2.5 克, 11 mmol), 如通用操作 E 所述处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(3.2 克, 10 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑-1-基-甲基]-苯甲酸甲酯(3.2 克, 68%产率)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.3 克, 5 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(1.67 克, 75%)。

LCMS: m/z 454(M+H)⁺.

实施例 241

按照通用操作 C, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.3 克, 5 mmol)脱烷烃, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-羟基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.8 克, 78%)。

按照通用操作 E, 用 4-甲基磺酰基苄基溴(0.99 克, 3.9 mmol)将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-羟基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.5 克, 3.3 mmol)烷基化, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(1.4 克, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(310mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(255mg, 84%)。

LCMS: m/z 608(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.22(s, 3H), 5.28(s, 2H), 5.49(s, 2H), 7.08(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.70(d, 2H), 7.72(d, 2H), 7.94(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.23(d, 2H)ppm.

实施例 242

如通用操作 W 所述, 用 3-甲基磺酰基苯基硼酸(0.9 克, 4.9 mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-羟基-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.5 克, 3.3 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(1.2 克, 63%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(304mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(3-甲磺酰基-苯氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(225mg, 76%)。

LCMS: m/z 594(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.25(s, 3H), 5.54(s, 2H), 7.14(d, 2H), 7.17(d, 1H), 7.38(d, 2H), 7.47(s, 1H), 7.50(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.66–7.788(m, 2H), 7.90(d, 2H), 8.14(s, 1H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 243

如通用操作 E 所述, 用 4-溴苄基溴(3.0 克, 12mmol)处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(3.2 克, 10 mmol), 得到 1-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(3.2 g, 66%)。

使用 3-三氟甲基苯基硼酸(1.1 克, 5.8 mmol), 如通用操作 B 所述处理 1-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1H-咪唑(2.4 克, 5 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)1H-咪唑(2.1mg, 77%)。

LCMS: m/z 454(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.78(s, 3H), 5.41(s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.18(d, 2H), 7.39(d, 2H), 7.47-7.59(m, 2H), 7.64(d, 1H), 7.70(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.94(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.23(d, 1H)ppm.

实施例 244

通过类似于制备实施例 243 的方法, 制备 4-{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-丁酸。
LCMS: m/z 626(M+H)⁺.

实施例 245

按照通用操作 E, 用溴乙酸甲酯(169mg, 1.1 mmol)将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯酚(540mg, 1 mmol)烷基化, 得到{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-乙酸甲基酯(399mg, 66%)。

按照通用操作 F, 将{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-乙酸甲基酯(306mg, 0.5 mmol)水解, 得到{4-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-苯氧基}-乙酸(255mg, 85%)。

LCMS: m/z 598($M+H$)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.27(s, 2H), 5.45(s, 2H), 6.88(d, 2H), 7.18(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.51(d, 1H), 7.63-7.70(m, 2H), 7.72(d, 2H), 7.86(d, 2H), 8.06(s, 1H), 8.23(d, 2H)ppm.

实施例 246

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴苯甲酸(10 克, 50 摩尔), 得到 2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(11.2 克, 61%)。

使用 4-溴甲基苯甲酸甲酯(2.5 克, 11 mmol), 如通用操作 E 所述处理 2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(3.7 克, 10 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(3.2 克, 62%)。

使用 4-羟基苯基硼酸(800mg, 5.8 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.5 克, 5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.9 克, 74%)。

按照通用操作 E, 用溴乙烷(60mg, 0.52 mmol)处理所得到的

4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-乙氧基-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(216mg, 77%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-乙氧基]-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(185mg, 0.3 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-乙氧基]-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(155mg, 86%)。LCMS: m/z 544(M+H)⁺。

实施例 247

通过类似于制备实施例 246 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸。LCMS: m/z 626(M+H)⁺。

实施例 248

使用 3-氨基苯基硼酸(797mg, 5.8 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.5 克, 5 mmol), 得到 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1.9 克, 74%)。

按照通用操作 E, 用 4-甲基磺酰基苄基溴(0.99 克, 3.9 mmol)将得到的 4-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(264mg, 0.5 mmol)烷基化, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(4-甲磺酰基-苄基氨基)-联苯-4-基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(1.4 克, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(310mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(4-甲磺酰基-苄氧基)-苯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(325mg, 81%)。

LCMS: m/z 683(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.18(s, 3H), 4.46(s, 2H), 5.56(s, 2H), 6.56(d, 2H), 6.84(d, 2H), 7.13(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.50(d, 1H), 7.51-7.67(m, 4H), 7.86-7.91(m, 4H), 8.13(d, 2H), 8.25(d, 1H)ppm.

实施例 249

使用 3-甲磺酰基苯基硼酸(1.1 克, 5.5 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.5 克, 5 mmol), 得到 4-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.1 克, 71%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(295mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(227mg, 79%)。LCMS: m/z 578(M+H)⁺。

实施例 250

使用 3-三氟甲基苯基硼酸(1.0 克, 5.7 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.5 克, 5 mmol), 得到 4-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.0 克, 71%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-(3'-三氟-甲基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(290mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(225mg, 79%)。

LCMS: m/z 568(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.64(d, 2H), 7.25(d, 2H), 7.58(d, 1H), 7.73-7.82(m, 4H), 7.90-7.95(m, 4H), 8.08(d, 2H), 8.16(d, 2H), 8.30(s, 1H)ppm.

实施例 251

使用 N-boc-氨基-3-甲氧基苯基硼酸(1.5 克, 5.7 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.5 克, 5 mmol), 得到 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(2.3 克, 72%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(329mg, 0.5 mmol) 水解, 得到 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(225mg, 70%)。

LCMS: m/z 645(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.44(s, 9H), 3.86(s, 3H), 5.36(s, 2H), 7.09(d, 1H), 7.11(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.57(s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.74(d, 2H), 7.81(s, 1H), 8.16(d, 1H)ppm.

实施例 252

按照通用操作 O, 用 4N HCl 处理 4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(64mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(42mg, 77%)。

LCMS: m/z 545(M+H)⁺;

实施例 253

按照通用操作 L, 用甲磺酰氯处理 4-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(109mg, 0.2 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(79mg, 71%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-

甲氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(32mg, 0.5 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲氧基-联苯-4-基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(24mg, 75%)。

LCMS: m/z 623(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.99(s, 3H), 3.85(s, 3H), 5.58(s, 2H), 7.18(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.28-7.736(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.67-7.78(m, 2H), 7.80(s, 1H), 7.90(d, 2H), 8.16(s, 1H), 8.29(d, 1H), 9.01(s, 1H)ppm.

实施例 254

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-溴苯乙酸(11 克, 50 摩尔), 得到 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(11.2 克, 57%)。

按照通用操作 I, 使 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(3.8 克, 10 mmol)与 4-氟苯甲酸乙酯(2.5 克, 15 mmol)反应, 得到 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(3.89 克, 74%)。

使用 4-羟基苯基硼酸(800mg, 5.8 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.7 克, 5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(1.9 克, 69%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(54mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(41mg, 80%)。

LCMS: m/z 516(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.08(s, 2H), 6.80(d, 2H), 7.05(d, 2H), 7.35-7.43(m, 2H), 7.46(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.64(d, 2H), 7.93(s, 1H), 8.01(d, 2H), 8.21(d, 2H)ppm.

实施例 255

使用 3-甲基磺酰基苯基硼酸(1.1 克, 5.5 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.7 克, 5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.1 克, 69%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(41mg, 72%)。

LCMS: m/z 578(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.09(s, 3H), 4.12(s, 2H), 6.91(d, 2H), 7.07(d, 2H), 7.25-7.38(m, 2H), 7.42(d, 1H), 7.51(d, 2H), 7.64(d, 2H), 7.91(s, 1H), 8.11(d, 2H), 8.21(d, 2H)ppm.

实施例 256

使用 3-三氟甲基苯基硼酸(1.0 克, 5.3 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.7 克, 5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.1 克, 69%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(49mg, 85%)。

LCMS: m/z 568(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.19(s, 2H), 7.17(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.49-7.64(m, 4H), 7.68(d, 2H), 7.90(d, 2H), 8.02(s, 1H), 8.07(d, 2H), 8.20(d, 2H)ppm.

实施例 257

按照通用操作 E, 用溴乙烷将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联

苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol)烷基化, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(212mg, 74%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(57mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-乙氧基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(49mg, 83%)。LCMS: m/z 544(M+H)⁺;

实施例 258

使用 4-氨基苯基硼酸(0.78 克, 5.6 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(2.7 克, 5 mmol), 得到 4-[2-(4'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(1.8 克, 65%)。

按照通用操作 L, 用异丙基磺酰氯(82mg, 0.57 mmol)处理 4-[2-(4'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(218mg, 67%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(65mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(49mg, 79%)。

LCMS: m/z 621(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.24(d, 6H), 3.25(m, 1H), 4.14(s, 2H), 7.10(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.47-7.52(m, 4H), 7.55(d, 2H), 7.64(s, 1H), 7.98(s, 1H), 8.03(d, 2H), 8.18(d, 2H), 9.89(s, 1H)ppm.

实施例 259

按照通用操作 E, 用 1-溴 4,4,4-三氟丁烷(110mg, 0.52 mmol)将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol)烷基化, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(226mg, 67%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(65mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(50mg, 80%)。

LCMS: m/z 626(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.90(m, 2H), 2.36(m 2H), 4.04(m, 2H), 4.16(s, 2H), 6.98(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.46-7.55(m, 4H), 7.58(d, 2H), 7.65(d, 2H), 8.01(s, 1H), 8.06(d, 2H), 8.21(d, 2H)ppm.

实施例 260

按照通用操作 W, 用 3-甲磺酰基苯基硼酸(110mg, 0.55mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(247mg, 69%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(70mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(61mg, 84%)。

LCMS: m/z 670(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.19(s, 2H), 7.13(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.49-7.57(m, 6H), 7.59(s, 1H), 7.66(d, 2H), 7.69(d, 2H), 7.90(d, 2H), 8.06(d, 2H), 8.19(d, 2H)ppm.

实施例 261

按照通用操作 W, 用 4-叔丁基苯基硼酸(98mg, 0.55mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(227mg, 66%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(68mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(59mg, 82%)。

LCMS: m/z 670(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.28(s, 9H), 4.16(s, 2H), 6.96(dd, 2H), 7.11(d, 2H), 7.40(d, 2H), 7.42(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.51-7.66(m, 4H), 8.01(dd, 2H), 8.21(d, 2H)ppm.

实施例 262

按照通用操作 L, 用 3-三氟甲基苯磺酰氯(136mg, 0.57 mmol)处理 4-[2-(4'-氨基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸甲基酯(248mg, 66%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸甲基酯(75mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(59mg, 76%)。

LCMS: m/z 621(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.14(s, 2H), 7.08(d, 2H), 7.12(d, 2H), 7.43(d, 2H), 7.45-7.50(m, 4H), 7.51(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.80(s, 1H), 8.01(d, 2H), 8.04(d, 2H), 8.17(d, 2H)ppm.

实施例 263

按照通用操作 W, 用 4-三氟甲基苯基硼酸(110mg, 0.57 mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑并 1-基}-苯甲酸乙酯(217mg, 65%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑并 1-基}-苯甲酸乙酯(68mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑并 1-基}-苯甲酸(57mg, 81%)。

LCMS: m/z 660(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.19(s, 2H), 7.13-7.19(m, 4H), 7.48-7.59(m 4H), 7.61-7.75(m, 6H), 8.05(d, 2H), 8.09(d, 2H), 8.21(d, 2H)ppm.

利用与制备实施例 265 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
264	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑-1-基}-苯甲酸	660(M+H) ⁺
265	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑-1-基}-苯甲酸	684(M+H) ⁺
266	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[3'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基-甲基]咪唑并 1-基}-苯甲酸	660(M+H) ⁺

实施例 267

按照通用操作 AA, 由甲磺酰胺(5mg, 0.045 mmol)和 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸(33mg, 0.05 mmol)制备 N-{4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酰基}-甲磺酰胺(17mg, 47%)。

LCMS: m/z 725(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.27(s, 9H), 3.47(s, 3H), 4.16(s, 2H), 6.96(dd, 2H), 7.02(d, 2H), 7.14(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.39-7.47(m, 4H), 7.51-7.63(m, 4H), 7.81(d, 2H),

7.87(s, 1H), 8.19(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 267 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
268	N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酰基)-N,N-二甲磺酰胺	815(M+H) ⁺
269	N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酰基)-甲磺酰胺	737(M+H) ⁺
270	乙磺酸 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酰胺	739(M+H) ⁺

实施例 271

按照通用操作 AA, 由 2.0 M 甲胺的甲醇溶液和 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(33mg, 0.05 mmol)制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(3-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-N-甲基-苯甲酰胺(19mg, 59%)。LCMS: m/z 673(M+H)⁺;

实施例 272

按照通用操作 I, 使 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(3.8 克, 10 mmol)与 5-氟-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(3.4 克, 15 mmol)反应, 得到 5-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(3.9 克, 67%)。

使用 4-羟基苯基硼酸(800mg, 5.8 mmol), 如通用操作 B 所述处理 5-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(2.9 克, 5 mmol), 得到 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲

基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(2.1 克, 70%)。

按照通用操作 F, 将 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸(44mg, 76%)。

LCMS: m/z 584(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.16(s, 2H), 6.55(s, 1H), 6.77(s, 2H), 7.11(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.66(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.96(s, 1H), 8.11(d, 2H), 9.52(s, 1H)ppm.

实施例 273

按照通用操作 I, 用 4-氟硝基苯(160mg, 1.1 mmol)处理 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(600mg, 1mmol), 得到 5-[2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(521mg, 72%)。

按照通用操作 F, 将 5-[2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(72mg, 0.1 mmol)水解, 得到 5-[2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸(57mg, 81%产率)。

LCMS: m/z 705(M+H)⁺;

实施例 274

按照通用操作 K, 将 5-[2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(720mg, 1 mmol)还原, 得到 5-[2-[4'-(4-氨基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(586mg, 85%)。

按照通用操作 L, 用异丁基磺酰氯(89mg, 0.56 mmol)处理 5-[2-[4'-(4-氨基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(345mg, 0.5 mmol), 得到 5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(2-甲基-丙烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(291mg, 71%)。

按照通用操作 F, 将 5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(2-甲基-丙烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(81mg, 0.1 mmol)水解, 得到 5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(2-甲基-丙烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸(62mg, 78%)。

LCMS: m/z 795(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.11(d, 6H), 2.12(m, 1H), 4.14(s, 2H), 4.19(m, 2H), 7.02(d, 2H), 7.06(d, 2H), 7.17(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.47-7.52(m, 2H), 7.60(d, 2H), 7.62(d, 2H), 7.75(d, 2H), 8.01(s, 1H), 8.16(d, 2H)ppm.

利用与制备实施例 274 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
275	5-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-乙磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-2-三氟甲基-苯甲酸	795(M+H) ⁺
276	5-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4'-[4-(戊烷-1-磺酰氨基)-苯氧基]-联苯-4-基甲基}-咪唑-1-基)-2-三氟甲基-苯甲酸	809(M+H) ⁺

实施例 277

按照通用操作 W, 用 4-叔丁基苯基硼酸(99mg, 0.55mmol)处理 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(299mg, 0.5 mmol), 得到 5-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(231mg, 64%)。

按照通用操作 F, 将 5-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(73mg, 0.1 mmol)水解, 得到 5-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲基-苯甲酸(59mg, 83%)。

LCMS: m/z 716(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.29(s, 9H), 4.18(s, 2H), 6.98(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.47(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.57-7.67(m, 4H), 8.01(dd, 2H), 8.19(s, 1H)ppm.

实施例 278

按照通用操作 I, 使 2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(3.8 克, 10 mmol)与 4-氟-2-硝基苯甲酸甲基酯(2.9 克, 15 mmol)反应, 得到 2-硝基-4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(3.8 克, 67%)。

按照通用操作 K, 将 2-硝基-4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(2.8 克, 5 mmol)还原, 得到 2-氨基-4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(1.81 克, 68%)。

按照通用操作 L, 用甲磺酰氯(405mg, 3.5 mmol)处理 2-氨基-4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(1.78 克, 3.3 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基苯甲酸甲基酯(1.39 克, 68%)。

使用 4-羟基苯基硼酸(80mg, 0.57 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]甲磺酰基氨基苯甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol), 得到[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(209mg, 67%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲

基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(63mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(47mg, 77%)。

LCMS: m/z 609(M+H)⁺;

利用与制备实施例 278 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
279	4-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸	649(M+H) ⁺
280	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸	661(M+H) ⁺
281	4-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-三氟甲磺酰基氨基-苯甲酸	649(M+H) ⁺

实施例 282

按照通用操作 W, 用 4-叔丁基苯基硼酸(99mg, 0.55mmol)处理 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(311mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(241mg, 64%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(75mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-[4'-(4-叔丁基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(61mg, 83%)。

LCMS: m/z 741(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.29(s, 9H), 3.34(s, 3H), 4.18(s, 2H), 6.97(d, 2H), 7.10(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.51(d, 2H), 7.53(d, 2H), 7.55-7.67(m, 4H), 8.01(dd, 2H), 8.19(s, 1H)ppm.

实施例 283

按照通用操作 A, 使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴处理 4-溴苯氧基乙酸(23.1 克, 10 mmol), 得到 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(14.3 克, 36%)。LCMS: m/z 399(M+H)⁺.

使用溴乙烷, 如通用操作 E 所述处理 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(11.9 克, 30 mmol), 得到 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑(10.3 克, 82%产率)。LCMS: m/z 427(M+H).

使用 3-羟基苯硼酸(200mg, 1.4 mmol), 如通用操作 B 所述处理 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑(430mg, 1 mmol), 得到 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-醇(270mg, 61%产率)。

LCMS: m/z 439(M+H)⁺.

按照该通用操作 E, 用 4-溴丁酸甲酯(13mg, 0.07 mmol)处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-醇(25mg, 0.05 mmol), 得到 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-丁酸甲基酯(20mg, 61%)。

使用 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-丁酸甲基酯(18mg, 0.03 mmol), 按照通用操作 F 制备 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-丁酸(12mg, 70%)。

LCMS: m/z 526(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.48(t, 3H), 2.05(q, 2H), 2.48(q, 2H), 4.12-4.15(m, 2H), 4.22-4.25(m, 2H), 5.35(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.23(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.56-7.73(m, 4H), 8.06(s, 2H), 8.21(d, 1H)ppm.

实施例 284

按照通用操作 I, 使 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-醇(44mg, 0.1 mmol)与 5-氟-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(34mg, 1.5 mmol)反应, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(41mg, 64%)。

按照通用操作 F, 将 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)水解, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲氧基]-联苯-3-基氧基}-2-三氟甲基-苯甲酸(51mg, 80%)。

LCMS: m/z 628(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.36(t, 3H), 4.10(q, 2H), 5.26(s, 2H), 6.99(d, 2H), 7.05(d, 2H), 7.16(d, 2H), 7.38(s, 1H), 7.44(d, 1H), 7.46-7.50(m, 2H), 7.58-7.66(m, 2H), 7.96(s, 1H), 8.13(d, 2H)ppm.

实施例 285

按照通用操作 E, 用 4-溴甲基苯甲酸甲酯(3.5 克, 15 mmol)处理 2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4 克, 10 mmol), 得到 4-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(4.12 克, 76%)。

使用 4-三氟甲基苯硼酸(108mg, 0.57 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(274mg, 0.5 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(221mg, 72%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基

甲基]-苯甲酸(50mg, 80%)。

LCMS: m/z 598(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.25(s, 2H), 5.47(s, 2H), 7.05(d, 2H), 7.29(d, 2H), 7.46(d, 1H), 7.48(d, 2H), 7.63-7.68(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.83(d, 2H), 7.88(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.14(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 285 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
286	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	598(M+H) ⁺
287	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基联苯-4-基氧基甲基)咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯	608(M+H) ⁺
288	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(3'-甲磺酰基联苯-4-基氧基甲基)咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯	608(M+H) ⁺

实施例 289

使用 4-氨基苯基硼酸(78mg, 0.56 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苯氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(274mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-(4'-氨基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(201mg, 71%)。

按照通用操作 L, 使 4-[2-(4'-氨基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(186mg, 0.33 mmol)与甲磺酰氯(40mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(167mg, 79%)。

按照通用操作 F, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(51mg, 78%)。

LCMS: m/z 623(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.01(s, 3H), 5.24(s, 2H), 5.49(s, 2H), 6.99(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.48-7.57(m, 2H), 7.59(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.90(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.13(d, 1H), 9.8(s, 1H)ppm.

利用与制备实施例 289 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
290	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	691(M+H) ⁺
291	4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基氧基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	691(M+H) ⁺
292	4-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	675(M+H) ⁺

实施例 293

按照通用操作, 用 2N HCl 的二噁烷溶液处理实施例 292 的化合物 (69mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基氧基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(41mg, 70%产率)。

LCMS: m/z 575(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.98(s, 3H), 5.36(s, 2H), 5.56(s, 2H), 6.99(d, 2H), 7.03(d, 1H), 7.25(d, 1H), 7.36(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.49(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.91(d, 2H), 7.93(d, 2H), 8.10(d, 1H), 8.17(s, 1H)ppm.

实施例 294

按照通用操作 I, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与 4-氟苯甲酸乙酯(2.5 克, 15 mmol)反应, 得到 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(3.9 克, 70%)。

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-(甲磺酰基)-苯基硼酸(110mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(226mg, 73%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(62mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(46mg, 78%)。

LCMS: $590(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.27(s, 3H), 6.97(s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.55(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.69-7.79(m, 4H), 7.90(d, 2H), 8.04(d, 2H), 8.16-8.18(m, 2H), 8.29(s, 1H), 8.32(s, 1H)ppm.

实施例 295

通过类似于制备实施例 294 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸。
LCMS: $580(\text{M}+\text{H})^+$.

实施例 296

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸乙酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-(氨基)-苯基硼酸(75mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(212mg, 76%)。

按照通用操作 L, 使 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(185mg, 0.33 mmol)与甲磺酰氯(40mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(159mg, 75%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸乙酯(64mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(49mg, 80%产率)。

LCMS: 605(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.05(s, 3H), 6.49(d, 2H), 6.62(d, 2H), 6.69(s, 1H), 6.92(d, 1H), 7.06(d, 2H), 7.21(s, 1H), 7.40-7.54(m, 3H), 7.56-7.66(m, 2H), 8.13(d, 2H), 8.30(d, 1H), 9.63(s, 1H), 9.87(s, 1H)ppm.

利用与制备实施例 296 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
297	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-苯甲酸	673(M+H) ⁺
298	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-苯甲酸	633(M+H) ⁺

实施例 299

按照通用操作 I, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与 3-氟苯甲酸甲酯(2.3 克, 15 mmol)反应, 得到 3-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(3.7 克, 70%)。

按照通用操作 B, 将 3-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-苯甲酸甲基酯(265mg, 0.5 mmol)与 3-(甲磺酰基)-苯基硼酸(110mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸甲基酯(212mg, 70%)。

按照通用操作 F, 将 3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯

-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲酸(47mg, 81%产率)。

LCMS: $590(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.28(s, 3H), 6.96(s, 1H), 7.02(s, 1H), 7.53(d, 2H), 7.57(d, 2H), 7.66-7.79(m, 4H), 7.93(d, 1H), 8.09-8.18(m, 3H), 8.22(d, 2H), 8.27(s, 1H), 8.32(s, 1H)ppm.

实施例 300

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与 4-(溴甲基)苯甲酸甲酯(3.5 克, 15 mmol)反应, 得到 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(4.1 克, 75%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(46mg, 85%)。

LCMS: m/z 529($\text{M}+\text{H})^+$

实施例 301

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-羟基苯基硼酸(76mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(171mg, 67%)。

按照通用操作 I, 用 4-氟硝基苯(39mg, 0.27 mmol)处理 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-羟基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(139mg, 0.25 mmol), 得到 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯

(119mg, 70%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(68mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(49mg, 74%)。

LCMS: m/z 663(M+H)⁺

实施例 302

按照通用操作 K, 将 4-[2-{2-[4'-(4-硝基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(170mg, 0.25 mmol)还原成氨基化合物(121mg, 74%), 并用甲磺酰氯(23mg, 0.2 mmol)处理, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酸甲基酯(101mg, 75%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酸甲基酯(73mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(4-甲磺酰基氨基-苯氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酸(56mg, 78%)。

LCMS: m/z 711(M+H)⁺

实施例 303

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-(叔丁基)-苯基硼酸(98mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(207mg, 69%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(207mg, 69%)水解, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(134mg, 64%)。

基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol) 水解, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(45mg, 77%)。

LCMS: 582(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.28(s, 9H), 5.84(s, 2H), 7.47-7.51(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.58-7.64(m, 3H), 7.71-7.88(m, 4H), 7.90-7.99(m, 4H), 8.14-8.19(m, 3H), 8.32(s, 1H)ppm.

利用与制备实施例 303 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
304	4-[2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	594(M+H) ⁺
305	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	604(M+H) ⁺
306	4-[2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸	510(M+H) ⁺

实施例 307

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(2.0 克, 5 mmol)与 4-(溴甲基)苯乙酸甲基酯(1.5 克, 6 mmol)反应, 得到{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-乙酸甲基酯(1.7 克, 60%)。

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-乙酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-(三氟甲基)-苯基硼酸(104mg, 0.55 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(198mg, 65%)。

按照通用操作 F, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸甲基酯(63mg, 0.1 mmol)

水解,得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸(46mg, 75%)。

LCMS: 608(M+H)⁺

实施例 308

通过类似于制备实施例 307 的方法, 制备(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-乙酸。LCMS: 618(M+H)⁺

实施例 309

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 5-氯噻吩-2-硼酸(90mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-{2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(199mg, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(58mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(42mg, 75%)。

LCMS: 566(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.43(s, 2H), 6.57(d, 1H), 6.70(d, 1H), 7.02-7.17(m, 4H), 7.18-7.27(m, 2H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.50-7.64(m, 2H), 7.75(d, 1H), 8.03-8.09(m, 2H), 8.22(d, 1H)ppm.

实施例 310

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-异丙基苯硫基硼酸(108mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯

(211mg, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol) 水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(50mg, 80%)。

LCMS: 600(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.26(d, 6H), 3.48(m, 1H), 5.43(s, 2H), 6.54(d, 1H), 6.73(d, 1H), 7.02-7.17(m, 4H), 7.19-7.28(m, 2H), 7.42-7.49(m, 2H), 7.50-7.68(m, 4H), 7.70(d, 1H), 8.04-8.11(m, 2H), 8.26(d, 1H)ppm.

实施例 311

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基-硼酸(160mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 2-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(217mg, 61%)。

按照通用操作 F, 将 2-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(70mg, 0.1 mmol)水解, 得到 2-(4-{2-[1-(4-羧基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(56mg, 82%)。

LCMS: 696(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.27(s, 9H), 3.78(s, 3H), 5.64(s, 2H), 6.85(s, 1H), 6.95(d, 1H), 7.12(s, 1H), 7.34(d, 2H), 7.37(d, 2H), 7.43-7.55(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.72(d, 2H), 7.91-7.97(m, 2H), 8.12(s, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 312

按照通用操作, 用 2N HCl 的二噁烷溶液处理 2-(4-{2-[1-(4-羧基-

苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烷基}-苯基)-5-甲氧基-吡啶-1-羧酸叔丁基酯(70mg, 0.1 mmol), 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-苯基]-(E)-乙烷基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(47mg, 79%)。

LCMS: 596(M+H)⁺

实施例 313

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-(吗啉代)苯基硼酸 HCl(146mg, 0.6 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-吗啉-4-基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(207mg, 66%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-吗啉-4-基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(63mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-吗啉-4-基-联苯-4-基)-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(49mg, 80%)。

LCMS: 611(M+H)⁺

实施例 314

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烷基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 2-甲氧基-5-吡啶-硼酸(84mg, 0.55mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(201mg, 70%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烷基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(47mg, 81%产率)。

LCMS: 557(M+H)⁺

实施例 315

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与吡啶硼酸(68mg, 0.55mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(197mg, 72%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(41mg, 78%产率)。

LCMS: 527(M+H)⁺

实施例 316

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与嘧啶硼酸(69mg, 0.55mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(嘧啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(167mg, 62%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(嘧啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(嘧啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(38mg, 71%产率)。

LCMS: 528(M+H)⁺

实施例 317

按照通用操作 C, 使 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol)与三溴化硼(50mg, 0.2 mmol)反应, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯

基)-2-[2-[4-(6-羟基-吡啶-3-基)-苯基]-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(31mg, 55%产率)。

LCMS: 543(M+H)⁺

实施例 318

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-乙基亚磺酰基苯基硼酸(109mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙烷亚磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(201mg, 65%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙烷亚磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙烷亚磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(50mg, 80%)。

LCMS: 602(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.07(t, 3H), 2.79(m, 1H), 3.06(m, 1H), 5.65(s, 2H), 7.35-7.40(m, 4H), 7.51(d, 1H), 7.53(s, 1H), 7.57(d, 1H), 7.61-7.78(m, 5H), 7.90-7.95(m, 4H), 8.11(s, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 319

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 5-乙酰基噻吩-2-硼酸(94mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基-苯基)]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(198mg, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基-苯基)]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(58mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基-苯基)]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-

二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(47mg, 82%产率)。

LCMS: 574(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.70(s, 2H), 7.39-7.43(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.70-7.82(m, 5H), 7.93-7.96(m, 4H), 8.18-8.22(m, 4H)ppm.

实施例 320

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-氨基-苯基硼酸(75mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯甲基酯(201mg, 72%)。

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基(185mg, 0.33 mmol)与 2,2,2-三氟乙磺酰氯(64mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(179mg, 76%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(70mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-苯甲酸(51mg, 75%)。

LCMS: 687(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 4.49(m 2H), 5.63(s, 2H), 7.18(d, 1H), 7.34-7.59(m, 6H), 7.60-7.65(m, 4H), 7.76(d, 2H), 7.92(d, 2H), 8.11-8.15(m, 2H), 8.28(d, 2H)ppm.

实施例 321

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-甲氧羰基-

苯基硼酸(99mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(211mg, 70%)。

按照通用操作 F, 将 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(60mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧羰基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸(39mg, 68%产率)。

LCMS: 570(M+H)⁺

实施例 322

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(3'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基(185mg, 0.33 mmol)与溴乙酸甲酯(4mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(甲氧基羰基甲基-氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(161mg, 77%)。

按照通用操作 Y3, 由 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(甲氧基羰基甲基-氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(157mg, 0.25 mmol)制备 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(97mg, 57%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(68mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]-噻二唑烷-2-基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(51mg, 78%产率)。

LCMS: 660(M+H)⁺.

实施例 323

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-氨基-苯基硼酸(75mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-[2-(4'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯甲基酯(211mg, 75%)。

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4'-氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(185mg, 0.33 mmol)与 2,2,2-三氟乙磺酰氯(64mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(181mg, 78%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(70mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基)-苯甲酸(54mg, 79%)。

LCMS: 687(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 4.55(m, 2H), 5.71(s, 2H), 7.30(d, 2H), 7.41(d, 2H), 7.58-7.64(m, 6H), 7.72-7.78(m, 4H), 7.93(d, 2H), 8.01(d, 1H), 8.21(d, 1H), 10.61(s, 1H)ppm.

实施例 324

通过类似于制备实施例 323 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸。LCMS: 627(M+H)⁺

实施例 325

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 4-N-boc-氨

基-3-甲氧基苯基硼酸(148mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(214mg, 62%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(69mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(55mg, 82%)。

LCMS: 671(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.44(s, 9H), 3.86(s, 3H), 5.69(s, 2H), 6.99(d, 2H), 7.12(d, 1H), 7.19(d, 2H), 7.31(d, 2H), 7.46(d, 1H), 7.56-7.73(m, 4H), 7.91(d, 2H), 8.06(s, 1H), 8.18(d, 2H)ppm

实施例 326

按照通用操作 O, 用 2N HCl 的二噁烷溶液处理 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(67mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(41mg, 72%)。

LCMS: 571(M+H)⁺

实施例 327

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(195mg, 0.33 mmol)与 2,2,2-三氟乙磺酰氯(64mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基-氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(189mg, 77%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-

三氟-乙磺酰基-氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(74mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(71mg, 84%)。

LCMS: 717(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.92(s, 3H), 4.32(m, 2H), 5.64(s, 2H), 7.25-7.36(m, 4H), 7.50-7.59(m, 4H), 7.65-7.76(m, 4H), 7.89(d, 2H), 7.94(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.29(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 327 类似的方法，合成下面的化合物：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
328	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-甲磺酰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	649(M+H) ⁺
329	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-乙氧基羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	643(M+H) ⁺
330	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2-甲氧基-乙氧基羰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	673(M+H) ⁺
331	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	671(M+H) ⁺
332	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	657(M+H) ⁺
333	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(2,2-二甲基-丙氧羰基氨基)-3'-甲氧基联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	685(M+H) ⁺
334	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(2,2,2-三氟-乙氧基羰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	696(M+H) ⁺

实施例 335

按照通用操作 G，使 4-[2-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(195mg, 0.33 mmol)与异戊酸(36mg, 0.35 mmol)反应，得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(3-甲基-丁酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(177mg, 79%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(3-甲基-丁酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(67mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-甲氧基-4'-(3-甲基-丁酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(51mg, 78%)。

LCMS: $671(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.93(d, 6H), 2.05(m, 2H), 2.27(m 1H), 3.92(s, 3H), 5.53(s, 2H), 7.19-7.26(m 2H), 7.32(s, 1H), 7.36(d, 2H), 7.49-7.57(m, 2H), 7.63(d, 2H), 7.7(d, 2H), 7.84(d, 2H), 8.01(d, 1H), 8.07(s, 1H), 8.28(d, 1H), 9.11(s, 1H)ppm.

实施例 336

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4'-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(195mg, 0.33 mmol)与异丙基异氰酸酯(34mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-甲氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(161mg, 72%)。

按照通用操作 F, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-甲氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(67mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-(3-异丙基-脲基)-3'-甲氧基-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(54mg, 80%产率)。

LCMS: $656(\text{M}+\text{H})^+$ ^1H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 0.98(d, 6H), 3.87(m 1H), 3.93(s, 3H), 5.64(s, 2H), 6.81(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.26(d, 2H), 7.31(s, 1H), 7.35(d, 2H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.65(d, 2H), 7.89-7.94(m, 4H), 8.10(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 337

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(272mg, 0.5 mmol)与 3-N-Boc-氨基-4-甲氧基苯基硼酸(148mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4-[2-[2-(3'-叔丁氧羰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(216mg, 64%)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-[2-(3'-叔丁氧羰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(69mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-[2-(3'-叔丁氧羰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(51mg, 80%产率)。

LCMS: 671(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 1.43(s, 9H), 3.87(s, 3H), 5.66(s, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.11(d, 1H), 7.21(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.56-7.76(m, 4H), 7.92(d, 2H), 8.07(s, 1H), 8.19(d, 2H)ppm

实施例 338

按照通用操作 O, 用 2N HCl 的二噁烷溶液处理 4-[2-[2-(3'-叔丁氧羰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(67mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-[2-(3'-氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(44mg, 74%产率)。

LCMS: 571(M+H)⁺

实施例 339

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(3'-氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(195mg, 0.33 mmol)与甲磺酰氯(40mg, 0.35 mmol)反应, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(172mg, 77%)。

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯 (66mg, 0.1 mmol) 水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基氨基-4'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸 (51mg, 79%)。

LCMS: 649(M+H)⁺

利用与制备实施例 339 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
340	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-甲氧基-3'-(2,2,2-三氟-乙磺酰基氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	717(M+H) ⁺
341	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4'-氟-3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	665(M+H) ⁺
342	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(丙烷-2-磺酰氨基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	647(M+H) ⁺
343	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙氧基-羰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	627(M+H) ⁺
344	4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟-甲磺酰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸	673(M+H) ⁺

实施例 345

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑 (4.0 克, 10 mmol) 与 4-硝基苄基溴 (3.3 克, 15 mmol) 反应, 得到硝基化合物, 将其按照通用操作 K 还原成 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-

乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯胺(2.9 克, 58%)。

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯胺(0.165mg, 0.33 mmol)与甲磺酰氯(55mg, 0.35 mmol)反应, 得到 N-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-甲磺酰胺(149mg, 78%)。

按照通用操作 B, 将 N-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基}-甲磺酰胺(144mg, 0.25 mmol)与 4-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到 N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}苯基)-甲磺酰胺(112mg, 70%产率)。

LCMS: 643(M+H)⁺

利用与制备实施例 345 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
346	2,2,2-三氟-乙磺酸(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-酰胺	711(M+H) ⁺
347	N-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑基甲基}-苯基)-三氟-甲磺酰胺	697(M+H) ⁺

实施例 348

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯胺(0.165mg, 0.33 mmol)与溴乙酸甲酯(54mg, 0.35 mmol)反应, 得到{4-[2-[2-(4-溴-苯基)乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(161mg, 85%)。

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基氨基}-乙酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)与 4-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯

基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(121mg, 76%)。

按照通用操作 F, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol)水解, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸(52mg, 83%)。

LCMS: 623(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 3.09(m, 2H), 5.32(s, 2H), 6.40(d, 1H), 6.52(d, 1H), 7.10(d, 2H), 7.45-7.55(m, 4H), 7.63(s, 1H), 7.78-7.86(m, 4H), 7.95(d, 2H), 8.01(s, 1H), 8.23(d, 2H), 8.79(s, 1H)ppm.

实施例 349

按照通用操作 L, 使(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(210mg, 0.33 mmol)与三氟甲磺酸酐(64 mg, 0.35 mmol)反应, 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-三氟甲磺酰基-氨基]-乙酸甲基酯(176mg, 69%)。

按照通用操作 F, 将[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-三氟甲磺酰基-氨基]-乙酸甲基酯(77mg, 0.1 mmol)水解, 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-三氟甲磺酰基-氨基]-乙酸(59mg, 78%产率)。

LCMS: 755(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 2.95(d, 2H), 5.49(s, 2H), 6.58(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.19(d, 2H), 7.23(s, 1H), 7.30-7.49(m, 2H), 7.51-7.63(m, 2H), 7.66(d, 2H), 7.71(s, 1H), 7.80(d, 2H), 8.10(s, 1H), 8.12(d, 1H), 8.26(s, 1H), 9.80(s, 1H)ppm.

实施例 350

通过类似于制备实施例 549 的方法, 制备[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲磺酰基-氨基]-乙酸。LCMS: 701(M+H)⁺

实施例 351

按照通用操作 E, 使(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(210mg, 0.33 mmol)与碘代甲烷(50mg, 0.35 mmol)反应, 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲基-氨基]-乙酸甲基酯(179mg, 83%)。

按照通用操作 F, 将[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲基-氨基]-乙酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)水解, 得到[(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-甲基-氨基]-乙酸(54mg, 85%产率)。

LCMS: 637(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 2.89(d, 2H), 3.34(s, 3H), 5.37(s, 2H), 6.61(d, 1H), 7.17(d, 1H), 7.48-7.56(m, 4H), 7.60(d, 2H), 7.81(d, 2H), 7.84(d, 2H), 7.94(d, 2H), 7.99(d, 2H), 8.07(d, 1H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 352

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与 1-4-(溴甲基)-苯基-1H-1,2,4,-三唑(3.5 克, 15 mmol)反应, 得到 1-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1H-[1,2,4]-三唑(2.9 克, 52%)。

按照通用操作 B, 将 1-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基}-1H-[1,2,4]-三唑(138mg, 0.25 mmol)与 4-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到 1-(4-{4-(2,4-二氯-苯

基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1H-[1,2,4]-三唑(119mg, 77%)。

LCMS: 617(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 5.63(s, 2H), 7.44-7.53(m, 4H), 7.59(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.66(d, 2H), 7.71-7.82(m, 4H), 7.85(d, 2H), 8.01(d, 2H), 8.15(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.26(d, 1H), 9.24(s, 1H)ppm.

实施例 353

按照通用操作 B, 将 2,2,2-三氟乙磺酸{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基}酰胺(162mg, 0.25 mmol)与 3-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到 2,2,2-三氟-乙磺酸(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟-甲基联苯基-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-酰胺(125mg, 70%)。

LCMS: 711(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 4.27(m, 2H), 5.50(s, 2H), 7.19(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.43-7.56(m, 4H), 7.63(d, 2H), 7.68(d, 2H), 7.73(s, 1H), 7.78(d, 2H), 7.82(d, 2H), 8.03(s, 1H), 8.25(d, 1H)ppm.

实施例 354

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与 4-溴(甲基)苯氧基乙酸甲基酯(3.9 克, 15 mmol)反应, 得到{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯氧基}-乙酸甲基酯(4.2 克, 48%)。

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯氧基}-乙酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)与 3-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯氧基)-乙酸(101mg, 63%产率)。

按照通用操作 F, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯氧基)-乙酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol)水解, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯氧基)-乙酸(50mg, 80%)。

LCMS: 624(M+H)⁺ ¹H NMR(DMSO, 400 MHz): δ 4.63(s, 2H), 5.47(s, 2H), 6.90(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.49(d, 2H), 7.60(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.73-7.84(m, 2H), 8.02(d, 2H), 8.08(s, 1H), 8.23(d, 1H)ppm.

实施例 355

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基氨基}-乙酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)与 3-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(111mg, 70%产率)。

使用(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol), 按照通用操作 Y3 制备 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(31mg, 52%产率)。

LCMS: m/z 684(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.94(s, 2H), 5.45(s, 2H), 7.05(d, 2H), 7.27(d, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.57(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.64(d, 2H), 7.71(d, 2H), 7.73-7.84(m, 4H), 8.02(d, 2H), 8.23(d, 1H)ppm.

利用与制备实施例 355 类似的方法，合成下面的化合物：

实施例	名称	LC/MS(m/z)
356	5-{4-[2-[2-(3',5'-双-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	752(M+H) ⁺
357	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	700(M+H) ⁺
358	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	692(M+H) ⁺
359	5-{4-[2-[2-(3'-氯-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	650(M+H) ⁺
360	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	674(M+H) ⁺
361	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙基硫基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	690(M+H) ⁺
362	5-{4-[2-[2-(4'-叔丁基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	672(M+H) ⁺
363	5-{4-[2-[2-(3'-叔丁基-5'-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	686(M+H) ⁺
364	5-{4-[2-[2-[4-(5-氯-噻吩-2-基)-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	657(M+H) ⁺

实施例 365

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基氨基}-乙酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)与 5-乙酰基噻吩-2-苯基硼酸(51mg, 0.3 mmol)偶合, 得到{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(113mg, 73%)。

按照通用操作 F, 将{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)水解, 得到{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸(51mg, 80%产率)。

LCMS: m/z 603(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.34(s, 3H), 3.73(d, 2H), 5.32(s, 2H), 6.53(d, 2H), 7.11(d, 2H), 7.48-7.56(m, 4H), 7.60(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.72(s, 1H), 7.79(d, 2H), 7.97-8.02(m, 2H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 366

按照通用操作 Y, 由{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)制备 5-{4-[2-{2-[4-(5-乙酰基-噻吩-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)咪唑-1-基甲基]-苯基}-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(30mg, 52%)。

LCMS: m/z 664(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.31(s, 3H), 3.92(s, 2H), 5.44(s, 2H), 7.04(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.48-7.50(m, 4H), 7.61(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.72(d, 1H), 7.80(d, 2H), 7.97(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 367

按照通用操作 B, 将{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-

苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基氨基}-乙酸甲基酯(143mg, 0.25 mmol)与 2-氟-5(三氟甲基)-苯基硼酸(63mg, 0.3 mmol)偶合, 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(119mg, 73%)。

按照通用操作 Y, 由(4-{4-(2,4-二氯苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}苯基氨基)-乙酸甲基酯(66mg, 0.1 mmol)制备 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-三氟甲基-联苯-4-基)乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(34mg, 49%产率)。

LCMS: m/z 702(M+H)⁺;

实施例 368

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(400mg, 1 mmol)与 4-硝基苄基溴(330mg, 1.5 mmol)反应, 得到硝基化合物(412mg, 76%), 并将其按照通用操作 B 与 3-羟基苯基硼酸(115mg, 0.8 mmol)偶合, 得到 4'-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-醇(319mg, 75%)。

按照通用操作 E, 使 4'-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-醇(300mg, 0.56 mmol)与 1-溴-3,3-二甲基丁烷(99mg, 0.6 mmol)反应, 得到 O-烷基化的硝基化合物(265mg, 75%), 并按照通用操作 K 将其还原成 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(3,3-二甲基-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(195mg, 77%)。

按照通用操作 L, 使 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(3,3-二甲基-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(150mg, 0.25 mmol)与溴乙酸甲酯(46mg, 0.30 mmol)反应, 得到[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(3,3-二甲基-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲

基)-苯基氨基]-乙酸甲基酯(129mg, 77%)。

按照通用操作 Y, 由[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'(3,3-二甲基-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-乙酸甲基酯(67mg, 0.1 mmol)制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(3,3-二甲基-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}咪唑并-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(32mg, 45%)。

LCMS: m/z 716(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.98(s, 9H), 1.67(m, 2H), 3.92(s, 2H), 4.08(m, 2H), 5.43(s, 2H), 6.92(d, 1H), 7.02(d, 2H), 7.16(d, 1H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.48-7.58(m, 2H), 7.64(d, 2H), 7.69(d, 2H), 7.76(d, 1H), 8.04(s, 1H), 8.24(d, 1H)ppm.

实施例 369

按照通用操作 E, 使 4'-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-醇(300mg, 0.56 mmol)与 1-溴-4,4,4-三氟丁烷(115mg, 0.6 mmol)反应, 得到 O-烷基化的硝基化合物(255mg, 70%), 并按照通用操作 K 将其还原成 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(185mg, 76%)。

按照通用操作 L, 使 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(156mg, 0.25 mmol)与 溴乙酸甲酯(46mg, 0.30 mmol)反应, 得到[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-乙酸甲基酯(129mg, 77%)。

按照通用操作 Y3, 由[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-乙酸甲基酯(70mg, 0.1 mmol)制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑并-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(32mg, 45%)。

基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(35mg, 47%)。

LCMS: m/z 742(M+H)⁺

实施例 370

通过类似于制备实施例 368 的方法, 制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[3'-氟-4'-(4,4,4-三氟-丁氧基)-联苯-4-基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物。

LCMS: m/z 760(M+H)⁺.

实施例 371

通过类似于制备实施例 369 的方法, 制备[4'-(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(1,1,4-三氧代-1-[1,2,5]噻二唑烷-2-基)苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-4-氟-联苯-3-基]-氨基甲酸异丙酯。

LCMS: m/z 735(M+H)⁺

实施例 372

按照通用操作 L, 使 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯胺(0.165mg, 0.33 mmol)与 2-溴丙酸甲酯(59mg, 0.35 mmol)反应, 得到 2-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-丙酸甲基酯(141mg, 73%)。

按照通用操作 B, 将 2-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]苯基氨基}-丙酸甲基酯(147mg, 0.25 mmol)与 4-三氟甲基苯硼酸(57mg, 0.3 mmol)偶合, 得到 (2-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-丙酸甲基酯(126mg, 77%产率)。

按照通用操作 Y3, 由(2-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基-氨基)-丙酸甲基酯(65mg,

0.1 mmol)制备 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]咪唑-基甲基}-苯基)-4-甲基-,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(32mg, 46%产率)。

LCMS: m/z 698(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.22(d, 3H), 4.27(m, 1H), 5.46(s, 2H), 7.12(d, 2H), 7.26(d, 2H), 7.46(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.57(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.72-7.83(m, 4H), 8.02(d, 2H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 373

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理反-2-氟-4-(三氟甲基)肉桂酸(2.4 克, 10 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(1.9 克, 46%产率)。按照通用操作 E, 使 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1H-咪唑(1.2 克, 3 mmol)与 4-硝基苄基溴(76mg, 3.5 mmol)反应, 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟-甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(1.2 克, 75%)。

LCMS: m/z 537(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.74(s, 2H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.56(s, 1H), 7.60-7.74(m, 4H), 8.11-8.15(m, 2H), 8.20(s, 1H), 8.23-8.28(m, 2H)ppm.

实施例 374

按照通用操作 K, 将实施例 373 的化合物(268mg, 0.5 mmol)还原成 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1-(4-氨基-苄基)-1H-咪唑(192mg, 78%)。

按照通用操作 E, 用溴乙酸甲酯(54mg, 0.35 mmol)处理 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-1-(4-氨基-苄基)-1H-咪唑(169mg, 0.33 mmol), 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(159mg, 82%)。

按照通用操作 Y3, 由(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(58mg, 0.1 mmol)制备 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(32mg, 50%产率)。

LCMS: m/z 626(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.93(s, 2H), 5.43(s, 2H), 6.97(d, 2H), 7.04(d, 2H), 7.16(s, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.56(s, 1H), 7.62(d, 2H), 7.97(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 375

按照通用操作 L, 将实施例 374 的化合物(63mg, 0.1 mmol)用碘代甲烷(16mg, 0.11 mmol)处理, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2-氟-4-三氟甲基-苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-2-甲基-2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(55mg, 85%)。

LCMS: m/z 640(M+H)⁺

实施例 376

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理反-4-羟基肉桂酸(1.6 克, 1 mmol), 得到 4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(1.8 克, 56%产率)。

按照通用操作 E, 使 4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(1 克, 3 mmol)与 4-硝基苄基溴(76mg, 3.5 mmol)反应, 得到 4-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(900mg, 64%)。

按照通用操作 E, 将 4-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(467mg, 1 mmol)用 1-溴-4,4,4-三氟丁烷

(210mg, 1.1 mmol)处理, 并按照通用操作 K 还原成 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(350mg, 64%产率)。

按照通用操作 Y3, 使 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯胺(274mg, 0.5 mmol)与溴乙酸甲基酯(85mg, 0.55 mmol)反应, 并用氯代磺酰基异氰酸酯和叔丁醇处理, 得到 {[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-BOC-磺酰基-氨基}-乙酸甲基酯(181mg, 45%)。

按照通用操作 F, 将 {[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-Boc-磺酰基-氨基}-乙酸甲基酯(150mg, 0.18 mmol)水解, 得到 {[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-Boc-磺酰基-氨基}-乙酸(120mg, 81%)。

LCMS: m/z 784(M+H)⁺.

实施例 377

按照通用操作 O, 将实施例 376 的化合物(79mg, 0.1 mmol)用 2N HCl 处理, 得到 {[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-N-磺酰基-氨基}-乙酸(52mg, 77%产率)。LCMS: m/z 684(M+H)⁺

实施例 378

按照通用操作 Y, 由[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基氨基]-乙酸甲基酯(62mg, 0.1 mmol)制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(35mg, 53%产率)。

LCMS: m/z 666($M+H$)⁺; ¹H NMR(DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 1.90(m, 2H), 2.40(m, 2H), 3.93(s, 2H), 4.06(m, 2H), 5.39(s, 2H), 6.96(d, 2H), 7.03(d, 2H), 7.18(s, 1H), 7.22-.25(m, 2H), 7.44-7.49(m, 4H), 7.62(d, 2H), 7.99(s, 1H), 8.22(d, 1H)ppm.

实施例 379

使用 2,4-二氯苯甲酰甲基溴, 按照通用操作 A 处理 4-三氟甲基氢化肉桂酸(2.2 克, 10 mmol), 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(1.8 克, 47%产率)。

按照通用操作 E, 使 4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(193mg, 0.5 mmol)与 4-硝基苄基溴(120mg, 3.5 mmol)反应, 得到 4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-2-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-1H-咪唑(191mg, 72%)。

LCMS: m/z 521($M+H$)⁺

实施例 380

按照通用操作 W, 用 4-叔丁基苯硼酸(196mg, 1.1 mmol)处理 4-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(467mg, 1 mmol), 得到 2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(385mg, 64%产率)。

LCMS: m/z 599($M+H$)⁺

实施例 381

将 2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(300mg, 0.5 mmol)还原成 4-氨基化合物, 并用溴乙酸甲酯(85mg, 0.55 mmol)N-烷基化, 得到 {4-[2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(218mg, 68%)。

按照通用操作 Y3, 由{4-[2-{2-[4-(4-叔丁基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(34mg, 49%)。

LCMS: m/z 688(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.28(s, 9H), 3.93(s, 2H), 5.40(s, 2H), 6.97(d, 2H), 7.03(d, 1H), 7.24(d, 1H), 7.40(s, 1H), 7.41-7.48(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.52-7.62(m, 4H), 7.68(d, 2H), 7.71(d, 2H), 8.02(s, 1H), 8.23(d, 1H)ppm.

实施例 382

按照通用操作 W, 用 4-(三氟甲基)苯硼酸(210mg, 1.1 mmol)处理 4-{2-[1-(4-硝基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯酚(467mg, 1 mmol), 得到 2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(389mg, 64%)。

将 2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(306mg, 0.5 mmol)还原成 4-氨基化合物, 并用溴乙酸甲酯(85mg, 0.55 mmol)进行 N-烷基化, 得到{4-[2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(226mg, 68%产率)。

按照通用操作 F, 将{4-[2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)水解为{4-[2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸(56mg, 88%产率)。

LCMS: m/z 639(M+H)⁺

实施例 383

按照通用操作 Y3, 由{4-[2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基氨基}-乙酸甲基酯(65mg, 0.1 mmol)制备 5-[4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(4-三氟甲基-苯氧基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯基]-[1,2,5]噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(36mg, 50%产率)。

LCMS: m/z 688(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.92(s, 2H), 5.43(s, 2H), 6.99(d, 2H), 7.07(d, 1H), 7.27(d, 1H), 7.43(s, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.54(s, 1H), 7.55-7.66(m, 4H), 7.69(d, 2H), 7.73(d, 2H), 8.09(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 384

按照通用操作 G, 使 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(60mg, 0.1 mmol)与氨的 2.0 M 甲醇溶液反应, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酰胺(49mg, 83%)。

LCMS: m/z 593(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.62(s, 2H), 7.33-7.39(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.50(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.57(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.65(d, 2H), 7.69(d, 2H), 7.71-7.82(m, 4H), 7.84(d, 1H), 8.01(d, 2H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 385

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与甲基 4-硝基苄基溴(3.2 克, 15 mmol)反应, 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(4.1 克, 77%)。

按照通用操作 K, 将 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-硝基-苄基)-1H-咪唑(2.6 克, 5 mmol)还原, 得到氨基化合物(1.8 克, 75%), 并用甲磺酰氯(450mg, 3.9 mmol)处理, 得到 N-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-甲磺酰

胺(1.2 克, 60%产率)。

按照通用操作 B, 将 N-{4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯基}-甲磺酰胺(289mg, 0.5 mmol)与 3-甲氧基羰基苯基硼酸(99mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基氨基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(217mg, 68%)。

按照通用操作 F, 将 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基氨基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(64mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲磺酰基-氨基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸(51mg, 82%)。

LCMS: m/z 619(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.95(s, 3H), 5.49(s, 2H), 6.55(d, 1H), 6.75(d, 1H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.23(d, 2H), 7.29-7.31(m, 2H), 7.41-7.51(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.62-7.74(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.94(d, 1H), 8.06(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.28(d, 1H), 9.80(s, 1H)ppm.

实施例 386

按照通用操作 E, 使 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑(4.0 克, 10 mmol)与甲基 4-(三氟甲氧基)-苄基溴(3.8 克, 15 mmol)反应, 得到 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-咪唑(3.9 克, 68%)。

按照通用操作 B, 将 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-咪唑(285mg, 0.5 mmol)与 3-甲氧基羰基苯基硼酸(99mg, 0.55 mmol)偶合, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(209mg, 67%)。

按照通用操作 F, 将 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸甲基酯(63mg, 01 mmol)水解, 得到 4'-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-三氟-甲氧基-苄基)-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-联苯-3-羧酸(50mg, 82%)。

LCMS: m/z 610(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.60(s, 2H), 6.98(d, 1H), 7.28-7.59(m, 6H), 7.61(d, 1H), 7.62-7.72(m, 3H), 7.74(d, 2H), 7.93(d, 2H), 7.97(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 387

按照通用操作 P, 用氢化钠和碘甲烷处理 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(3-三氟甲基-苯磺酰氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(24mg, 0.036 mmol), 得到 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-{4-[甲基-(3-三氟甲基-苯磺酰)-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(19mg, 76%产率)。

LCMS: m/z 700(M+H)⁺. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 3.18(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.35(s, 2H), 6.77(d, 1H), 7.05(m, 2H), 7.24(d, 2H), 7.34(dd, 1H), 7.38(d, 2H), 7.43(d, 1H), 7.58-7.73(m, 4H), 7.79(s, 1H), 7.85(d, 1H), 8.05(m, 2H), 8.26(d, 1H)ppm.

实施例 388

通过类似于制备实施例 387 的方法, 制备 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰)-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(16 mg, 64% 产率)。

LCMS: m/z 700(M+H)⁺.

实施例 389

按照通用操作 F, 将实施例 387 的化合物(19mg, 0.027 mmol)水解, 形成 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-{4-[甲基-(3-三氟甲基-苯磺酰)-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(12mg, 64%产率)。LCMS: m/z 686(M+H)⁺.

实施例 390

按照通用操作 F, 将实施例 388 的化合物(16mg, 0.023 mmol)水解, 形成 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰)-氨基]-苯基}-(E)-乙烯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(12mg, 76%产率)。LCMS: m/z 686(M+H)⁺.

实施例 391

按照通用操作 A, 使 3-Boc-氨基-苯乙酸与 2,4-二氯苯甲酰甲基溴反应。按照通用操作 E, 将得到的咪唑用 4-溴甲基苯甲酸甲酯烷基化, 然后按照通用操作 O 进行脱保护, 得到 4-[2-(3-氨基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(364mg, 0.8 mmol)。按照通用操作 L, 用 4-正丁基苯磺酰氯处理 3-氨基化合物(49mg, 0.1 mmol), 得到 4-[2-[3-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(57mg, 82%产率)。

LCMS: m/z 662(M+H)⁺. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 0.89(t, 3H), 1.30(m, 2H), 1.50(m, 2H), 2.55(t, 2H), 3.92(s, 3H), 3.99(s, 2H), 4.88(s, 2H), 6.84(d, 1H), 6.89(s, 1H), 6.94-7.00(m, 3H), 7.08-7.12(m, 3H), 7.14(dd, 1H), 7.41(d, 1H), 7.54(s, 1H), 7.61(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.93(m, 2H), 8.05(d, 1H)ppm.

实施例 392

按照通用操作 F, 将实施例 391 的化合物(50mg, 0.076 mmol)水解, 得到 4-[2-[3-(4-丁基-苯磺酰氨基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(42mg, 86%产率)。

LCMS: m/z 648(M+H)⁺.

实施例 393

按照通用操作 L, 用甲磺酰氯处理 3-氨基-4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸

甲基酯(32mg, 0.05 mmol), 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-3-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(10mg, 28%产率)。

LCMS: m/z 700(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 3.14(s, 3H), 3.92(s, 3H), 5.72(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.03(d, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.63(m, 4H), 7.68(d, 1H), 7.72(m, 4H), 7.76(s, 1H), 7.94(dd, 1H), 7.98(d, 1H), 8.09(d, 1H)ppm.

实施例 394

按照通用操作 F, 将实施例 393 的化合物(8mg, 0.01 mmol)水解, 形成 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-3-甲磺酰基氨基-苯甲酸(6mg, 76%产率)。

LCMS: m/z 686(M+H)⁺.

实施例 395

按照通用操作 B, 将 3-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯与 4-(Boc-氨基)-3-甲氧基苯基硼酸偶合, 得到 3-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯。按照通用操作 F, 将 15mg(0.02 mmol)该酯水解, 得到 3-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(12mg, 82%产率)。

LCMS: m/z 670(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.54(s, 9H), 3.95(s, 3H), 5.53(s, 2H), 7.15(d, 1H), 7.18-7.22(m, 2H), 7.40(dd, 1H), 7.47-7.51(m, 2H), 7.54(d, 1H), 7.57-7.64(m, 4H), 7.80(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.91(d, 1H), 7.97(m, 1H), 7.99-8.03(m, 2H)ppm.

实施例 396

按照通用操作 O, 将实施例 395 的化合物(45mg, 0.066 mmol)脱保护, 然后按照通用操作 L、用氯甲酸异丙基酯处理, 得到 3-{4-(2,4-

二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(27mg, 61%产率)。

LCMS: m/z 670(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.33(d, 6H), 3.89(s, 3H), 3.95(s, 3H), 4.99(sept, 1H), 5.44(s, 2H), 7.04(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.46-7.49(m, 2H), 7.54-7.63(m, 5H), 7.74(s, 1H), 7.95-8.05(m, 5H)ppm.

实施例 397

按照通用操作 F, 将 3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(22mg, 0.033 mmol)水解, 得到 3-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(9mg, 42%产率)。

LCMS: m/z 656(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.34(d, 6H), 3.96(s, 3H), 4.98(sept, 1H), 5.50(s, 2H), 7.11(d, 1H), 7.18-7.23(m, 2H), 7.38(dd, 1H), 7.47-7.51(m, 3H), 7.57-7.64(m, 5H), 7.77(s, 1H), 7.96-8.04(m, 4H)ppm.

实施例 398

按照通用操作 E, 利用 4-溴甲基-2,3-二氟-苯甲酸甲基酯(通过 2,3-二氟-4-甲基苯甲酸的酯化和苄型溴化制备)将 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑烷基化。按照通用操作 B, 将产物 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氟-苯甲酸甲基酯与 4-(Boc-氨基)-3-甲氧基苯基硼酸偶合, 得到 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-2,3-二氟-苯甲酸甲基酯(71mg, 0.1 mmol)。按照通用操作 O 除去 Boc 基团, 并按照通用操作 L 将粗产品用氯甲酸异丙基酯处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2,3-二氟-苯甲酸甲基酯(36mg, 52%产率)。

LCMS: m/z 706(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.35(d, 6H), 3.93(s, 3H), 3.97(s, 3H), 5.00(sept, 1H), 5.52(s, 2H), 6.92(m, 1H), 7.03(d, 1H), 7.15(d, 1H), 7.21(dd, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 7.61(s, 4H), 7.65(d, 1H), 7.70(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.99-8.07(m, 2H)ppm.

实施例 399

按照通用操作 F, 将实施例 398 的化合物(33mg, 0.047 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2,3-二氟-苯甲酸(27mg, 83%产率)。

LCMS: m/z 692(M+H)⁺.

实施例 400

按照通用操作 E, 利用 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(通过 3-三氟甲基-4-甲基-苯甲酸的酯化和苄型溴化制备)将 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑烷基化。按照通用操作 B, 将产物 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲基酯与 4-(Boc-氨基)-3-甲氧基苯基硼酸偶合, 形成 4-[2-[2-(4'-叔丁氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(68mg, 0.09 mmol)。按照通用操作 O 除去 Boc 基团, 并按照通用操作 L 将粗产品用氯甲酸异丙基酯处理, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基-氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(38mg, 57%产率)。

LCMS: m/z 738(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.34(d, 6H), 3.96(m, 6H), 5.00(sept, 1H), 5.63(s, 2H), 6.79(d, 1H), 7.00(d, 1H), 7.11(d, 1H), 7.19(dd, 1H), 7.38(dd, 1H), 7.47-7.52(m, 3H), 7.59(d, 1H), 7.76(s, 1H), 8.04(m, 1H), 8.12(d, 1H), 8.17(d, 1H), 8.43(s, 1H)ppm.

实施例 401

按照通用操作 F, 将实施例 400 的化合物(35mg, 0.047 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4'-异丙氧羰基氨基-3'-甲氧基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酸(19mg, 55%产率)。LCMS: m/z 724(M+H)⁺.

实施例 402

按照通用操作 E, 利用 4-溴甲基-2-氟-苯甲酸甲基酯(通过 2-氟-4-甲基苯甲酸的酯化和苄型溴化制备)将 2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-1H-咪唑烷基化。按照通用操作 B, 将产物 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酸甲基酯(350mg, 0.62 mmol)与 3-甲磺酰基苯基硼酸偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-氟-苯甲酸甲基酯(88mg, 22%产率)。

LCMS: m/z 635(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.33(s, 3H), 3.87(s, 3H), 5.33(s, 2H), 6.87(d, 1H), 7.38-7.47(m, 3H), 7.75-7.82(m, 3H), 7.84-7.89(m, 3H), 7.91-7.97(m, 5H), 8.11(d, 1H), 8.23(m, 1H)ppm.

实施例 403

按照通用操作 F, 将实施例 402 的化合物(85mg, 0.13 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-氟-苯甲酸(60mg, 72%产率)。

LCMS: m/z 621(M+H)⁺.

实施例 404

按照通用操作 Y, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(100mg, 0.16 mmol))环化, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(16mg, 15%产率)。

LCMS: m/z 693(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.33(s, 3H), 3.94(s, 2H), 5.46(s, 2H), 7.06(d, 2H), 7.28(d, 2H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.59(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.76(t, 1H), 7.81-7.88(m, 4H), 7.92(m, 1H), 8.06(s, 1H), 8.10(m, 1H), 8.21(m, 1H), 8.27(d, 1H)ppm.

实施例 405

按照通用操作 Y, 将(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(267mg, 0.62 mmol)环化, 得到 5-(4-{2-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基]-(E)-乙烯基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(48mg, 16%产率)。

LCMS: m/z 477(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.37(t, 3H), 4.05(s, 2H), 4.24(q, 2H), 7.07-7.17(m, 3H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.61-7.68(m, 3H), 7.93(s, 1H), 8.25(d, 1H)ppm.

实施例 406

按照通用操作 Y, 将 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(甲氧基羰基甲基-氨基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(345mg, 0.62 mmol)环化, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸甲基酯(59mg, 16%产率)。

LCMS: m/z 597(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.82(s, 3H), 4.03(s, 2H), 5.64(s, 2H), 6.67(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.09(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.91-8.00(m, 4H), 8.09-8.16(m, 2H)ppm.

实施例 407

按照通用操作 F, 将实施例 406 的化合物(31mg, 0.052 mmol)水解, 得到 4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{2-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苯基]-(E)-乙烯基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸(16mg, 53%产率)。

LCMS: m/z 583(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 4.03(s,

2H), 5.54(s, 2H), 6.63(d, 1H), 7.02(d, 1H), 7.07(d, 1H), 7.13-7.20(m, 2H), 7.29(d, 1H), 7.51(m, 1H), 7.59(d, 1H), 7.65(m, 1H), 7.87-7.95(m, 4H), 8.09(d, 1H)ppm.

实施例 408

按照通用操作 Y, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(174mg, 0.27 mmol))环化, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(59mg, 32%产率)。

LCMS: m/z 679(M+H)⁺. ¹H NMR(丙酮-d₆, 400 MHz): δ 3.19(s, 3H), 4.47(s, 2H), 6.89(d, 1H), 7.34-7.49(m, 6H), 7.54-7.62(m, 3H), 7.63-7.70(m, 3H), 7.87(d, 1H), 7.91(s, 1H), 7.95(d, 1H), 8.16(m, 1H), 8.39(d, 1H)ppm.

实施例 409

按照通用操作 AB, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯甲醛(700mg, 1.22 mmol))环化, 得到(±)-4-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基}-苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-3-亚基胺(210mg, 25%产率)。

LCMS: m/z 678(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 3.31(s, 3H), 5.52(d, 1H), 6.94(d, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.66-7.74(m, 7H), 7.76-7.82(m, 3H), 7.88(d, 1H), 7.92(m, 1H), 8.06(m, 1H), 8.09(s, 1H), 8.18(m, 1H), 8.31(d, 1H), 8.42(br s, 1H)ppm.

实施例 410

按照通用操作 Y, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙氧羰基氨基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-乙酸甲基酯(790mg, 1.18 mmol))环化, 得到[4'-(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(1,1,4-

三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-联苯-3-基]-氨基甲酸异丙酯(27mg, 3%产率)。LCMS: m/z 716(M+H)⁺。

利用与制备实施例 410 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
411	[4'-(2-{4-(2,4-二氯-苯基)-1-[4-(1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-苄基]-1H-咪唑-2-基}-(E)-乙烯基)-联苯-3-基]-氨基甲酸异丁基酯	730(M+H) ⁺
412	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	657(M+H) ⁺
413	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	629(M+H) ⁺
414	5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(4-苯氧基苯基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物	631(M+H) ⁺

实施例 415

按照通用操作 Y 的 Y3-A 和 Y3-B 部分处理(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基氨基)-乙酸甲基酯(70mg, 0.1 mmol), 得到(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基氨基磺酰氨基)-乙酸甲基酯(45mg, 57%产率)。

LCMS: m/z 729(M+H)⁺。

实施例 416

按照通用操作 Y, 将(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基氨基)-乙酸甲基酯(70mg, 0.1 mmol)环化, 得到 5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲

基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-2-甲基-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(22mg, 29%产率)。

LCMS: m/z 697(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 2.41(s, 3H), 4.18(s, 2H), 5.45(s, 2H), 7.14(m, 1H), 7.19(d, 1H), 7.22(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.49(d, 1H), 7.53(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.63-7.66(m, 2H), 7.69(s, 4H), 7.82(s, 1H), 7.92(m, 2H), 8.05(d, 1H)ppm.

实施例 417

按照通用操作 Y, 将 2-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基氨基)-戊酸乙酯(100mg, 0.14 mmol)环化, 形成(±)-5-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-4-丙基-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(25mg, 24%产率)。

LCMS: m/z 725(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 0.90(t, 3H), 1.41(m, 2H), 1.85(m, 2H), 4.66(m, 1H), 5.38(s, 2H), 7.10(d, 1H), 7.25-7.33(m, 4H), 7.37(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 7.61-7.67(m, 7H), 7.71(s, 1H), 7.83-7.88(m, 2H), 8.02(d, 1H)ppm.

实施例 418

按照通用操作 AB, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲醛(360mg, 0.62 mmol)环化, 形成(±)-4-(4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3'-三氟甲基-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯基)-1,2,5-噁二唑烷-3-酮-1,1-二氧化物(29mg, 7%产率)。

LCMS: m/z 683(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 5.06(s, 1H), 5.36(s, 2H), 7.04(d, 1H), 7.24(d, 2H), 7.35(dd, 1H), 7.46(d, 1H), 7.53(d, 2H), 7.59-7.66(m, 7H), 7.68(s, 1H), 7.85(m, 2H), 8.03(d, 1H)ppm.

实施例 419

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1088mg, 2.0 mmol)与 2-氟-5-丙氧基苯基硼酸偶合, 形成 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(1120mg, 91%产率)。

LCMS: m/z 615(M+H)⁺.

实施例 420

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(983mg, 1.6 mmol)水解, 形成 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(2'-氟-5'-丙氧基联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(722mg, 75%产率)。

LCMS: m/z 601(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.00(t, 3H), 1.74(m, 2H), 3.99(t, 2H), 5.67(s, 2H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.03-7.07(m, 1H), 7.20-7.26(m, 1H), 7.35-7.41(m, 3H), 7.52(dd, 1H), 7.56-7.62(m, 3H), 7.66(d, 1H), 7.77(d, 2H), 7.95(d, 2H), 8.13(s, 1H), 8.30(d, 1H)ppm.

实施例 421

按照通用操作 B, 将 4-[2-[2-(4-溴-苯基)-(E)-乙烯基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(1088mg, 2.0 mmol)与 3,4-二氟苯基硼酸偶合, 形成 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(960mg, 83%产率)。

LCMS: m/z 575(M+H)⁺.

实施例 422

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(876mg, 1.52 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[2-(3',4'-二氟-联苯-4-基)-(E)-乙烯基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(768mg, 86%产率)。

LCMS: m/z 561(M+H)⁺.

实施例 423

按照通用操作 W, 将 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(200mg, 0.37 mmol)与 4-三氟甲基苯基硼酸偶合, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(27mg, 11%产率)。

LCMS: m/z 687(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 3.86(s, 3H), 4.18(s, 2H), 5.17(s, 2H), 7.02(d, 2H), 7.09-7.15(m, 4H), 7.18(d, 2H), 7.37(dd, 1H), 7.43(d, 2H), 7.47(d, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.67(s, 1H), 7.89(m, 2H), 8.02(d, 1H)ppm.

实施例 424

通过类似于制备实施例 423 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯。LCMS: m/z 697(M+H)⁺

实施例 425

按照通用操作 F, 将 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸甲基酯(25mg, 0.036 mmol)水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(23mg, 94%产率)。LCMS: m/z 673(M+H)⁺.

实施例 426

通过类似于制备实施例 425 的方法, 制备 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-甲磺酰基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸。LCMS: m/z 683(M+H)⁺.

实施例 427

按照通用操作 I, 使 4-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基氧基

甲基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(55mg, 0.1 mmol)与 4-氟苯并三氟化物反应。按照通用操作 F, 将得到的三氟甲基二苯醚水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基氧基甲基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(5mg, 7%产率)。

LCMS: m/z 689(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 5.24(s, 2H), 5.50(s, 2H), 7.03(m, 2H), 7.19(d, 4H), 7.33(d, 2H), 7.49(dd, 1H), 7.59(m, 2H), 7.65(d, 1H), 7.69(m, 2H), 7.75(d, 2H), 7.91(m, 2H), 8.07(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 428

按照通用操作 L, 将 4-[2-(4-氨基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(77mg, 0.16 mmol)与 3-乙酰基苯磺酰氯偶合。按照通用操作 F, 将得到的磺酰胺水解, 得到 4-[2-[4-(3-乙酰基-苯磺酰氨基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(84mg, 80%产率)。

LCMS: m/z 634(M+H)⁺.

实施例 429

按照通用操作 L, 将 4-[2-(4-氨基-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸甲基酯(77mg, 0.16 mmol)与 2,5-二甲氧基苯磺酰氯偶合。按照通用操作 F, 将得到的磺酰胺水解, 得到 4-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4-(2,5-二甲氧基-苯磺酰氨基)-苄基]-咪唑-1-基甲基}-苯甲酸(74mg, 69%产率)。

LCMS: m/z 652(M+H)⁺.

实施例 430

按照通用操作 P, 将 4-[2-[4-(3-乙酰基-苯磺酰氨基)-苄基]-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-苯甲酸(84mg, 0.13 mmol)用碘甲烷(2 当量)进行烷基化, 并按照通用操作 F 将得到的甲基酯水解, 得到 4-[2-{4-[(3-乙酰基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基}-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基甲基]-

苯甲酸(35mg, 42%产率)。

LCMS: m/z 648(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 2.55(s, 3H), 3.08(s, 3H), 4.07(s, 2H), 5.34(s, 2H), 6.94(d, 2H), 7.09-7.17(m, 4H), 7.46(dd, 1H), 7.62(d, 1H), 7.67-7.74(m, 2H), 7.84(d, 2H), 7.89(m, 1H), 7.95(s, 1H), 8.17(dd, 1H), 8.25(m, 1H)ppm.

利用与制备实施例 430 类似的方法, 合成下面的化合物:

实施例	名称	LC/MS(m/z)
431	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4-[(2,5-二甲氧基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	666(M+H) ⁺
432	4-(4-(2,4-二氯-苯基)-2-{4-[(3,4-二甲氧基-苯磺酰)-甲基-氨基]-苄基}-咪唑-1-基甲基)-苯甲酸	666(M+H) ⁺

实施例 433

按照通用操作 B, 将 5-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基-苯甲酸甲基酯(420mg, 0.7 mmol)与 4-羟基苯基硼酸偶合, 形成 5-[4-(2,4-二氯-苯基)-2-(4'-羟基-联苯-4-基甲基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基-苯甲酸甲基酯。按照通用操作 W, 将该苯酚中间体与 4-三氟甲基苯基硼酸偶合, 得到三氟甲基苯基二苯醚中间体, 将其按照通用操作 F 水解, 得到 5-{4-(2,4-二氯-苯基)-2-[4'-(4-三氟甲基-苯氧基)-联苯-4-基甲基]-咪唑-1-基}-2-甲磺酰基-苯甲酸(37mg, 7%产率)。

LCMS: m/z 737(M+H)⁺.

实施例 434

按照通用操作 E, 用溴乙酸甲酯处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(100mg, 0.24 mmol)。按照通用操作 F, 将该苯基 O-乙酰基酯产物水解, 得到 {4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基} -乙酸(18mg, 16%产率)。

LCMS: m/z 481(M+H)⁺.

实施例 435

按照通用操作 E, 用溴(4-氟苯基)乙酸乙酯处理 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(100mg, 0.24 mmol)。按照通用操作 F, 将该苯基 O-乙酰基酯产物水解, 得到 {4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-(4-氟-苯基)-乙酸(34mg, 25%产率)。

LCMS: m/z 575(M+H)⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.20(t, 3H), 3.96(q, 2H), 4.16(s, 2H), 5.60(s, 1H), 6.99(d, 2H), 7.14-7.21(m, 3H), 7.29(d, 2H) 7.44(dd, 1H), 7.51-7.62(m, 6H), 7.84(s, 1H), 8.17(d, 1H)ppm.

实施例 436

使用 4-异丁基丁基苯基硼酸(102mg, 0.57 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]甲磺酰基氨基苯甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-(4'-异丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(219mg, 66%产率)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-(4'-异丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(67mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-(4'-异丁基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(56mg, 86%产率)。

LCMS: m/z 649(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.82(d, 6H), 1.81(m 1H), 2.43(d, 2H), 3.45(s, 3H), 4.17(s, 2H), 6.96(d, 1H), 7.10(d, 2H), 7.18(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.46(s, 1H), 7.47-7.50(m, 2H), 7.56(d, 2H), 7.95(s, 1H), 8.04(d, 2H), 8.19(d, 2H)ppm.

实施例 437

使用 3-异丙基丁基苯基硼酸(95mg, 0.57 mmol), 如通用操作 B 所述处理 4-[2-(4-溴-苄基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]甲磺酰基氨基苯

甲酸甲基酯(305mg, 0.5 mmol), 得到 4-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(219mg, 66%产率)。

按照通用操作 F, 将 4-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸甲基酯(67mg, 0.1 mmol)水解, 得到 4-[2-(3'-异丙基-联苯-4-基甲基)-4-(2,4-二氯-苯基)-咪唑-1-基]-2-甲磺酰基氨基-苯甲酸(56mg, 86%产率)。

LCMS: m/z 635(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.21(d, 6H), 2.82(m, 1H), 3.36(s, 3H), 4.15(s, 2H), 6.95(d, 1H), 7.13(d, 2H), 7.19(d, 1H), 7.31(d, 2H), 7.35-7.39(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.64(d, 2H), 7.96(s, 1H), 8.04(d, 2H), 8.18(d, 2H)ppm.

实施例 438

按照通用操作 E, 将 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(44mg, 0.1 mmol)用 4-溴-2-叔丁氧羰基氨基-丁酸甲基酯处理。按照通用操作 O, 将得到的 α-N- Boc-氨基酯脱保护, 然后按照通用操作 L 用甲磺酰氯处理。按照通用操作 F, 将得到的甲磺酰胺水解, 形成 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(S)-甲磺酰基氨基-丁酸(30mg, 48%产率)。

LCMS: m/z 602(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ 1.30(t, 3H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.38-2.47(m, 1H), 2.97(s, 3H), 3.93(q, 2H), 4.16-4.22(m, 2H), 4.24(s, 2H), 4.30(dd, 1H), 7.00(m, 2H), 7.25(d, 2H), 7.35(dd, 1H), 7.47(d, 1H), 7.49-7.54(m, 4H), 7.62(s, 1H), 7.94(d, 1H)ppm.

实施例 439

按照通用操作 E, 将 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(87mg, 0.2 mmol)用 4-溴-2-叔丁氧羰基氨基-丁酸甲基酯处理。按照通用操作 O, 将得到的 α-N- Boc-氨基酯脱保护, 然后按照

通用操作 L 用三氟甲磺酸酐处理。然后按照通用操作 F, 将三氟甲磺酰胺水解, 得到 4-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(S)-三氟甲磺酰基氨基-丁酸(52mg, 39%产率)。

LCMS: m/z 656(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): d 1.28(t, 3H), 2.12-2.22(m, 1H), 2.39-2.48(m, 1H), 3.94(q, 2H), 4.12-4.18(m, 2H), 4.25(s, 2H), 4.38(dd, 1H), 6.99(m, 2H), 7.25(d, 2H), 7.35(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.49-7.54(m, 4H), 7.63(s, 1H), 7.92(d, 1H)ppm.

实施例 440

向 4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-醇(564mg, 1.33 mmol)、(2S,4R)-4-羟基-哌啶-1,2-二羧酸 1-叔丁基酯 2-甲基酯(231mg, 0.89 mmol)和三苯基膦(466mg, 1.78 mmol)的 1 毫升无水 THF 溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(363mg, 1.78 mmol), 同时超声处理。然后将该混合物进行超声处理 3.5 小时(在 50℃浴中)。真空蒸发溶剂, 并将残余物通过快速柱色谱纯化, 得到 127mg 的 4(S)-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-哌啶-1,2(S)-二羧酸 1-叔丁基酯 2-甲基酯。按照通用操作 O, 将 4-N-Boc-氨基酯脱保护, 然后按照通用操作 L 用三氟甲磺酸酐处理。然后按照通用操作 F, 将三氟甲磺酰胺水解, 得到 4(S)-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-1-三氟甲磺酰基-哌啶-2-(S)-羧酸(17mg, 2%产率)。

LCMS: m/z 682(M+H)⁺. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz): d 1.27(t, 3H), 1.62-1.80(m, 2H), 2.18(d, 1H), 2.91(d, 1H), 3.75(m, 1H), 3.87-3.96(m, 3H), 4.21(s, 2H), 4.40(m, 1H), 4.62(br s, 1H), 6.98(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.34(dd, 1H), 7.45-7.51(m, 5H), 7.61(s, 1H), 7.94(d, 1H)ppm.

实施例 441

使用氯甲酸甲酯(39 毫升, 0.5 mmol)和 DIEA(88 毫升, 0.5 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪

唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol), 直到原料消失(通过 LC-MS 监测)。将得到的 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲氧羰基氨基-苯甲酸甲基酯浓缩, 并直接如通用操作 F 所述处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-甲氧羰基氨基-苯甲酸(50mg, 41%产率)。

LCMS: m/z 616(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): d 1.19(t, 3H), 3.79(s, 3H), 3.98(q, 2H), 4.17(s, 2H), 7.01(d, 2H), 7.13(dd, 1H), 7.31(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.57-7.65(m, 6H), 7.83(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.20(d, 1H)ppm.

实施例 442

使用氯甲酸乙酯(48 毫升, 0.5 mmol)和 DIEA(88 毫升, 0.5 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol), 直到原料消失(通过 LC-MS 监测)。将得到的 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-乙氧羰基氨基-苯甲酸甲基酯浓缩, 并如通用操作 F 所述直接处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-乙氧羰基氨基-苯甲酸(67mg, 53%产率)。

LCMS: m/z 630(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): d 1.18(t, 3H), 1.22(t, 3H), 3.97(q, 2H), 4.10(q, 2H), 4.17(s, 2H), 7.00(d, 2H), 7.13(dd, 1H), 7.31(d, 2H), 7.43(dd, 1H), 7.57-7.66(m, 6H), 7.83(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.21(d, 1H)ppm.

实施例 443

使用乙基草酰氯(56 毫升, 0.5 mmol)和 DIEA(88 毫升, 0.5 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}

-2-(乙氧基草酰-氨基)-苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述处理(起始于纯酯, 反应后处理不需要柱)。用醚将白色粉末产物研磨若干次, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(草酰-氨基)-苯甲酸(59mg, 47%产率)。

LCMS: m/z 630(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.19(t, 3H), 3.98(q, 2H), 4.20(s, 2H), 7.11(d, 2H), 7.34(d, 2H), 7.42-7.46(m, 2H), 7.60-7.63(m, 4H), 7.68(d, 2H), 7.86(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.65(d, 1H)ppm.

实施例 444

使用叔丁基乙酰氯(70 毫升, 0.5 mmol)和 DIEA(88 毫升, 0.5 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(3,3-二甲基-丁酰基氨基)-苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-(3,3-二甲基-丁酰基氨基)-苯甲酸(63mg, 48%产率)。

LCMS: m/z 656(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 1.02(s, 9H), 1.17(t, 3H), 2.21(s, 2H), 3.96(q, 2H), 4.16(s, 2H), 7.06(d, 2H), 7.30-7.35(m, 3H), 7.42(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.58-7.60(m, 3H), 7.64(d, 2H), 7.83(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.48(d, 1H)ppm.

实施例 445

使用己酰氯(70 毫升, 0.5 mmol)和 DIEA(88 毫升, 0.5 mmol), 如通用操作 L 所述处理 2-氨基-5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-苯甲酸甲基酯(115mg, 0.2 mmol), 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-己酰氨基苯甲酸甲基酯, 将其如通用操作 F 所述处理, 得到 5-{4'-[4-(2,4-二氯-苯基)-1-乙基-1H-咪唑-2-基甲基]-联苯-4-基氧基}-2-己酰氨基苯甲酸(67mg, 51%产率)。

LCMS: m/z 656(M+H)⁺; ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): δ 0.91(t, 3H), 1.17(t, 3H), 1.42(m, 4H), 1.71(m, 2H), 2.22(t, 2H), 3.96(q, 2H), 4.16(s, 2H), 7.06(d, 2H), 7.29-7.34(m, 3H), 7.42(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.56-7.59(m, 3H), 7.64(d, 2H), 7.83(s, 1H), 8.14(d, 1H), 8.46(d, 1H)ppm.

生物学分析

下面的分析方法用来鉴定式 1 化合物, 其可有效抑制某些磷酸酶的活性, 本文中使用的一个磷酸酶例子是 PTP1B。

PTP1B 分析

PTP1B 抑制的分析是基于对孔雀绿染料和游离磷酸盐之间的复合物的检测, 所述游离磷酸盐通过 PTPase 作用从磷酸底物释放。向平底分析平板的每一孔加入 45 μ L 分析缓冲液[50mM 咪唑, pH7.2, 100 mM NaCl, 5 mM DTT 及 1mM EDTA]和 10 μ L 的肽底物[酪氨酸磷酸-1, END(pY) INASL, 80 μ M FAC, Promega Cat # V256A], 至总体积为 55 μ L。然后加入试验化合物(10 μ L, 在高达 50%的 DMSO 中)。将混合物于 25℃孵育 5min, 然后加入 10 μ L 的 PTP-1B [蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP-1B) ; FAC 0.8nM; Upstate Biotechnology, Cat #14-109lot # 19045]。混合物于 25℃孵育 30min。随后, 加入 25 μ L 的孔雀绿试剂[处于水中的 10% (w/v) 钼酸铵, Sigma Cat# A-7302, 处于 4N HCl 中的 0.2% (w/v)孔雀绿, Aldrich Cat# 21,302-0]。于 27℃孵育 15min 后, 于 640nm 处测度反应结束点。

孔雀绿试剂的制备方法为: 将一个体积的 10%钼酸铵与 3 个体积的 0.2%孔雀绿溶液混合, 室温搅拌 30min, 然后过滤并收集滤液。使用前对每 990 μ L 孔雀绿试剂用 10 μ L 的 5% Tween20 进行处理。

在上述分析中, 通常在六个浓度处对试验化合物进行检测。对于该分析, 酶抑制分析的 IC₅₀(μ M)表示 50%信号被抑制时的化合物浓度。

尽管已经描述并参考其某些实施方案来说明了本发明，本领域技术人员将会理解，对于不背离本发明的精神和范围的各种改变、改进和替代均可以进行。例如，由于所治疗患者对于 PTPase 介导疾病的响应性的差异，除本文列出剂量以外的有效剂量均可适用。同样地，所观察到的具体药理学反应可以按照和根据所选择的具体活性化合物（不管是否存在药学载体）、以及制剂的类型和所采用的给药模式而变化，而结果中的这种意料的变化或差别将可按照本发明的目的和实际应用来预期。

序列表

<110> 特兰斯泰克制药公司
<120> 取代的吡咯衍生物, 组合物和使用方法
<130> 41305-311606
<150> US 60/543,971
<151> 2004-02-12
<160> 1
<170> PatentIn version 3.3
<210> 1
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = 磷酸化酪氨酸

<400> 1

Glu Asn Asp Xaa Ile Asn Ala Ser Leu
1 5