



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101448791 B

(45) 授权公告日 2011. 11. 16

(21) 申请号 200780018216. 9

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(22) 申请日 2007. 05. 22

11247

代理人 黄革生 陈润杰

(30) 优先权数据

60/802, 920 2006. 05. 24 US

60/869, 995 2006. 12. 14 US

(51) Int. Cl.

C07D 231/12 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

C07D 417/12 (2006. 01)

A61P 3/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 11. 19

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/069445 2007. 05. 22

(56) 对比文件

W0 2004/048349 A1, 2004. 06. 10, 说明书第

1 页第 5 行至第 110 页表格.

(87) PCT申请的公布数据

W02007/140183 EN 2007. 12. 06

审查员 张建英

(73) 专利权人 伊莱利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 M·G·贝尔 R·A·多蒂

M·J·格宁 P·A·兰德 马天伟

P·R·曼尼宁 J·M·奥乔阿达

F·曲 L·S·施特尔策

R·E·斯蒂斯 A·M·沃肖斯基

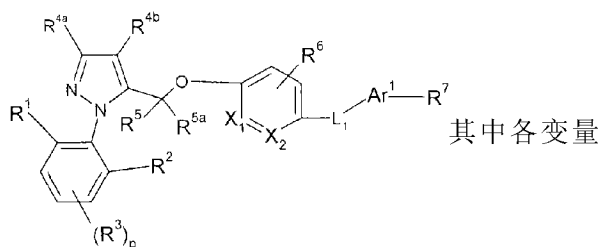
权利要求书 3 页 说明书 75 页

(54) 发明名称

FXR 激动剂

(57) 摘要

本发明公开了可用于治疗血脂异常和相关疾病的下式化合物



如本文所定义, 它们的药物组合物和使用方法。

1. 化合物,选自

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-异丙氧基-苯甲酸、

2-丁氧基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

2-苄氧基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-萘-1-甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-戊基-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-5-甲基-苯甲酸、

2-丁酰基氨基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-三氟甲基-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-3-羟基-苯甲酸、

5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-氟-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-4-氟-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-4-甲氧基-苯甲酸、

2-丁氧基-5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

3-丁氧基-5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

3-[(4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

3-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

3-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

5-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸、

4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-戊基-苯甲酸、

4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸、

6-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸、

6-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-3-甲酸、

5-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-噻吩-2-甲酸、

5-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-噻吩-2-甲酸、

2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸、

6-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-烟酸、

4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸、

3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-乙基-氨基)-甲基]-苯甲酸、

及其可药用盐。

2. 化合物 2-[2-((4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-5-甲基-苯甲酸。

3. 化合物 3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-5-甲基-苯甲酸。

4. 药物组合物, 包含根据权利要求 1 至 3 任一项的化合物和载体或赋形剂。

5. 根据权利要求 1 至 3 任一项的化合物在制备用于治疗法尼醇 X 受体介导的疾病的药

物中的用途。

FXR 激动剂

发明领域

[0001] 本发明涉及药物有机化学、药理学和药学领域。具体而言，本发明涉及可用于治疗与血脂异常相关疾病的新化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 血脂异常和血脂异常相关疾病，例如动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、中风等，是死亡、发病率和经济损失的主要原因。血脂、尤其是胆固醇部分被认为在心血管健康中具有重要作用。需要对血脂如甘油三酯、HDL 胆固醇和 LDL 胆固醇进行适当调节。

[0004] 正在进行各种努力以提供治疗血脂异常相关疾病的安全、有效的分子实体。例如，国际申请 WO 2004/048349A1 公开了可用作法尼醇 X 受体 (FXR) 激动剂的化合物。

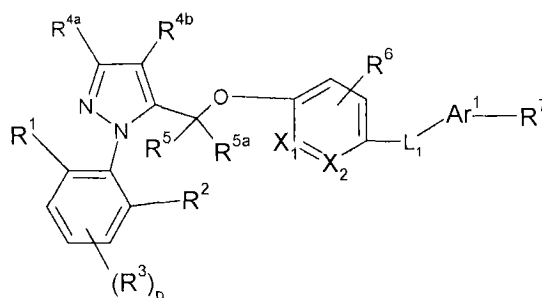
[0005] FXR 激动剂是调节控制甘油三酯、胆固醇和碳水化合物代谢的基因转录的核受体的配体。尽管有以上以及其他一些努力，仍然需要发现和开发被认为是 FXR 的 (1) 强效、(2) 高效 (基于体内模型) 和 / 或 (3) 选择性激动剂的化合物。这类化合物将可用于治疗以不可取的血脂状况为特征或由其导致的障碍，包括血脂异常、动脉粥样硬化、糖尿病和相关疾病。

[0006] 本发明提供这样的化合物，其据信是 FXR 的 (1) 强效、(2) 高效 (基于体内模型) 和 / 或 (3) 选择性激动剂。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供下式化合物，

[0009]



[0010] p 是 0 或 1 或 2；

[0011] X_1 是 C 或 N 且 X_2 是 C 或 N；条件是 X_1 和 X_2 不都是 N；

[0012] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、卤代、 $-SC_1$ - C_6 烷基和 $-SC_1$ - C_3 卤代烷基；

[0013] 每个 R^3 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基和卤代；

[0014] R^{4a} 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 烷基环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基；

[0015] R^{4b} 选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 烷基环烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基；

[0016] R^5 和 R^{5a} 独立地选自氢和 C_1 - C_3 烷基；

[0017] R^6 选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 NO_2 、 C_3-C_8 环烷基和 C_4-C_8 烷基环烷基；

[0018] L_1 选自键、 C_1-C_6 烷基、 $CR^a = CR^b$ 、乙炔基、 C_1-C_5 亚烷基、 C_1-C_5 烷基-S-、 C_1-C_5 烷基-O-、 $N(R^c)-C_1-C_5$ 烷基和 $-C_1-C_5$ 烷基- $N(R^c)-$ ，其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基；且 R^c 独立地选自 H、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_3 烷基苯基和 C_4-C_8 烷基环烷基；

[0019] Ar^1 选自咪唑基、噻吩基、苯并噻吩基、萘基、苯基、吡啶基、吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、吡咯基、噻唑基、苯并异噻唑基、呋喃基和呋喃基，各自任选被一个或两个独立地选自下组的基团取代：羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤代、 C_2-C_6 链烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-OC_1-C_2$ 烷基苯基、 $N(R^c)SO_2C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)R^{10}$ 和 $NHC(O)R^{10}$ ；

[0020] R^7 选自 $COOH$ 、 C_1-C_5 烷基 $COOH$ 、 $-O-C_1-C_5$ 烷基 $COOH$ 、 C_2-C_4 链烯基 $COOH$ 、 C_3-C_8 环烷基 $COOH$ 和 $CONR^{11}R^{11}$ ；

[0021] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基和苯基；

[0022] 每个 R^{11} 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0023] 或其可药用盐。

[0024] 本发明的化合物是 FXR 激动剂。本发明化合物可用于有利地改变脂质状况，包括降低总胆固醇、降低 LDL 胆固醇，降低 VLDL 胆固醇水平、升高 HDL 水平和降低甘油三酯水平。因此，本发明提供治疗 FXR 介导的病症如血脂异常和与血脂异常相关疾病的方法，包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0025] 本发明提供包含本发明化合物和可药用载体的药物组合物。

[0026] 本发明涉及根据本发明的化合物用于降低总胆固醇、降低 LDL 胆固醇、降低 VLDL 胆固醇、升高 HDL 水平和 / 或降低甘油三酯水平的用途，包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0027] 本发明涉及根据本发明的化合物用于治疗 FXR 介导的病症如血脂异常和血脂异常相关疾病的用途，包括向有需要的患者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0028] 本发明还涉及本发明化合物在制备药物中的用途。

[0029] 发明详述

[0030] 本文所用的术语“血脂异常”指的是血液中脂质和脂蛋白的异常或其量异常，以及由这类异常导致、引起、加重或附属的疾病状态（参见 Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 第 29 版, W. B Saunders publishing Company, 纽约, NY）。本文所使用的血脂异常定义所涵盖的疾病状态包括高脂血症、高甘油三酯血症、低血浆 HDL、高血浆 LDL、高血浆 VLDL、肝胆汁淤积和高胆固醇血症。

[0031] 本文所用的短语“与血脂异常相关的疾病”指的是疾病，包括但不限于动脉粥样硬化、血栓形成、冠状动脉疾病、中风和高血压。与血脂异常相关的疾病还包括代谢疾病如肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗和其并发症。糖尿病的并发症包括例如糖尿病性视网膜病。

[0032] 本文所用的术语“患者”指的是人、宠物（例如狗和猫等）和牲畜。

[0033] 术语“治疗”包括改善、中止、遏制、减缓和逆转血脂异常和血脂异常相关疾病的病理学症状的进展或减轻其严重程度。

[0034] 本文所用的术语“治疗有效量”意指本发明化合物的量，其是经批准治疗方案的一部分，或由资格从业者确定，按指示充分服用、用于治疗本文所述病症或其有害效果。

[0035] 术语“可药用的”在本文用作形容词,意指基本上对接受患者无害。

[0036] 术语“ C_1-C_6 烷基”表示具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烃部分,包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。类似地,术语“ C_1-C_5 烷基”表示具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链烃部分,包括但不限于甲基、乙基、正丙基和异丙基。本领域技术人员理解,“ C_1-C_6 烷基”等与“ C_1-C_6 亚烷基”等同义,后者是当“ C_1-C_6 烷基”被夹在两个基团中间形成的二基。

[0037] 术语“ C_1-C_3 烷基”表示具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链烃部分,包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。本领域技术人员理解,“ C_1-C_3 烷基”与“ C_1-C_3 亚烷基”同义,后者为当“ C_1-C_3 烷基”被夹在两个基团之间形成的二基。

[0038] 术语“ C_2-C_6 链烯基”表示具有至少一条双键且具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链烃部分。实例包括但不限于乙烯基、丙稀基和 2-丁烯基。类似地,术语“ C_2-C_4 链烯基”表示具有至少一条双键且具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烃部分。

[0039] 术语“ C_2-C_6 炔基”等表示具有至少一条三键且具有 2 至 6 个碳原子的直链或支链烃部分。实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、2-丁炔基等。类似地,术语“ C_2-C_4 炔基”等代表具有至少一条三键且具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链烃部分。

[0040] 术语“ C_3-C_8 环烷基”指的是具有 3 至 8 个碳原子的饱和碳环,包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。类似地,术语“ C_3-C_6 环烷基”指的是具有 3 至 6 个碳原子的饱和碳环,包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0041] 本文使用的术语“ C_4-C_8 烷基环烷基”指的是烷基和环烷基的组合,由此碳原子的总数是 4 至 8 或如所示。例如, C_4-C_8 烷基环烷基包括在至少一个碳原子上键合的环烷基环,以使得碳原子的总数总是 4 至 8。类似地,本文使用的术语“ C_4-C_5 烷基环烷基”指的是烷基和环烷基的组合,由此碳原子的总数是 4 至 5。例如, C_4-C_5 烷基环烷基包括 $-CH_2-$ 环丙基,即亚甲基环丙基,其为 C_4 烷基环烷基。

[0042] 术语“ C_1-C_6 卤代烷基”指的是被一个、两个、三个或多个所示或化学上适合的卤素原子取代的 C_1-C_6 烷基。 C_1-C_6 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、氯乙基和 2-氯戊基。类似地,术语“ C_1-C_3 卤代烷基”指的是被一个、两个、三个或多个所示或化学上适合的卤素原子取代的 C_1-C_3 烷基。 C_1-C_3 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、氯乙基和 2-氯丙基。

[0043] “ C_1-C_6 烷氧基”是通过氧原子连接的 C_1-C_6 烷基部分。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基 ($-OMe$)、乙氧基 ($-OEt$)、丙氧基 ($-OPr$)、异丙氧基 ($-OiPr$) 和丁氧基 (OBu)。类似地,术语“ C_1-C_3 烷氧基”是通过氧连接的 C_1-C_3 烷基部分。 C_1-C_3 烷氧基包括甲氧基 ($-OMe$ (OCH_3))、乙氧基 ($-OEt$ ($-OCH_2CH_3$))、丙氧基 ($-OPr$ ($-OCH_2CH_2CH_3$)) 和异丙氧基 ($-OiPr$ ($-OCH(CH_3)CH_3$))。

[0044] 作为 C_1-C_5 烷基氧基提及的术语“ C_1-C_5 烷基 $-O-$ ”表示终止于氧原子的烷基 (C_1-C_5 烷基或如所示),不同于从左至右理解的烷氧基 ($-O-C_1-C_5$ 烷基)。例如基团如 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 和 $-CH(CH_3)O-$ 在本文被划分为烷基氧基。类似地,作为 C_1-C_3 烷基氧基提及的术语“ $-C_1-C_3$ 烷基 $-O-$ ”表示终止于氧原子的 C_1-C_3 烷基,不同于从左至右理解的烷氧基 ($-O-C_1-C_3$ 烷基)。例如,基团如 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 和 $-CH(CH_3)O-$ 在本文被划分为烷基氧基。

[0045] 术语“ C_1-C_6 卤代烷氧基”等包括其中烷基部分上的一个或多个氢原子已经被卤

素替代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、2- 卤代乙氧基、2,2,2- 三氟乙氧基、4,4,4- 三氟丁氧基,直至且包括具有所示碳原子数的类似基团。类似地,术语“ C_1-C_3 卤代烷氧基”指的是其中烷基部分的一个或多个氢原子已经被卤素替代的 C_1-C_3 烷氧基。 C_1-C_3 卤代烷氧基的实例包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、2- 卤代乙氧基、2,2,2- 三氟乙氧基,直至且包括具有所示碳原子数的类似基团。

[0046] 术语“ $S-C_1-C_6$ 烷基”表示具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链硫烷基或 S- 烷基部分,包括但不限于 S- 甲基、S- 乙基、S- 正丙基、S- 异丙基、S- 正丁基、S- 异丁基等。类似地,术语“ SC_1-C_3 烷基”表示具有 1 至 3 个碳原子的直链或支链硫烷基或 S- 烷基部分,包括 S- 甲基、S- 乙基、S- 正丙基和 S- 异丙基。

[0047] 术语“ C_1-C_6 卤代烷硫基”或“ $-S-C_1-C_6$ 卤代烷基”包括其中烷基部分上的一个或多个氢原子已经被卤素替代的 $-S-$ 烷基。 C_1-C_6 卤代烷硫基的实例包括二氟甲硫基、三氟甲硫基、2- 卤代乙硫基、2,2,2- 三氟乙硫基、4,4,4- 三氟丁基,直至且包括具有所示碳原子数的类似基团。类似地,术语“ C_1-C_3 卤代烷硫基”指的是其中烷基部分上的一个或多个氢原子已经被卤素替代的 $S-C_1-C_3$ 烷基。 C_1-C_3 卤代烷硫基的实例包括二氟甲硫基、三氟甲硫基、2- 卤代乙硫基、2,2,2- 三氟乙硫基,直至且包括具有所述碳原子数的类似基团。

[0048] 术语“ $-OC_1-C_2$ 烷基苯基”指的是连接至或取代于苯基上的 C_1-C_2 烷氧基。

[0049] 应该理解:当 X_1 或 X_2 是碳时, R^6 可以是 X_1 或 X_2 上的取代基,但当 X_1 或 X_2 是氮时, R^6 不是 X_1 或 X_2 上的取代基。

[0050] 术语“卤代”意指卤素,包括碘代、氯代、溴代或氟代。

[0051] 应该理解:当 Ar^1 是双环时, Ar^1 与含 R^6 的环的连接可以在任意(化学上)适合的双环的碳或氮原子上进行,除非另外指出。

[0052] 本发明的化合物可以以任意一种其异构体存在,所有这些都是本发明的目的。某些本发明化合物可具有一个或多个手性中心,因此可存在旋光形式。同样,本发明的化合物可具有链烯基,因此可存在几何异构体。所有这些异构体以及其混合物处于本发明范围内。如果需要一种特定的立体异构体,其可通过本领域熟知的方法制备。

[0053] 本领域技术人员明了,当氨基存在于本发明化合物中时(例如当 L^1 是 $N(R^6)CH_2CH_2-$ 时),化合物的酸加成盐可产生化合物的四价铵盐。例如使酸如三氟乙酸与其中 L^1 是氨基的本发明化合物反应,可产生化合物的四价铵盐。所有这类盐均为本发明所涉及且处于其范围内。

[0054] 本发明优选的实施方案

[0055] 优选地, X_1 和 X_2 都是 C。还优选其中 X_1 是 N 的本发明化合物。

[0056] 优选地,p 是 0 或 1。更优选地,p 是 0。

[0057] 优选地, R^1 和 R^2 基团各自独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 $-SC_1-C_3$ 烷基、 $-SC_1-C_3$ 卤代烷基和卤代。更优选地, R^1 和 R^2 基团独立地选自氢、氯代、氟代、 CF_3 、 OCF_3 和 SCF_3 。

[0058] 优选地, R^3 基团不存在或选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和卤代。更优选 R^3 基团选自氢、氯代、氟代、 CF_3 、 OCF_3 和 SCF_3 。最优选地, R^3 不存在。

[0059] 优选地, R^{4a} 独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、 CF_3 和甲基环丙基。更

优选地, R^{4a} 是氢。

[0060] 优选地, R^{4b} 独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、 CF_3 和甲基环丙基。更优选地, R^{4b} 是 CF_3 、异丙基或环丙基。

[0061] 优选地, R^5 和 R^{5a} 各自独立地选自氢、甲基和乙基。更优选地, R^5 和 R^{5a} 都是氢。

[0062] 优选的 R^6 基团选自氢、卤代、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_3 链烯基、羟基、 $-NO_2$ 和 $-OC_1-C_2$ 烷基。更优选地, R^6 选自氢、卤代、甲基和甲氧基。最优选地, R^6 是氢、氯代或甲基。

[0063] L_1 优选选自键、 $CH=CH$ 、乙炔基、 $-CH_2S-$ 、 $-C(CH_3)_2S-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)S-$ 、 $-CH(CH_3)S-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2S-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-C(CH_3)_2O-$ 、 $-CH(CH_3)O-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)O-$ 、 $-N(R^c)(CH_2)_m-$ 和 $-(CH_2)_m-N(R^c)-$, 其中 R^c 是氢或 C_1-C_3 烷基, m 是 1、2 或 3。更优选地, L_1 是键、 $CH=CH$ 、 $-N(CH_3)CH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ 。更特别优选 L_1 是键、 $-N(CH_3)CH_2$ 或 $-N(CH_3)CH_2$ 。最优选 L_1 是 $-N(CH_3)CH_2$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2$ 。

[0064] 优选的 Ar^1 基团选自任选取代的吡啶基、吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、苯基、吡啶基、吡咯基、噻唑基和呋喃基。更优选地, Ar^1 选自任选取代的苯并噻吩基、吡啶基、吡唑基、苯并异噻唑基和苯基。特别优选的 Ar^1 是苯基、吡啶基、苯并噻吩基或苯并异噻唑基。优选地, Ar^1 任选被一个或两个独立地选自下组的基团取代: 卤代、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷基。

[0065] 优选的 R^7 取代基是 $COOH$ 或 $CONHR^{11}$ 。更优选地, R^7 是 $COOH$ 或 $CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 或 $CONHC_2H_5$ 。最优选地, R^7 是 $COOH$ 。

[0066] 还优选本发明的化合物, 其中

[0067] p 是 0 或 1 或 2;

[0068] X_1 是 C 或 N 且 X_2 是 C 或 N; 条件是 X_1 和 X_2 不都是 N;

[0069] R^1 和 R^2 独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷硫基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和卤代;

[0070] R^3 不存在或独立地选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷氧基和卤代;

[0071] R^{4a} 选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_4-C_5 烷基环烷基;

[0072] R^{4b} 选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基和 C_4-C_5 烷基环烷基;

[0073] R^5 和 R^{5a} 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基;

[0074] R^6 选自氢、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、卤代和 $-NO_2$;

[0075] L_1 选自键、 $CR^a=CR^b$ 、乙炔基、 C_1-C_3 烷基 $-S-$ 、 C_1-C_3 烷基 $-O-$ 、 $N(R^c)-C_1-C_3$ 烷基和 $-C_1-C_3$ 烷基 $-N(R^c)-$, 其中 R^a 和 R^b 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基; 且 R^c 独立地选自 H、 C_1-C_5 烷基、 C_1-C_3 烷基苯基和 C_4-C_8 烷基环烷基;

[0076] Ar^1 选自吡啶基、苯并噻吩基、苯并异噻唑基、吡唑基、萘基、苯基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基和呋喃基, 各自任选被一个或两个独立地选自下组的基团取代: 羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、卤代、 C_2-C_4 链烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_4 烷氧基、 $-OC_1-C_2$ 烷基苯基、 $-NHC(O)R^{10}$;

[0077] R^7 选自 $-COOH$ 、 $-C_1-C_3$ 烷基 $COOH$ 、 $-O-C_1-C_3$ 烷基 $COOH$ 和 $-CONR^{11}R^{11}$;

[0078] 每个 R^{10} 独立地选自氢、 C_1-C_3 烷基和苯基;

[0079] 每个 R^{11} 独立地是氢或 C_1-C_5 烷基;

- [0080] 或其可药用盐。
- [0081] 还优选本发明的化合物,其中
- [0082] p 是 0 或 1 ;
- [0083] X_1 和 X_2 都是 C,或 X_1 是 N 且 X_2 是 C ;
- [0084] R^1 和 R^2 独立地选自氢、氟代、氯代、 CF_3 、 SCF_3 、 OCF_3 ;
- [0085] R^3 是氟代、氯代 C_1-C_3 烷基、 CF_3 、 SCF_3 或 OCF_3 ;
- [0086] R^{4a} 是氢、甲基、乙基或异丙基 ;
- [0087] R^{4b} 是 H、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 卤代烷氧基或 C_3-C_4 环烷基 ;
- [0088] R^5 和 R^{5a} 各自独立地选自 H 或 C_1-C_3 烷基 ;
- [0089] Ar^1 基团是苯基、吡啶基、吡啶基、吡咯基、噻吩基、萘基、噻唑基、呋喃基、吡唑基、吡唑基、苯并噻唑基和苯并噻吩基,各自任选被一个或两个独立地选自以下的基团取代 : C_1-C_5 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_2 卤代烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷基 ;
- [0090] R^6 是氢、甲基、乙基或氯代 ;
- [0091] L_1 是键、乙烯基、 $-CH(CH_3)-S-$ 、 $C(CH_3)_2-S-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH(CH_3)-O-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2O-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-O-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-N(R^c)CH_2-$ 、 $N(R^c)CH_2CH_2-$ 或 $N(R^c)CH_2CH_2CH_2-$;其中 R^c 是氢、 C_1-C_2 烷基或苄基 ;
- [0092] R^7 是 $COOH$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH(CH_3)COOH$ 、 $-C(CH_3)_2COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 或 $C(O)NHCH_2CH_3$;
- [0093] R^{10} 是氢或 C_1-C_2 烷基 ;且
- [0094] R^{11} 是氢或 C_1-C_2 烷基,
- [0095] 或其可药用盐。
- [0096] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C ;p 是 0 ; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基 ; R^{4a} 是氢 ; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基 ; R^5 和 R^{5a} 都是氢 ; L_1 是乙烯基、乙炔基、 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^6 是氢、甲基、氯代或溴代 ; Ar^1 是苯基、吡啶基、吡唑基、苯并噻吩基或苯并异噻唑基,各自任选被选自以下的基团取代 :甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基 ;且 R^7 是 $COOH$ 。
- [0097] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C ;p 是 0 ; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基 ; R^{4a} 是氢 ; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基 ; L_1 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢 ; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代 ; Ar^1 是苯基、苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基或苯并噻吩基,各自任选被选自以下的基团取代 :甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基 ;且 R^7 是 $COOH$ 。
- [0098] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C ;p 是 1 ; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基 ; R^3 是氢 ; R^{4a} 是氢 ; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基 ; L_1 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢 ; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代 ; Ar^1 是苯基,任选被选自以下的基团取代 :甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基 ;且 R^7 是 $COOH$ 。
- [0099] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C ;p 是 0 ; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基 ; R^{4a} 是氢 ; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基 ; L_1 是键、 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢 ; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代 ; Ar^1 是苯

基、苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基或苯并噻吩基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0100] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是乙烯基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0101] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是键、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基、苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基或苯并噻吩基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0102] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是乙烯基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{S}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 和 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0103] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基或苯并噻吩基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0104] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是键; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基、苯并异噻唑基、吡唑基、吡啶基或苯并噻吩基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0105] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氢、氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是键; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基,任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0106] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基; R^{4a} 是氢; R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基; L_1 是乙烯基; R^5 和 R^{5a} 都是氢; R^6 是氢、甲基、乙基或氯代; Ar^1 是苯基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基,各自任选被选自以下的基团取代:甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基;且 R^7 是 COOH 。

[0107] 还优选本发明的化合物,其中 X_1 和 X_2 都是 C;p 是 0; R^1 和 R^2 独立地选自氯代、氟

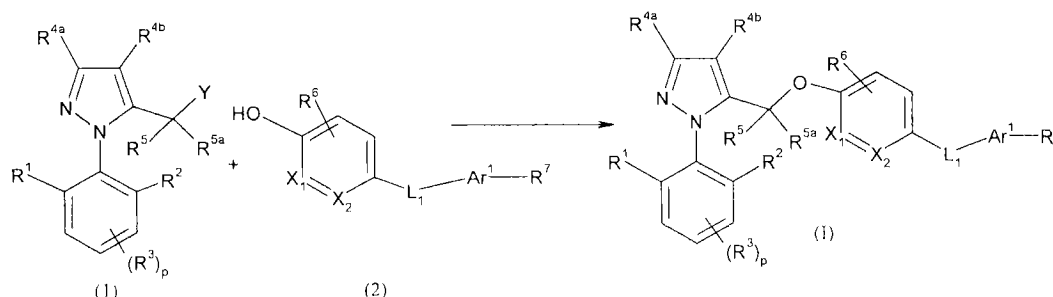
代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基； R^{4a} 是氢； R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基； L_1 是乙烯基、 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ ； R^5 和 R^{5a} 都是氢； R^6 是氢、甲基、乙基或氯代； Ar^1 是苯基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基，各自任选被选自以下的基团取代：甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基；且 R^7 是 $COOH$ 。

[0108] 还优选本发明的化合物，其中 X_1 和 X_2 都是 C； p 是 0； R^1 和 R^2 独立地选自氯代、氟代、三氟甲基、三氟甲硫基和三氟甲氧基； R^{4a} 是氢； R^{4b} 是三氟甲基、异丙基或环丙基； L_1 是 $-N(CH_3)CH_2-$ 或 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ ； R^5 和 R^{5a} 都是氢； R^6 是氢、甲基、乙基或氯代； Ar^1 是苯基、噻吩基、吡咯基、呋喃基或噻唑基，各自任选被选自以下的基团取代：甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基和环丙氧基；且 R^7 是 $COOH$ 。

[0109] 本发明的化合物（即式 I 化合物）可通过各种本领域已知的方法和以下所述的方法制备。以下方案中每一步的产物可通过常规方法回收，包括萃取、蒸发、沉淀、色谱、过滤、研磨、结晶等。在以下方案中，除非另外指出，所有取代基如前所定义，适合的试剂为本领域已知且了解。

[0110] 方案 1

[0111]



[0112] 方案 1 描述了适合的式 (1) 化合物与适合的式 (2) 化合物反应以得到式 (I) 化合物。方案 1 的反应可通过以下所讨论的至少两种变通方式进行。

[0113] 在第一种变通方式中，适合的式 (1) 化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 和 R^{5a} 如对所定义，且 Y 是 $-OH$ ，适合的式 (2) 化合物中， R^6 、 R^7 、 X_1 、 X_2 、 L_1 和 Ar^1 如对所定义或产生式 (I) 中所定义 R^7 的基团，例如通过形成酯、酰胺、磺酰胺或酸。

[0114] 例如，使式 (1) 化合物与式 (2) 化合物在 Mitsunobu 反应中、使用适合的重氮试剂如 DEAD 或 ADDP 等和适合的膦试剂如三苯基膦或三丁基膦等反应。这类反应在适合的溶剂如甲苯、四氢呋喃等中进行。通常，反应在约 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 的温度进行。该反应的化学计量通常基于式 (1) 化合物，约 1 至 2 当量的式 (2) 化合物和约 1 至 2 当量的每种重氮和膦试剂。

[0115] 在第二种变通方式中，适合的式 (1) 化合物中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 p 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^5 和 R^{5a} 如对所定义，且 Y 是离去基团，适合的式 (2) 化合物如上所定义。适合的离去基团为本领域熟知，包括卤化物，特别是氯代、溴代和碘代；和磺酸酯，如对溴苯磺酰基、对甲苯磺酰基、甲磺酰基和三氟甲磺酰基。

[0116] 例如，使式 (1) 化合物与式 (2) 化合物在适合的溶剂如乙腈、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、吡啶、甲乙酮等中反应。易于理解的是，过量的适合的碱通常用于该反应中，包括氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钠、三乙胺、二异丙基乙基胺。这类反应通常在约室温至约所选溶剂回流温度的温度进行，通常使用约 1 至 2 当量的式 (2) 化合物。

[0117] 在任选的步骤中,形成式(I)化合物的可药用盐。这类盐的形成是本领域熟知和理解的。

[0118] 易于理解的是,式(1)和(2)化合物可容易地通过类似于本文所述方法、通过本领域熟知且既定的方法制备。例如,式(1)化合物如下制备:使任选取代的苯肼与1,3-二酮基酯(或其等价物)反应、继而还原并任选转化为离去基团,式(2)化合物通过碳碳键形成、还原性氨基化、偶联反应等进行。而且,应该认识到,制备式(2)化合物所需的步骤可以以任意顺序进行,包括在部分式(2)化合物与式(1)化合物反应后,使得随后进行的碳碳键形成、还原性氨基化、偶联反应等提供式I化合物。易于理解的是,制备式I化合物的步骤取决于所合成的具体化合物、起始化合物和被取代部分的相对稳定性。还包括进行上述反应可能需要或有益的各种保护和脱保护步骤。选择和使用适合的保护基为本领域熟知且了解(参见例如Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene(Wiley-Interscience))。

[0119] 本发明进一步通过以下实施例和制备例阐述。这些实施例和制备例仅仅是说明性的,不意欲以任何方式限制本发明。实施例和制备例中使用的术语具有它们的通常含义,除非另外定义。

[0120] 测定法

[0121] 以下试验方案和结果证明了本发明化合物和/或方法的体外和体内功效,即效用,用于说明目的而非意欲以任何方式限制。

[0122] 本文所用以下缩写定义如下:“LDL”是低密度脂蛋白;“HDL”是高密度脂蛋白;“VLDL”是极低密度脂蛋白;“LDLR-/-”是低密度脂蛋白受体缺陷;“DMEM”是Dulbecco's改良的Eagle's培养基;“GAPDH”是甘油醛-3-磷酸脱氢酶;“NaCMC”是羧甲基纤维素钠;“SLS”是十二烷基硫酸钠;“FPLC”是快速蛋白液相色谱;“PBS”是磷酸盐缓冲的盐水;“VLDL-C”是极低密度脂蛋白-胆固醇;“HDL-C”是高密度脂蛋白-胆固醇。

[0123] SHP mRNA的bDNA试验

[0124] FXR是微小异二聚体伴侣(SHP)基因-检索号NM_021969-的关键、直接的转录调节剂,是缺少DNA结合结构域的核受体家族的非典型成员。SHP与核受体超家族的若干常规和孤儿成员相互作用,包括类视黄醇受体和甲状腺激素受体。SHP抑制与其相互作用的超家族成员的反式活化潜能。FXR和SHP都被发现控制涉及于肝胆固醇分解代谢、甘油三酯合成和胆汁酸转运的基因。由于FXR直接反式活化SHP基因的转录,SHP分支DNA方法(bDNA)可定量FXR被配体的活化。因此,如bDNA信号增加所测定的SHP mRNA表达增加显示了FXR被激动剂所作用。

[0125] 将生长于含10%胎牛血清的DMEM:F12中的人肝癌Huh7细胞以 1×10^5 /孔的密度接种于96孔板。孵育过夜后,用供试化合物以各种浓度处理细胞达24小时。

[0126] 根据制造商(Panomics, Fremont, CA)有关**QuantiGene**[®] High Volume Kit的规程进行bDNA试验。用本发明化合物攻击细胞后,用下述含有SHP mRNA寡核苷酸的**QuantiGene**[®]裂解缓冲液溶解细胞。可以设计和合成适合的bDNA寡核苷酸试剂(捕获扩张剂(extender)(CE)、标记扩张剂(LE)和阻断剂(BL))用于通过Panomics(Fremont, CA)检测SHP mRNA。

[0127] 将裂解缓冲液在37℃孵育15分钟,然后转移每孔100 μL裂解物至相应的捕获板

孔。将捕获板在 53℃ 孵育过夜。用 **QuantiGene**[®] 洗涤缓冲液将捕获板洗涤两次,继而加入 100 μL/孔 **QuantiGene**[®] 扩增工作试剂。将板在 46℃ 孵育 60 分钟,继而洗涤两次。通过加入 100 μL **QuantiGene**[®] 标记探针工作缓冲液标记待测量的 mRNA,然后在 46℃ 孵育 60 分钟。将捕获板洗涤两次,加入 100 μL/孔 **QuantiGene**[®] 底物加 **QuantiGene**[®] 增强试剂。将板在 37℃ 孵育 30 分钟,然后在发光计 (Packard Fusion Alpha, 1 秒检测) 上读数,以检测发光信号。计算 EC₅₀ 值,即相对于最大响应的有效响应。

[0128] 基于上述试验,所实施的化合物是有效的 FXR 调节剂,EC₅₀ 为 2μM 或更低。例如,实施例 90 的化合物显示 SHP 基因活化 EC₅₀ 约 53nM。

[0129] LDLR^{-/-} 血清脂质调控

[0130] 使动物在研究开始前适应两星期。将小鼠个别供养在滤盖聚碳酸酯笼中,保持小鼠处于 21℃、12:12 小时明暗周期 (于 6:00AM 照明)。提供随意获取的去离子水,维持两周的 'western diet' TD88137 膳食 (42% 脂肪、0.15% 胆固醇,Harlan Teklad),随意获取。基于血清甘油三酯和胆固醇水平,优化由五只十周龄雄性 LDLR^{-/-} 小鼠组成的各组。对每组每天一次口服管饲给予各种剂量的供试化合物,持续 7 天,供试化合物溶于 5% EtOH/5% Solutol、NaCMC (1%)、SLS (0.5%)、消沫剂 (0.05%)、聚维酮 (0.085%) 中。在 7 天给药期结束时,在 CO₂ 室中窒息后通过心脏穿刺收集血液。使用标准临床化学仪器和试剂 [Hitachi912 仪器和试剂盒 (Roche, Indianapolis, IN)] 测量血清甘油三酯、葡萄糖和总胆固醇。通过 FPLC 分析,测定合并血清样品的脂蛋白胆固醇级分值 (VLDL, LDL, HDL),在尺寸排阻色谱上分离,在线测定胆固醇。通过快速蛋白液相色谱分离脂蛋白,用在线检测系统定量胆固醇。简言之,将 35 μL 血浆样品 /50 μL 合并样品施加于 Superose6HR10/30 尺寸排阻柱 (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ),用含有 5mM EDTA 的 PBS, pH7.4 (稀释 1:10) 以 0.5mL/min 洗脱。将 Roche Diagnostics (Indianapolis, IN) 的胆固醇试剂以 0.16mL/min 与柱洗脱剂通过 T 接头混合;然后使混合物通过浸于 37℃ 水浴中的 15mx0.5mm 编织管反应器 (Aura Industries, 纽约, NY)。于 505nm 在流动水流中监测胆固醇存在下产生的带色产物,将监测器的模拟电压转换成数字信号用于收集和分析。将对应于胆固醇浓度改变的电压变化相对于时间作图,使用 PerkinElmer (Norwalk, CT) 的 Turbochrome (4.12F12 版) 软件计算对应于 VLDL-C 和 HDL-C 洗脱的曲线下面积。

[0131] 在该试验中,本发明供试化合物以 10mg/kg 给药时降低总胆固醇达 84%,甘油三酯达 86%。更具体而言,实施例 199 的化合物以 10mg/kg 给药时降低总胆固醇达 60%,甘油三酯达 63%。

[0132] 根据本发明所施用化合物的特定剂量当然将由围绕病例的具体情况而定,例如包括所施用的化合物、施用途径、所治疗患者的状态和所治疗的病理状况。通常的日剂量将含有约 0.1mg 至约 1000mg/天本发明化合物的无毒剂量水平。

[0133] 本发明的化合物可通过各种途径施用,包括口服、直肠、透皮、皮下、静脉内、肌肉内和鼻内。这些化合物优选在施用前配制,其选择将由主治医师决定。因此,本发明的另一方面是包含有效量的本发明化合物或其可药用盐及可药用载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0134] 本领域技术人员可以容易地选择适合的施用形式或途径,这取决于所选化合物

的具体特征、所治疗的障碍或病症、障碍或病症的阶段和其他相关情况 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版, Mack Publishing Co. (1990))。本发明的药物组合可以调整用于这些各类途径,且可以例如以片剂、胶囊、扁囊、纸剂、锭剂、糯米纸囊剂(wafers)、酞剂、软膏剂、透皮贴剂、气雾剂、吸入剂、栓剂、溶液剂和悬液施用至患者。

[0135] 本发明的化合物可配制成用于常规口服施用的酞剂和溶液剂或作为适合胃肠外施用的溶液剂,例如肌肉内、皮下或静脉内途径。另外,化合物 可以配制成持续释放剂型等。制剂的构成可以使得它们仅仅或优选在特定的生理部位、可能的话历经一段时间释放活性成分。包衣、封套和保护性基质可以例如由聚合物物质或蜡制备。

[0136] 制备和实施例

[0137] 以下制备和实施例进一步阐明本发明。

[0138] 本文所用缩写按照 Aldrichimica Acta, Vol17, No. 1, 1984 定义。其他缩写如下定义。“CAN”是乙腈;“AcOH”是乙酸;“MeOH”是甲醇;“EtOH”是乙醇;“EtOAc”是乙酸乙酯;“Et₂O”是二乙醚;“hex”是己烷;“DCE”是二氯乙烷;“DCM”是二氯甲烷;“TFA”是三氟乙酸;“TMSCHN₂”是(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷;“ADDP”是 1,1-(偶氮二羰基)二哌啶;“DPPB”是 1,4 二-(二苯基膦基)丁烷;“dppf”是二苯基膦二茂铁;“dba”是二亚苄基丙酮;“TBAI”是四丁基碘化铵;“DIAD”是偶氮二甲酸二异丙基酯;“OAc”是乙酸酯;“NaOEt”是乙醇钠;“PCy₃”是三环己基膦。

[0139] 所有化合物使用可得自 CambridgeSoft Corporation, Cambridge, MAUSA 的 ChemDraw Ultra7.0 命名。

[0140] 制备 1

[0141] 4-甲基-2-氧代-戊酸甲酯

[0142] 向 4-甲基-2-氧代-戊酸 (3.4g, 26mmol) 在甲醇 (12mL) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (48mL) 中的溶液加入氯三甲基硅烷 (0.38mL)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩,得到标题化合物,为油 (3.8g, 定量)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3H), 2.72 (d, 2H), 2.16 (m, 1H), 0.96 (d, 6H)。

[0143] 制备 2

[0144] 2-甲氧基亚氨基-4-氧代-戊酸乙酯

[0145] 将 2,4-二氧代-戊酸乙酯 (5.4mL, 50mmol)、甲氧基胺盐酸盐 (4.4g, 52.5mmol)、分子筛 (3Å, 35g) 和硫酸钠 (15g) 在乙醇 (50mL) 中的混合物在环境温度搅拌 5 小时。过滤反应混合物,用乙醇洗涤。在减压下浓缩合并的滤液,在乙醚和饱和碳酸氢钠之间分配。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。残余物经柱色谱纯化 (0 至 15% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为无色油 (3g, 32%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.33 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.34 (t, 3H)。

[0146] 制备 3

[0147] 3-乙酰基-2-甲氧基亚氨基-5-甲基-己酸乙酯

[0148] 向 2-甲氧基亚氨基-4-氧代-戊酸乙酯 (2.62g, 14mmol) 在 DMF (30mL) 中的溶液加入碳酸钾 (2.5g, 18.2mmol), 继而加入 1-碘-2-甲基-丙烷 (1.62mL, 14mmol), 将混合物在环境温度搅拌过夜。再加入 1-碘-2-甲基-丙烷 (0.8mL, 7mmol), 将混合物在 60℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 1N HCl 调节至 pH3。有机层用盐水洗涤, 干燥

(MgSO₄), 过滤, 在减压下浓缩。残余物经柱色谱纯化 (0 至 20% EtOAc/ 己烷), 得到标题化合物, 为无色油 (1g, 29%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.33 (q, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (dd, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.37 (t, 3H), 0.89 (d, 6H)。

[0149] 制备 4

[0150] 2-环丙基甲基-[1,3]二硫杂环己烷(dithiane)-2-甲酸乙酯

[0151] 向经火焰干燥的烧瓶加入无水甲苯 (80mL) 和氢化钠 (60%, 33.5mmol, 1.34g)。将反应物在冰浴中冷却, 历经 10 分钟滴加 1,3-二硫杂环己烷甲酸乙酯 (52mmol, 10g) 和溴甲基环丙烷 (62.4mmol, 8.42g) 在 DMF (24mL) 中的溶液。除去冰浴, 将反应物搅拌 18 小时。加入水 (50mL), 分离有机层。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 得到黄色油 (12g, 92%)。LC-MS: 247.0 (M+1)。

[0152] 制备 5

[0153] 3-环丙基-2-氧代-丙酸乙酯

[0154] 历经 15 分钟向 NBS (439mmol, 79g) 在乙腈 (400mL) 和水 (100mL) 的混合物中的 0°C 悬液加入 2-环丙基甲基-[1,3]二硫杂环己烷-2-甲酸乙酯 (73.2mmol, 18.05g) 在乙腈 (50mL) 中的溶液。将反应物加热, 在室温搅拌。45 分钟后, 加入 500mL 1:1 己烷/DCM。分离各层。有机层用饱和 Na₂SO₃ (2X225mL) 和盐水 (2X225mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物用 CCl₄ 稀释, 过滤。浓缩滤液, 得到标题化合物 (7g, 61%)。LC-MS: 157.0 (M+1)。

[0155] 制备 6

[0156] 3-环丁基-2-氧代-丙酸乙酯

[0157] 在室温向 5mg/mL **Rieke®** 镁在 THF (37.9mmol, 40mL) 中的悬液滴加溴甲基环丁烷 (37.9mmol, 4.25mL)。加入后, 将反应物加热至 60°C 达 1 小时。将混合物经注射器转移至 -78°C 的草酸二乙酯 (37.9mmol, 5.14g) 在 THF (20mL) 中的溶液。使反应物温至 0°C, 用 1N HCl 淬灭。加入二乙醚 (20mL), 分离各层。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 吸附在二氧化硅上, 使用 0-10% EtOAc/己烷梯度纯化, 得到标题化合物 (2.3g, 37%)。LC-MS: 171.0 (M+1)。

[0158] 制备 7

[0159] 3-环丙基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯

[0160] 将 3-环丙基-2-氧代-丙酸乙酯 (6.4mmol, 1.0g) 和二甲基甲酰胺缩二甲醇 (12.8mmol, 2.0mL) 的混合物合并, 在室温搅拌 18 小时。在减压下浓缩反应混合物, 得到标题化合物 (1.38g, 100%)。LC-MS: 212.0 (M+1)。

[0161] 制备 8

[0162] 3-环丁基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯

[0163] 基本上如制备 3-环丙基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯所述, 使用 3-环丁基-2-氧代-丙酸乙酯, 制备标题化合物 (0.663, 51%)。LC-ES/MSm/e 226.0 (M+1)。

[0164] 制备 9

[0165] 2-氯-6-三氟甲基-苯基)-胂盐酸盐

[0166] 向 2-氯-6-三氟甲基-苯基胺 (35.7mmol, 7.0g) 在 THF (100mL) 中的溶液加入 48% BF₃OEt (143mmol, 36mL), 继而加入亚硝酸异戊酯 (143mmol, 19mL)。将反应物搅拌 1 小时, 过滤, 收集四氟硼酸重氮盐 (48.7mmol, 9.0g)。在 0°C 将盐溶于浓 HCl (30mL) 和水

(10mL) 的混合物。向所得混合物加入抗坏血酸 (48.7mmol, 8.5g)。将反应物加热至 50℃ 达 3 小时, 冷却至室温。过滤固体, 用冰水洗涤。将湿固体溶于浓 HCl (30mL) 和水 (20mL) 的混合物, 加热至 90℃ 达 2 小时。将反应物冷却至 0℃, 过滤, 得到标题化合物 (5.0g, 60%)。LC-ES/MS m/e157.0 (M+1)。

[0167] 基本上如 2-氯-6-三氟甲基-苯基)-胍盐酸盐的制备所述, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0168] 制备 9A: 3,5-二氟-2-三氟甲基-苯胍盐酸盐 (3.0g, 25%), LC-ES/MS m/e159.0 (M+1); 制备 9B: 2-氟-6-三氟甲基-苯胍盐酸盐 (5.2g, 63%), LC-ES/MS m/e195.0 (M+1); 制备 9C: 2-三氟甲基硫基苯胍盐酸盐 (0.414g, 68%), ES/MS m/e209.0 (M+1)。

[0169] 制备 10

[0170] 2,6-二氯-4-氟-苯胍盐酸盐

[0171] 向 2,6-二氯-4-氟苯基胺 (3.0g, 16.6mmol) 在 12M HCl (30mL) 和 TFA (20mL) 中的溶液缓慢滴加 NaNO₂ (20mmol, 1.37mL) 的水 (6mL) 溶液。将反应物在 0℃ 搅拌 1 小时。历经 15 分钟加入 SnCl₂ (5.74g, 25.6mmol) 在 12M HCl (16mL) 中的溶液。除去冰浴, 将反应物搅拌 18 小时。过滤反应物, 用异丙醇洗涤固体。将固体干燥, 得到标题化合物 (3.0g, 96%)。LC-ES/MS m/e194.0 (M+1)。

[0172] 制备 11

[0173] (2-三氟甲氧基-苯基)-胍盐酸盐

[0174] 在 0℃ 向搅拌的盐酸 (37%, 1.6L) 溶液中加入 2-三氟甲氧基-苯基胺 (200g, 113mmol), 继而加入水 (160mL) 和另外的盐酸 (160mL)。将混合物温至室温, 搅拌 20 分钟, 冷却至 -5℃。滴加亚硝酸钠 (82g, 1.19mmol) 在水 (400mL) 中的溶液, 保持内部温度低于 0℃。将混合物冷却至 -5℃, 滴加氯化锡 (II) 二水合物 (1020g, 4520mmol) 在 HCl (37%, 3.2L) 中的溶液, 保持内部温度低于 0℃。将混合物温至室温, 搅拌 3 小时, 过滤, 用 6N HCl (3L) 洗涤, 获得黄色固体, 将其在真空下干燥过夜。得到标题化合物 (115.8g, 54%), 为粉棕色固体。

[0175] 制备 12

[0176] 三氟甲氧基-苯基-胍盐酸盐

[0177] 基本上按照 (2-三氟甲氧基-苯基)-胍盐酸盐的制备, 使用 2-三氟甲氧基-苯基胺, 制备标题化合物 (115.8g, 54%)。

[0178] 制备 13

[0179] 2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0180] 将 3-乙酰基-2-甲氧基亚氨基-5-甲基-己酸乙酯 (1g, 4.1mmol)、2,6-二氯苯胍盐酸盐 (1.76g, 8.2mmol) 在冰醋酸 (10mL) 和 2-甲氧基-乙醇 (5mL) 中的混合物在 105℃ 搅拌 3 小时。浓缩反应物, 使残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。将有机层浓缩, 经柱色谱纯化 (0-20% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为油 1.1g (76%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.95 (d, 6H)。

[0181] 制备 14

[0182] 4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0183] 向 3-环丙基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯 (6.5mmol, 1.4g) 在乙醇 (25mL) 中的溶液加入 2,6-二氯苯胼盐酸盐 (7.2mmol, 1.5g), 继而加入浓 HCl (100 μ L)。将反应物在室温搅拌 4 小时, 继而在 85°C 加热 18 小时。将反应混合物吸附在硅胶上, 使用 0-20% EtOAc/己烷梯度纯化, 得到标题化合物 (0.8g, 34%)。LC-ES/MS m/e 325.0 (M+1)。

[0184] 基本上按照 4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸乙酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0185] 制备 14A: 4-环丁基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (0.56g, 57%), LC-ES/MS m/e 339.0 (M+1); 制备 14B: 2-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.56g, 10%), LC-ES/MS m/e 293.0 (M+1); 制备 14C: 2-(3,5-二氟-2-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (1.6g, 60%), LC-ES/MS m/e 295.0 (M+1); 制备 14D: 2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (1.1g, 76%), ^1H NMR (CDCl₃) δ 7.41 (d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 4.16 (q, 2H), 2.65 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.13 (t, 3H), 0.95 (d, 6H); 制备 14E: 2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.063g, 67%), LC-ES/MS m/e 277.0 (M+1); 制备 14F: 2-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.28g, 39%), LC-ES/MS m/e 331.0 (M+1); 制备 14G: 4-异丙基-2-(2-三氟甲基硫基-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (0.25g, 76%), LC-ES/MS m/e 345.0 (M+1); 制备 14H: 4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (82g, 22%); 制备 14I: 4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (0.65g, 19%), ES/MS m/e 341.0 (M+1); 制备 14J: 2-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-4-环丙基-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (0.82g, 38%), ES/MS m/e 359.0 (M+1)。

[0186] 制备 15

[0187] 2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0188] 向 4-甲基-2-氧代-戊酸甲酯 (3.8g, 26mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇 (7mL, 52mmol) 中的溶液加入对甲苯磺酸单水合物 (30mg), 将混合物在 80°C 搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩, 得到 3-异丙基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯, 为橙色油。向 3-异丙基-4-二甲基氨基-2-氧代-丁-3-烯酸乙酯和 2,6-二氯苯胼盐酸盐 (2.8g, 13mmol) 在 EtOH (40mL) 中的溶液加入浓 HCl (0.5mL)。将混合物在环境温度搅拌 2 小时, 继而回流过夜。将反应混合物浓缩, 使残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 浓缩至残余物。残余物经柱色谱纯化 (0-15% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为油 (2.2g, 52%)。 ^1H NMR (CDCl₃): δ 7.76 (s, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)。

[0189] 制备 16

[0190] 4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0191] 基本上按照 2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备标题化合物 (82g, 22%)。

[0192] 制备 17

[0193] [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇

[0194] 向 2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-甲酸甲酯 (2.2g, 6.8mmol) 在

THF (30mL) 中的 $^{\circ}\text{C}$ 溶液加入 DIBAL-H (33.7mL, 1M 甲苯溶液)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。加入甲醇淬灭反应物, 在减压下浓缩。使残余物在 5N NaOH 和 EtOAc 之间分配。分离各层, 有机层经硅藻土垫过滤。在减压下浓缩滤液, 得到标题化合物, 为浅黄色固体 (1.6g, 80 %)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.34 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 1.32 (d, 6H)。

[0195] 基本上按照 [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0196] 制备 17A : [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (920mg, 95 %), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.39 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 0.94 (d, 6H); 制备 17B : [2-(2,6-二氯-苯基)-4,5-二甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); 制备 17C : [2-(2,6-二氯-苯基)-4-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.45 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.40 (d, 2H), 2.55 (q, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); 制备 17D : [2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-4-丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (d, 2H), 7.35 (dd, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 0.95 (t, 3H); 制备 17E : [2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.46 (d, 2H), 7.36 (dd, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); 制备 17F : [4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.41, 7.60 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.02 (m, 1H), 1.30 (d, 6H); 制备 17G : [4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.82 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.64 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 4.45 (s, 2H), 2.99 (m, 1H), 1.30 (d, 6H); 制备 17H : [2-(2,6-二氟-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.66 (s, 1H), 7.42, 7.46 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.31 (d, 6H); 制备 17I : [2-(2,6-二氯-苯基)-4-甲基-2H-吡唑-3-基]-甲醇, ^1H NMR (CDCl_3) : δ 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.38 (dd, 1H, $J = 7.0, J = 8.3\text{Hz}$), (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 2.20 (s, 3H)。

[0197] 制备 18

[0198] [4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇

[0199] 向 LAH 粉在 THF (20mL) 中的 0°C 混合物加入 4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-甲酸乙酯 (2.4mmol, 0.8g) 在 THF (10mL) 中的溶液。将反应物在 0°C 搅拌 2 小时。将反应物用水 (0.26mL)、5N NaOH (0.26mL) 和水 (0.78mL) 序列淬灭。将反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时。将反应物过滤, 滤液吸附至硅胶上, 使用 30-50% EtOAc/ 己烷梯度纯化, 得到标题化合物 (0.36g, 53%)。LC-ES/MS m/e 283.0 (M+1)。

[0200] 基本上按照 [4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0201] 制备 18A : [4-环丁基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (0.42g, 86 %), LC-ES/MS m/e 297.0 (M+1); 制备 18B : [2-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (0.51g, 87 %), LC-ES/MS m/e 265.0 (M+1); 制备 18C : [2-(3,5-二氟-2-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (0.38g, 26 %), LC-ES/MS

m/e267.0(M+1);制备 18D:[2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]甲醇(0.19g,15%),LC-ES/MS m/e249.0(M+1);制备 18E:[2-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇(0.10g,39%),LC-ES/MS m/e302.0(M+1);制备 18F:4-异丙基-2-(2-三氟甲基硫基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(0.081g,63%),LC-ES/MS m/e317.0(M+1);制备 18G:[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(31g,49%)。制备 18H:[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(0.400,70%),ES/MS m/e299.0(M+1);制备 18I:[2-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-4-环丙基-2H-吡唑-3-基]甲醇(0.400,54%),ES/MS m/e317.0(M+1)。

[0202] 制备 19

[0203] 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯氧基甲基]-1H-吡唑

[0204] 将三环己基膦(10mg,0.036mmol)和二(二亚苄基丙酮)钯(8.5mg,0.015mmol)在二噁烷(3mL)中的混合物在室温搅拌半小时。向反应混合物加入5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑(227mg,0.500mmol)、频哪醇硼烷(140mg,0.550mmol)和醋酸钾(74mg,0.750mmol),将混合物加热至80℃达20小时。将反应混合物冷却,用水稀释,用醚萃取。将合并的醚级分干燥(MgSO₄),蒸发。残余物经快速色谱纯化(10%CH₂Cl₂/庚烷至0%CH₂Cl₂/庚烷),得到标题化合物(119mg,47%)。ES/MS m/e501.1(M+)。

[0205] 制备 20

[0206] 6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-3-硝基-吡啶

[0207] 向[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(2.0g,6.66mmol)在脱气甲苯(22mL)中的环境温度溶液加入6-氯-2-甲基-3-硝基-吡啶(1.15g,6.66mmol)、碳酸铯(3.25g,9.99mmol)、2-(二叔丁基膦)-1,1'-联萘(332mg,0.833mmol,12.5mol%)和醋酸钯(II)(150mg,0.666mmol,10mol%)。将反应混合物加热至70℃过夜。将反应混合物经硅藻土垫过滤,在减压下浓缩,色谱处理(0%至20%EtOAc/Hex),得到标题化合物(2.73g,94%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.22(d,1H,J=8.8Hz),7.64(s,1H),7.52(dd,1H,J=7.8,1.7Hz),7.49-7.44(m,1H),7.41-7.34(m,2H),6.51(d,1H,J=9.2Hz),5.35(s,2H),3.05(七重峰,1H,J=7.0Hz),2.72(s,3H),1.29(d,6H,J=7.0Hz)。

[0208] 制备 21

[0209] 6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基胺

[0210] 向6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-3-硝基-吡啶(2.73g,6.25mmol)在EtOH/THF(100/100mL)中的环境温度溶液加入氧化钯(II)(142mg,0.625mmol,10mol%)。将反应物置于氢气氛下。3小时后,将反应物经硅藻土过滤,浓缩,色谱处理(0%至30%EtOAc/Hex),得到标题化合物(2.15g,85%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.60(s,1H),7.53(dd,1H,J=7.9,1.8Hz),7.46-7.41(m,1H),7.39-7.31(m,2H),7.08(d,1H,J=8.8Hz),6.33(d,1H,J=8.4Hz),5.17(s,2H),3.06(七

重峰, 1H, J = 7.0 Hz), 2.32 (s, 3H), 1.27 (d, 6H, J = 7.0 Hz)。

[0211] 制备 22

[0212] 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯甲醛

[0213] 向 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑 (906mg, 2.0mmol) 在无水 THF 中的 -78℃ 溶液加入 1.6M 正丁基锂 (1.35mL)。30 分钟后, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5mL, 6.4mmol)。30 分钟后, 加入饱和氯化铵水溶液。混合物用乙酸乙酯萃取 (2x)。将合并的乙酸乙酯层干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩。粗残余物经快速色谱纯化 (乙酸乙酯/庚烷梯度), 得到标题化合物 (110mg, 14%)。LC-ES/MS m/e 403.0 (M+1)。

[0214] 制备 23

[0215] 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基胺

[0216] 向 [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (3.0g, 10.6mmol)、4-氨基-3-甲基-苯酚 (2.0g, 15.8mmol) 和三正丁基膦 (3.2g, 15.8mmol) 在甲苯 (30mL) 中的℃ 溶液加入 1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶 (4.0g, 15.8mmol) 在甲苯 (40mL) 中的溶液。使反应混合物温至室温, 搅拌 3 小时。使反应混合物在 EtOAc (50mL) 和水 (60mL) 之间分配。有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为固体 (2.3g, 56%)。LC-ES/MS m/e 390.0 (M+1)。

[0217] 制备 24

[0218] 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑

[0219] 基本上按照 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基胺的制备, 使用 [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇和 4-溴-3-甲基-苯酚, 制备标题化合物。ES/MS m/e 454.9 (M+1)。

[0220] 制备 25

[0221] {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

[0222] 将二碳酸二叔丁基酯 (1.55g, 7.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液加至 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基胺 (2.3g, 5.9mmol) 和三乙胺 (0.72g, 7.1mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的℃ 溶液。将反应混合物在室温搅拌 16.0 小时。使反应混合物在二氯甲烷 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。有机相用盐水洗涤 (50mL), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为固体 (1.9g, 66%)。LC-ES/MS m/e 490.0 (M+1)。

[0223] 制备 26

[0224] {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0225] 向 {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯 (1.9g, 3.9mmol) 在 DMF (15mL) 中的℃ 溶液分批加入氢化钠 (60% 矿物油分散体, 0.19g, 4.7mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。滴加碘甲烷 (0.83g, 5.9mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌 1 小时。在 0℃ 加入饱和氯化铵 (20mL) 淬灭反应物。使反应混合物在 EtOAc (30mL) 和水 (20mL) 之间分配。有机相用盐水洗涤 (30mL), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩, 得到标题化合物 (1.85g, 95%), 为泡沫状固体。LC-ES/

MS m/e 526.0 ($M+23$)。

[0226] 制备 27

[0227] {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺

[0228] 在 0℃ 将 4.0M HCl 在 1,4-二噁烷 (2.8mL, 11.0mmol) 中的溶液加至 {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (1.85g, 3.7mmol) 在二氯甲烷 (25.0mL) 中的溶液。然后将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 在减压下蒸发除去溶剂。使残余物在 EtOAc (50mL) 和 5% 碳酸氢钠水溶液 (30mL) 之间分配。有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为泡沫状固体 (1.25g, 84%)。LC-ES/MS m/e 404.0 ($M+1$)。

[0229] 制备 28

[0230] (2-溴-乙基)-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺

[0231] 向 {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺 (1.12g, 2.77mmol) 在 1,2-二溴乙烷 (5mL) 中的环境温度溶液加入三乙胺 (1.54mL, 11.08mmol)。将反应物加热至 90℃ 过夜。加入 EtOAc 至反应混合物。所得混合物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 色谱处理 (0% 至 20% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (520mg, 37%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, $J = 9.0$, 7.1Hz), 6.93 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.61-6.54 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.34 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.26 (t, 2H, $J = 6.7$ Hz), 2.99 (七重峰, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.65 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.30 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz)。

[0232] 制备 29

[0233] 1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙酮

[0234] 向 4'-羟基-2'-甲基苯乙酮 (716mg, 4.77mmol)、[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (1.36g, 4.77mmol)、三正丁基膦 (1.78mL, 7.15mmol) 在甲苯 (20mL) 中的 0℃ 悬液加入 ADPP (1.80g, 7.15mmol)。将反应物温至室温, 搅拌过夜。将反应物在减压下浓缩, 残余物经色谱处理 (0% 至 30% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (857mg, 64%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.99 (七重峰, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.30 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz)。

[0235] 制备 30

[0236] 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙-1-醇

[0237] 向 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙醛 (753mg, 1.74mmol) 在 THF (17mL) 和 MeOH (3mL) 中的 0℃ 溶液分批加入硼氢化钠 (198mg, 5.23mmol)。将反应混合物温至室温。2 小时后, 将反应物在减压下浓缩, 使残余物在 Et_2O (100mL) 和 1N HCl (30mL) 之间分配。水层用 Et_2O (100mL) 萃取, 合并的有机层

用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,浓缩,色谱处理 (0%至 30% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (715mg, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.04 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.64-6.58 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.99 (七重峰, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.30 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.21 (d, 6H, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0238] 基本上按照 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙-1-醇的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0239] 制备 30A: 1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙醇, ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.36-7.27 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.8, 2.6\text{Hz}$), 6.55 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 5.04 (dq, 1H, $J = 6.6, 3.5\text{Hz}$), 4.80 (s, 2H), 3.00 (七重峰, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.28 (s, 3H), 1.57 (d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$), 1.42 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J = 7.0\text{Hz}$) ; 制备 30B: {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲醇 (322mg, 97%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.16 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.62-6.56 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.00 (七重峰, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.31 (s, 3H), 1.31 (d, 6H, $J = 7.0\text{Hz}$) ; 制备 30C: 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙醇 (260mg, 87%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.8, 7.5\text{Hz}$), 7.00 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.60-6.54 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.77 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.00 (七重峰, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.80 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.25 (s, 3H), 1.30 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$)。

[0240] 制备 31

[0241] 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙烯基)-3-甲基-苯氧基甲基]-1H-吡唑

[0242] 向叔丁醇钾 (1.36g, 12.12mmol) 在 THF (30mL) 中的室温悬液加入 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (4.14g, 12.12mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。加入固体 1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙醇 (843mg, 2.02mmol), 将反应物在室温搅拌过夜。将反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 在减压下浓缩。使残余物在 Et_2O 和水之间分配。水层用 Et_2O 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 色谱处理 (0%至 30% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (836mg, 93%), 为 E/Z 异构体的混合物。(主要异构体) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.64-6.52 (m, 2H), 5.83 (q, 1H, $J = 1.3\text{Hz}$), 4.78 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.00 (七重峰, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.22 (s, 3H), 1.83 (d, 3H, $J = 1.3\text{Hz}$), 1.30 (d, 6H, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0243] 制备 32

[0244] 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯甲醛

[0245] 基本上按照 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙烯基)-3-甲基-苯氧基甲基]-1H-吡唑的制备,使用 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑,制备标题化合物 (1.51g, 75%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.31 (dd, 1H, $J =$

8.6, 7.3Hz), 6.71 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 4.89 (s, 2H), 3.01 (七重峰, 1H, $J = 6.6$ Hz), 2.60 (s, 3H), 1.32 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz)。

[0246] 制备 33

[0247] 向 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[4-(2-甲氧基-1-甲基-乙烯基)-3-甲基-苯氧基甲基]-1H-吡唑 (825mg, 1.85mmol) 在 THF (20mL) 中的 0 °C 溶液滴加浓 HCl (3mL)。2 小时后, 将反应物用水稀释, 将 pH 调节至 7。水层用 Et₂O 萃取 (2x200mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (764mg, 96%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.58 (d, 1H, $J = 1.3$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.88 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.66-6.61 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.73 (dq, 1H, $J = 7.0, 1.3$ Hz), 2.99 (七重峰, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.27 (s, 3H), 1.35 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.30 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz)。

[0248] 制备 34

[0249] 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙醛

[0250] 基本上按照 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙醛的制备, 使用 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[4-(2-甲氧基-乙烯基)-3-甲基-苯氧基甲基]-1H-吡唑, 制备标题化合物 (292mg, 定量产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.65 (t, 1H, $J = 2.2$ Hz), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.31 (dd, 1H, $J = 8.8, 7.4$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 6.65-6.58 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.60 (d, 2H, $J = 2.2$ Hz), 3.00 (七重峰, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.18 (s, 3H), 1.31 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz)。

[0251] 制备 35

[0252] 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苄腈

[0253] 向 [2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (2.50g, 8.76mmol) 在 DMF (15mL) 中的环境温度溶液加入 4-氟-2-甲基-苄腈 (1.18g, 8.76mmol)、碳酸铯 (5.71g, 17.53mmol)。将反应混合物加热至 80 °C 过夜。将反应混合物浓缩, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。水层用 Et₂O 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 色谱处理 (0% 至 20% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (2.13g, 61%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H, $J = 9.0, 7.3$ Hz), 6.68-6.62 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.99 (七重峰, 1H, $J = 7.0$ Hz), 2.46 (s, 3H), 1.31 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz)。

[0254] 制备 36

[0255] 1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-5-[4-(2-甲氧基-乙烯基)-3-甲基-苯氧基甲基]-1H-吡唑

[0256] 向叔丁醇钾 (668mg, 5.96mmol) 在 THF (20mL) 中的环境温度悬液加入 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (2.04g, 5.96mmol), 在室温搅拌 20 分钟。加入固体 4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯甲醛 (400mg, 0.992mmol), 将反应物在室温搅拌过夜。将反应物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 浓缩。使残余物在 Et₂O 和水之间分配。水层用 Et₂O 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 色谱处理 (SiO₂ 120g, 0% 至 30% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (302mg, 73%), 为 E/Z 异构体的混合

物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) (主要异构体) δ 7.70(s, 1H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.33-7.26(m, 1H), 7.08(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.72(d, 1H, J = 12.8Hz), 6.60-6.52(m, 2H), 5.82(d, 1H, J = 12.8Hz), 4.78(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.00(七重峰, 1H, J = 7.0Hz), 2.22(s, 3H), 1.30(d, 6H, J = 7.0Hz)。

[0257] 制备 37

[0258] 1-(4-甲氧基-苯基)-丁烷-1,3-二酮

[0259] 向氢化钠(853mg, 21.8mmol, 60%油分散体)在THF(13mL)中的0℃悬液加入乙酸乙酯(2.03mL, 20.8mmol)。将反应物在室温搅拌1小时。滴加4-甲氧基苯乙酮(1.56g, 10.4mmol)、二苯并-18-冠醚-6(62mg, 0.016mmol)和乙醇(2滴)在THF(13mL)中的溶液, 将反应混合物加热至回流。3小时后, 将反应物冷却至室温, 用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 在减压下浓缩。使残余物在EtOAc(200mL)和水(50mL)之间分配。水层用EtOAc(200mL)萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤, 浓缩。残余物经色谱纯化(0至20% EtOAc/己烷), 得到标题化合物(1.62g, 81%)。GC-ES/MS m/e192。

[0260] 制备 38

[0261] 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚

[0262] 将三环己基磷(525mg, 1.87mmol)、二(二亚苄基丙酮)钯(460mg, 0.801mmol)和二噁烷(200mL)的混合物在室温搅拌半小时。向反应混合物加入4-溴-3-甲基-苯酚(5.00g, 26.7mmol)、频哪醇硼烷(7.45g, 40.1mmol)和醋酸钾(3.93g, 40.1mmol)。将混合物加热至80℃达20小时。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 用醚萃取。合并的醚级分用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 蒸发。残余物使用快速色谱纯化(0至2% MeOH/CH₂Cl₂), 得到标题化合物(1.6g, 47%)。再次纯化不纯的级分, 得到另外2.76g标题化合物, 共计4.36g(70%)。ES/MS m/e233.3(M-1)。

[0263] 制备 39

[0264] 6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0265] 历经2分钟在室温向6-溴吡啶-3-甲酸(960mg, 4.00mmol)在甲醇(9.5mL)中的溶液加入(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0M己烷溶液, 约9mL)。在减压下浓缩黄色混合物。将残余物重新溶于甲醇, 在减压下浓缩若干次, 得到标题化合物, 为固体(100%)。ES/MS m/e256.0(M+2)。

[0266] 基本上按照6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0267] 制备 39A: (5-溴-1H-吡啶-3-基)-乙酸甲酯(710mg, 99%), ES/MS m/e266.2(M-2); 制备 39B: 5-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯, ES/MS m/e255.9(M+2)。

[0268] 制备 40

[0269] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0270] 将3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(213mg, 0.910mmol)、6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(193mg, 0.759mmol)、四(三苯基磷)钯(0)(57mg, 0.046mmol)、DMF(2.7mL)、乙醇(1.34mL)和2M碳酸钾水溶液(1.34mL)的混合物加热至100℃达60小时。将反应物冷却至室温, 用水稀释, 用1N HCl酸化。所得溶液用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥, 浓缩。残余物经快速色谱纯化, 用25至40%

乙酸乙酯 / 庚烷洗脱, 得到标题化合物 (134mg, 63%)。ES/MS m/e280.3 (M-1)。

[0271] 基本上按照 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0272] 制备 40A: 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯, ES/MSm/e296.1 (M+1); 制备 40B: 5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-甲酸甲酯, ES/MS m/e252.1 (M-2); 制备 40C: [5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1H-吡啶-3-基]-乙酸甲酯 (180mg, 60%), ES/MS m/e296.1 (M+1); 制备 40D: 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯, ES/MS m/e297.3 (M-1); 制备 40E: (4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-基)-乙酸甲酯 (247mg, 56%), ES/MS m/e257.0 (M+1); 制备 40F: 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯; 与 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯的复合物, ES/MS m/e297.0 (M-1); 制备 40G: 6-溴-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯, ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.99 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 3.92 (s, 3H)。

[0273] 制备 41

[0274] 6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0275] 将 5-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯 (100mg, 0.394mmol)、碳酸钾 (163mg, 1.18mmol) 和 DMF 的混合物在室温搅拌, 加入碘甲烷 (30 μL, 0.47mmol)。1.5 小时后, 再加入碘甲烷 (10 μL), 将反应物搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷稀释, 过滤。在高真空下浓缩滤液, 用乙酸乙酯稀释, 浓缩, 得到标题化合物 (105mg, 99%)。ES/MS m/e270.0 (M+2)。

[0276] 制备 42

[0277] 2-和 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩

[0278] 在室温、氮下向 6-溴苯并噻吩 (20g, 93.8mmol) 和乙酰氯 (8.84g, 112.6mmol) 在 120mL 1,2-二氯乙烷中的溶液滴加四氯化锡 (1M 二氯甲烷溶液, 112.6mmol, 112.6mL)。加入完成后, 将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物倾至冰/水浴中, 用二氯甲烷萃取。有机相用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 蒸发。粗残余物经快速色谱纯化, 使用己烷/EtOAc 6:1 作为洗脱混合物。得到标题化合物 (12g, 50%), 为两种异构体的 7:3 混合物: 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩和 2-乙酰基-6-溴苯并噻吩。ES/MSm/e256 (M+2)。

[0279] 制备 43

[0280] 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸

[0281] 向氢氧化钠 (13.64g, 341mmol) 在水 (94mL, 5.22mmol) 中的 0℃溶液缓慢加入溴 (21.92g, 137.18mmol)。将反应混合物在 0℃搅拌 15 分钟。向混合物滴加 2-和 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩 (10.00g, 39.19mmol) 在二噁烷 (75mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 继而加入 50mL NaHSO₃ (40%) 溶液, 然后加入 10mL HCl。可见橙色固体。滤出固体, 用水和己烷洗涤, 得到标题化合物 (7g, 70%), 为 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸的 7:3 比例的混合物。ES/MS m/e258 (M+2)。

[0282] 制备 44

[0283] 一定比例的 6-溴苯并噻吩-3-甲酸甲酯和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸甲酯

[0284] 将 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸 (6.5g, 25.28mmol) 和硫酸 (4.65g, 47.43mmol) 的混合物在 MeOH (100mL) 中的溶液加热至 65℃过夜。可见浅棕色固体。将溶液冷却至室温。滤出固体, 用 MeOH 洗涤, 得到标题化合物 (5.6g, 83%), 为 6-溴苯并噻

吩-3-甲酸甲酯和6-溴苯并噻吩-2-甲酸甲酯的7:3比例的混合物。ES/MS m/e272(M+2)。

[0285] 制备 45

[0286] 3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-基)-丙烯酸甲酯

[0287] 将4-溴-3-甲基-苯酚(460mg, 2.01mmol)、[4-(E-3-甲氧基-3-氧代-1-丙烯-1-基)苯基]代硼酸(486mg, 2.21mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(232mg, 0.201mmol)、碳酸铯(1.31g, 4.02mmol)和DMF(4.8mL)的混合物加热至80℃达4.5小时。将反应物冷却至室温,用水稀释,用1N HCl酸化。所得溶液用醚萃取。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,经快速色谱纯化,用15%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到标题化合物(108mg, 20%)。ES/MS m/e267.3(M-1)。

[0288] 基本上按照3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-基)-丙烯酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0289] 制备 45A:6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯, LC-ES/MSm/e296.0(M+1); 制备 45B:3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-基)-丙酸乙酯(457mg, 78%), ES/MS m/e283.3(M-1); 制备 45C:3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-3-基)-丙酸甲酯 ES/MS m/e269.2(M+1); 制备 45D:(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-3-基)-乙酸甲酯, ES/MSm/e255.2(M-1); 制备 45E:3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-3-基)-丙烯酸甲酯, ES/MS m/e269.2(M+1); 制备 45F:6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯;与6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯的复合物,从6-溴-苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯和6-溴-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯的7:3混合物开始, MS m/z:297.0(M-1)。

[0290] 制备 46

[0291] 步骤 A

[0292] 4'-苄氧基-联苯基-3-甲酸乙酯

[0293] 向3-碘苯甲酸乙酯(2.5g, 1当量)在乙二醇二甲醚(20mL)中的溶液加入2M碳酸钠溶液(40mL)、4-苄氧基苯代硼酸(2.5g, 1.2当量)和四三苯基膦钯(0)(1.05g, 0.1当量)。将反应混合物加热至回流达2小时。使反应混合物冷却至室温,用300mL50%碳酸氢钠溶液稀释。产物用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩。残余物经快速色谱纯化,用乙酸乙酯/己烷(2:98至8:92)洗脱,得到所需产物(2.3g, 76%),为白色固体。

[0294] 步骤 B

[0295] 4'-羟基-联苯基-3-甲酸乙酯

[0296] 向4'-苄氧基-联苯基-3-甲酸乙酯(2.3g)在乙醇/乙酸乙酯(3:1)(200mL)中的溶液加入5%披钯碳(300mg)。将反应混合物置于氢气氛下(55psi),在Parr装置上振荡2小时。向反应混合物加入浓盐酸(0.3mL)。使反应混合物再进行10小时。向反应混合物加入三氟乙酸(1mL)和20%披氢氧化钯碳(300mg),在氢气氛下搅拌反应物(60psi)。另外80小时后,将反应混合物用氮气脱气,经硅胶塞过滤,用500mL乙酸乙酯和500mL乙醇洗脱。在减压下浓缩滤液,残余物用400mL饱和碳酸氢钠溶液稀释。产物用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩,得到标题化合物(1.6g, 95%),为白色固体。

[0297] 制备 47

[0298] 步骤 A

[0299] 2'-氨基-4'-甲氧基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0300] 向混悬于乙醇 (150mL) 和乙酸乙酯 (150mL) 中的 4'-甲氧基-2'-硝基-联苯基-4-甲酸甲酯 (4.00g) 加入 5% 披钨碳 (0.300g)。将反应混合物置于氢气氛下 (50psi)，在 Parr 装置上振荡。18 小时后，将反应混合物用氮气脱气，经硅胶塞过滤，用 700mL 乙酸乙酯和 600mL 二氯甲烷洗脱。蒸发滤液，得到标题化合物 (3.52g, >99%)，为白色固体。

[0301] 步骤 B

[0302] 2'-溴-4'-甲氧基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0303] 向亚硝酸钠 (1.40g) 在二甲基亚砜 (50mL) 中的溶液加入 2'-氨基-4'-甲氧基-联苯基-4-甲酸甲酯 (2.61g)。5 分钟后，将反应混合物用 4.7mL 氢溴酸 (48%) 在 50mL 二甲基亚砜中的溶液处理。将反应物在环境温度搅拌 2 小时。将反应混合物用 20.0g 碳酸钾溶于 400mL 水的溶液稀释。产物用二氯甲烷萃取五次。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩。残余物经快速色谱纯化，用己烷 / 乙酸乙酯 (99:1 至 86:14) 洗脱，得到标题化合物 (1.00g, 31%)，为白色固体。

[0304] 步骤 C

[0305] 2'-溴-4'-羟基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0306] 向 2'-溴-4'-甲氧基-联苯基-4-甲酸甲酯 (0.200g) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液加入三溴化硼 (0.176mL)。将反应混合物保持在 0°C 达 2 小时。将反应混合物缓慢用 50mL 甲醇淬灭，用 150mL 2N 盐酸稀释，用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层经硫酸镁干燥，过滤，在减压下浓缩，得到标题化合物 (0.180g, 94%)。

[0307] 制备 48

[0308] 4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0309] 向 4-溴-3-甲基苯酚 (0.300g, 1 当量) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入 4-甲氧羰基苯基代硼酸 (0.58g, 2 当量)、dppf (0.27g, 0.3 当量)、醋酸钯 (0.036g, 0.1 当量) 和碳酸铯 (1.04g, 2 当量)。将反应混合物加热至 75°C 达 1 小时。将反应物冷却至室温，用水稀释。所得溶液用乙酸乙酯萃取。合并有机层，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，在减压下浓缩。粗残余物经快速色谱纯化，用 3% 乙酸乙酯 / 甲苯洗脱，得到所需产物 (0.224g, 58%)。ES/MS m/e 241.3 (M-1)。

[0310] 制备 49

[0311] 2-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0312] 将 4-甲氧基硫代苯甲酰胺 (5g, 30mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (4.6mL, 33mmol) 在乙醇中的混合物在回流下搅拌过夜。浓缩反应混合物，残余物用醚研磨，得到标题化合物，为黄色固体 (5.8g, 70%)。LC-ES/MS m/e 278 (M+1)。

[0313] 制备 50

[0314] 2-(4-羟基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0315] 向 2-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (550mg, 2mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的 -80°C 溶液加入 BBr₃ (5mL, 1M 二氯甲烷溶液)。将反应物在环境温度搅拌过夜。加入甲醇淬灭反应物，在减压下浓缩。使残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。浓缩有

机层,残余物经色谱纯化(0至30% EtOAc/己烷),得到标题化合物,为褐色固体(500mg, 95%)。LC-ES/MS m/e 264(M+1), ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.22(s, 1H), 7.82(d, 2H), 6.86(d, 2H), 4.27(q, 2H), 2.64(s, 3H), 1.29(t, 3H)。

[0316] 制备 51

[0317] 2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯

[0318] 基本上按照2-(4-羟基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯的制备,使用2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯,制备标题化合物(57mg, 12%)。LC-ES/MS m/e 283(M-1)。

[0319] 制备 52

[0320] 三氟甲磺酸 2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-基酯

[0321] 向2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-醇(512mg, 2mmol)在二氯甲烷(20mL)中的0℃溶液加入三乙胺(0.58mL, 5mmol)和三氟甲磺酸酐(0.67mL, 4mmol)。将反应物在环境温度搅拌过夜。浓缩反应混合物,将残余物重新溶于EtOAc,用1N NaOH、继而用1N HCl洗涤。浓缩有机层,得到标题化合物,为褐色固体(800mg, 定量)。

[0322] 制备 53

[0323] 2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯

[0324] 将三氟甲磺酸 2-(4-甲氧基-苯基)-苯并[b]噻吩-6-基酯(750mg)、醋酸钨(43mg)、1,4-二(二苯基膦)丁烷(97mg)、三乙胺(1.4mL)在MeOH(8mL)和DMSO(12mL)中的混合物在一氧化碳气氛(100psi)下于80℃搅拌4小时。将反应混合物经硅藻土垫过滤,浓缩滤液。残余物经柱色谱纯化(0至20% EtOAc/己烷),得到标题化合物,为褐色固体(500mg, 87%)。LC-ES/MS m/e 321(M+Na)。

[0325] 制备 54

[0326] 5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯

[0327] 步骤 A

[0328] 向4-甲氧基-2-甲基苯基代硼酸(912mg, 6mmol)、5-溴-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(1.1g, 5mmol)和 K_2CO_3 (1.38g, 10mmol)在甲苯(30mL)和水(5mL)中的混合物鼓入 N_2 达15分钟,继而加入四(三苯基膦)钯(289mg, 0.25mmol)。将混合物在80℃、 N_2 下搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土垫过滤,用EtOAc洗脱。在减压下浓缩合并的滤液,残余物经柱色谱纯化(0-15% EtOAc/己烷),得到5-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(540mg, 39%)。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.63(s, 1H), 7.15(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.82(d, 1H, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.78(dd, 1H, $J = 2.8, J = 8.4\text{Hz}$), 4.79(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.17(s, 3H), 2.02(s, 3H)。

[0329] 步骤 B

[0330] 向5-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(540mg, 2mmol)在二氯甲烷(30mL)中的0℃溶液加入含 BBr_3 的二氯甲烷(1N, 5.0mL),将混合物在环境温度搅拌过夜。加入甲醇淬灭反应物,蒸发。残余物经柱色谱纯化(0-20% EtOAc/己烷),得到5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(420mg, 82%)。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 7.62(s, 1H), 7.10(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.76(s, 1H), 6.70(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 4.79(bs, 1H), 3.88(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.02(s, 3H)。

[0331] 基本上按照 5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0332] 制备 54A:5-(4-羟基-苯基)-噻吩-2-甲酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 9.87(s, 1H), 7.74(d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.57(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.40(d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 6.83(d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.81(s, 3H); 制备 54B:5-(4-羟基-2-甲基-苯基)-噻吩-2-甲酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 9.71(s, 1H), 7.76(d, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$), 7.26(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.17(d, 1H, $J = 4.0\text{Hz}$), 6.72(d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.67(dd, 1H, $J = 2.6$, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.81(s, 3H), 2.32(s, 3H); 制备 54C:5-(2-氯-4-羟基-苯基)-噻吩-2-甲酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.33(s, 1H), 7.78(d, 1H, $J = 3.8\text{Hz}$), 7.53(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.37(d, 1H, $J = 3.8\text{Hz}$), 6.96(s, 1H), 6.84(d, 1H, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.82(s, 3H); 制备 54D:5-(2-氯-4-羟基-苯基)-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.26(bs, 1H), 7.68(s, 1H), 7.25(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.96(d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.83(dd, 1H, $J = 2.6$, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.82(s, 3H), 2.03(s, 3H); 制备 54E:2-(4-羟基-2-甲基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.0(s, 1H), 7.74(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.74(s, 1H), 6.73(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.81(s, 3H), 2.67(s, 1H), 2.50(s, 3H); 制备 54F:2-(4-羟基-2-甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.44(s, 1H), 7.74(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 6.76(s, 1H), 6.75(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 4.33(q, 2H), 2.51(s, 3H), 1.30(t, 3H); 制备 54G:6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-烟酸甲酯, ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 9.65(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.27(dd, 1H, $J = 2.2$, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.62(dd, 1H, $J = 0.9$, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.32(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.71(s, 1H), 6.69(t, 1H), 3.89(s, 3H), 2.31(s, 3H); 制备 54H:4'-羟基-2,2'-二甲基-联苯基-4-甲酸甲酯, (700mg, 82%), ^1H NMR(CDCl₃): δ 7.94(d, 1H, $J = 1.7\text{Hz}$), 7.87(dd, 1H, $J = 1.7$, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.16(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.94(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 6.77(d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.71(dd, 1H, $J = 2.6$, $J = 7.9\text{Hz}$), 5.0(bs, 1H), 3.93(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.99(s, 3H)。

[0333] 制备 55

[0334] 2-(4-羟基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0335] 步骤 A

[0336] 将 4-甲氧基-硫代苯甲酰胺 (5g, 30mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (4.6mL, 33mmol) 在乙醇中的混合物在回流下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 将残余物用醚研磨, 得到 2-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯, 为黄色固体, 5.8g (70%)。LC-MS: 278 (M+1)。

[0337] 步骤 B

[0338] 在 -80°C 向 2-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (550mg, 2mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液加入 BBr_3 (5mL, 1M 二氯甲烷溶液)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。加入甲醇淬灭反应物, 浓缩。使残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。浓缩有机层, 经色谱纯化 (0 至 30% EtOAc/己烷), 得到标题化合物, 为褐色固体 (500mg, 95%)。LC-MS: 264 (M+1); ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 10.22(s, 1H), 7.82(d, 2H), 6.86(d, 2H), 4.27(q, 2H), 2.64(s, 3H), 1.29(t, 3H)。

[0339] 制备 56

[0340] 4-[(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸甲酯

[0341] 向 4-氨基-3-甲基-苯酚 (1.0g, 8.12mmol) 在 MeOH (77mL) 中的环境温度溶液加入 4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (1.47g, 8.93mmol) 和癸硼烷 (329mg, 2.68mmol)。将反应物在室温搅拌。2 小时后, 加入甲醛 (1.23mL, 16.93mmol, 37% 水溶液) 和癸硼烷 (329mg, 2.68mmol), 将反应物搅拌过夜。在减压下浓缩反应物, 残余物经色谱纯化, 得到标题化合物 (2.07g, 90%)。LC-ES/MSm/e286.2(M+1)。

[0342] 制备 57

[0343] 3-[(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸甲酯

[0344] 基本上如 4-[(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸甲酯的制备所述, 使用 3-甲酰基-苯甲酸甲酯, 制备标题化合物 (74% 产率)。LC-ES/MS m/e286.2(M+1)。

[0345] 制备 58

[0346] 3-[2-(2-氯-4-羟基-苯基)-乙烯基]-苯甲酸甲酯

[0347] 向 3-乙烯基苯甲酸甲酯 (0.300g) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液加入 4-溴-3-甲基苯酚 (0.35g)、三(邻甲苯基 (orthotoluy1)) 膦 (0.06g)、Pd(dba)₂ (0.032g) 和三乙胺 (0.26mL)。将反应物加热至 100℃ 过夜。冷却至室温后, 在减压下蒸发溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。所得残余物经过滤色谱纯化, 用 300mL 甲苯、继而用 250mL 10% 乙酸乙酯/甲苯洗脱, 得到标题化合物 (0.210g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.20 (s, 1H), 7.95-7.93 (d, 1H), 7.71-7.69 (d, 1H), 7.53-7.51 (d, 1H), 7.48-7.44 (t, 1H), 7.38-7.34 (d, 1H), 6.96-6.92 (d, 1H), 6.77-6.72 (m, 2H), 5.26 (宽 s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

[0348] 制备 59

[0349] 2-烯丙基-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0350] 向 2-溴-4-甲基-苯甲酸甲酯 (1.330g, 5.81mmol) 在 5mL DMF 和 50mL 乙腈中的溶液加入烯丙基三正丁基锡 (2.12g, 6.39mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.203g, 0.29mmol) 和氯化锂 (0.493g, 11.6mmol)。将所得混合物加热至 120℃ 达 8 小时。将反应物冷却至室温, 在减压下浓缩。将残余物溶于二氯甲烷, 经色谱纯化, 用 10% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 0.980g (89%) 所需产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79-7.76 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.05-7.03 (d, 1H), 6.03-5.92 (m, 1H), 5.01 (dd, 1H), 4.99-4.98 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 2.33 (s, 3H)。

[0351] 制备 60

[0352] 4-甲基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯

[0353] 向 2-烯丙基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (0.980g, 5.15mmol) 在丙酮 (20mL) 和水 (2.0mL) 中的溶液加入 N-甲基吗啉氧化物 (0.89g, 7.57mmol) 和 OsO₄ (1mg)。将所得反应混合物在室温搅拌 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 Na₂S₂O₃ (1.0M, 20mL) 洗涤。浓缩有机层, 将残余物溶于 THF (25mL) 和水 (15mL)。向该溶液加入 NaIO₄ (3.24g, 15.2mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时。过滤混合物, 浓缩滤液, 用乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 用 Na₂S₂O₃ (1.0M, 20mL) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经由快速色谱纯化, 用 30-40% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.260g, 26%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.74 (s, 1H), 7.94-7.92 (d, 1H), 7.15-7.13 (d, 1H), 7.00 (s, 1H),

3.99(s, 2H), 3.81(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

[0354] 基本上按照 4-甲基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0355] 制备 60A:5-甲氧基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (29%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.72(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.12-7.10(d, 1H), 7.14-7.00(dd, 1H), 3.95(s, 2H), 3.84(s, 3H), 3.81(s, 3H); 制备 60B:5-甲基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (29%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.74(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.31-7.29(dd, 1H), 7.10(d, 1H), 3.99(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.36(s, 3H); 制备 60C:4-氟-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (67%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.75(s, 1H), 8.08-8.04(dd, 1H), 7.05-7.01(m, 1H), 6.93-6.90(dd, 1H), 4.05(s, 2H), 3.83(s, 3H); 制备 60D:4-甲基-3-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (21%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.71(s, 1H), 7.87-7.85(d, 1H), 7.83(s, 1H), 7.27-7.25(d, 1H), 3.88(s, 3H), 3.74(s, 2H), 2.29(s, 1H); 制备 60E:4-氟-3-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (44%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.72(s, 1H), 7.97-7.93(m, 1H), 7.88-7.86(d, 1H), 7.12-7.08(dd, 1H), 3.85(s, 3H), 3.75(s, 2H); 制备 60F:2-氟-5-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (30%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.74(t, 1H), 7.77-7.75(dd, 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.13-7.08(dd, 1H), 3.90(s, 3H), 3.70(s, 2H)。

[0356] 制备 61

[0357] 2-丁氧基-5-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯

[0358] 步骤 A

[0359] 向 5-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯 (1.100g, 4.76mmol) 在 5mL DMF 中的溶液加入 1-碘丁烷 (1.31g, 7.14mmol) 和碳酸钾 (1.31g, 9.52mmol)。将所得混合物加热至 80℃ 达 12 小时。将反应物冷却至室温,用水 (30mL) 淬灭,用乙酸乙酯萃取 (30mLx2)。合并的有机层经硫酸钠干燥,在减压下浓缩。残余物经色谱纯化,用 15% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 1.35g (99%) 所需中间体 5-溴-2-丁氧基-苯甲酸甲酯。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.85(d, 1H), 7.50-7.47(dd, 1H), 6.82-6.80(d, 1H), 4.00-3.96(t, 2H), 3.84(s, 3H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.57-1.46(m, 2H), 0.96-0.93(t, 3H)。

[0360] 步骤 B

[0361] 基本上按照 4-甲基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯的制备,使用 5-溴-2-丁氧基-苯甲酸甲酯,制备标题化合物 (30%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.70(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.26-7.23(dd, 1H), 6.94-6.92(d, 1H), 4.02-3.99(t, 2H), 3.85(s, 3H), 3.62(d, 2H), 1.80-1.76(m, 2H), 1.52-1.47(m, 2H), 0.96-0.93(t, 3H)。

[0362] 制备 62

[0363] 4-丁氧基-3-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯

[0364] 基本上按照 2-丁氧基-5-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (52%) 的制备,使用 3-溴-4-羟基-苯甲酸甲酯,制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.67(d, 1H), 7.98-7.95(d, 1H), 7.83(s, 1H), 6.89-6.87(d, 1H), 4.03-4.01(t, 2H), 3.86(s, 3H), 3.65(d, 2H), 1.76-1.73(m, 2H), 1.46-1.41(m, 2H), 0.96-0.92(t, 3H)。

[0365] 制备 63

[0366] 2-烯丙基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯

[0367] 向 2-溴-5-甲氧基-苯甲酸甲酯 (750mg, 3.02mmol) 在苯 (2mL) 中的环境温度溶液加入烯丙基三正丁基锡 (1.16mL, 3.73mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (174mg, 0.157mmol, 5mol%)。将反应混合物在密闭试管中加热至 100℃。3 小时后,在减压下浓缩反应物,残余物经色谱处理 (0%至 10% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (451mg, 73%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.40(d, 1H, J = 2.6Hz), 7.18(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.00(dd, 1H, J = 8.6, 2.9Hz), 6.04-5.93(m, 1H), 5.03-4.94(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.70-3.65(m, 2H)。

[0368] 制备 64

[0369] 5-甲氧基-2-丙基-苯甲酸甲酯

[0370] 向 10% 披钨碳 (245mg) 在 MeOH(5mL) 中的环境温度悬液一次性加入 2-烯丙基-5-甲氧基-苯甲酸甲酯 (440mg, 2.13mmol) 在 MeOH(5mL) 中的溶液。将反应物置于氢气氛围下,搅拌过夜。反应混合物经硅藻土过滤,浓缩,得到标题化合物 (361mg, 81%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38(d, 1H, J = 3.1Hz), 7.15(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.97(dd, 1H, J = 8.6, 2.9Hz), 3.89(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.88-2.82(m, 2H), 1.65-1.53(m, 2H), 0.95(t, 3H, J = 7.5Hz)。

[0371] 制备 65

[0372] 5-羟基-2-丙基-苯甲酸甲酯

[0373] 向 5-甲氧基-2-丙基-苯甲酸甲酯 (350mg, 1.68mmol) 在 DCM(18mL) 中的 -78℃ 溶液滴加三溴化硼 (840 μL, 8.40mmol, 1.0M DCM 溶液)。将反应混合物温至室温过夜。通过滴加 MeOH 淬灭反应混合物,在室温搅拌 30 分钟,浓缩反应物,使残余物在 EtOAc 和水之间分配。水层用 EtOAc 萃取,合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,浓缩,色谱处理 (0%至 20% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (274mg, 84%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.34(d, 1H, J = 2.6Hz), 7.11(d, 1H, J = 8.4Hz), 6.92(dd, 1H, J = 8.4, 3.1Hz), 6.92(dd, 1H, J = 8.4, 3.1Hz), 3.88(s, 3H), 2.87-2.81(m, 2H), 1.63-1.52(m, 2H), 0.94(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0374] 制备 66

[0375] 4-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0376] 基本上按照 5-羟基-2-丙基-苯甲酸甲酯的制备,使用 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯,制备标题化合物 (77%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.86(m, 1H), 6.72-6.67(m, 2H), 3.86(s, 3H), 2.57(s, 3H)。

[0377] 制备 67

[0378] 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0379] 向 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸 (1.0g, 6.02mmol) 在 MeOH(10mL) 中的环境温度悬液滴加亚硫酸氯 (1.10mL, 15.04mmol)。将反应混合物加热至回流。3 小时后,浓缩反应物,使残余物在 EtOAc 和 NaHCO₃ 之间分配。水层用 EtOAc 萃取,合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,浓缩,得到标题化合物 (877mg, 81%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.91(m, 1H), 6.77-6.72(m, 2H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H)。

[0380] 基本上按照 4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0381] 制备 67A:1-对甲苯基-环丙烷甲酸甲酯 (98%),¹H NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 7.24(d, 2H, J = 7.9Hz), 7.13(d, 2H, J = 8.4Hz), 3.62(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.60-1.57(m,

2H), 1.19-1.15(m, 2H); 制备 67B: 2-甲基-2-对甲苯基-丙酸甲酯 (84%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.23(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.14(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.65(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.57(s, 6H); 制备 67C: 2-溴-4-甲基-苯甲酸甲酯 (定量), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.73(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.49(d, 1H, $J = 0.9\text{Hz}$), 7.15(dd, 1H, $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$), 3.91(s, 3H), 2.36(s, 3H)。

[0382] 制备 68

[0383] 2-(4-溴甲基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

[0384] 向 2-甲基-2-对甲苯基-丙酸甲酯 (892mg, 4.64mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (826mg, 4.64mmol) 在 CCl_4 (120mL) 中的回流溶液加入 2'-偶氮二异丁腈 (12mg, 0.073mmol)。5 小时后, 浓缩反应物, 残余物经色谱处理 (SiO_2 120g, 5% 至 20% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (906mg, 72%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.28(m, 4H), 4.48(s, 2H), 3.65(s, 3H), 1.57(s, 6H)。

[0385] 基本上按照 2-(4-溴甲基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0386] 制备 68A: 1-(4-溴甲基-苯基)-环丙烷甲酸甲酯 (91%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.30(m, 4H), 4.49(s, 2H), 3.62(s, 3H), 1.63-1.59(m, 2H), 1.20-1.16(m, 2H); 制备 68B: 2-溴-4-溴甲基-苯甲酸甲酯 (74%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.78(d, 1H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.69(d, 1H, $J = 1.3\text{Hz}$), 7.38(dd, 1H, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 4.42(s, 2H), 3.93(s, 3H)。

[0387] 制备 69

[0388] 2-(4-甲酰基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯

[0389] 向 2-(4-溴甲基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯 (275mg, 1.01mmol) 在 DMSO (8mL) 中的环境温度溶液加入碳酸氢钠 (127mg, 1.52mmol)。将反应混合物加热至 120°C 。3 小时后, 浓缩反应物, 使残余物在 EtOAc 和 NaHCO_3 之间分配。水层用 EtOAc 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 色谱处理 (0% 至 20% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (179mg, 86%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.00(s, 1H), 7.85(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.50(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.67(s, 3H), 1.61(s, 6H)。

[0390] 基本上按照 2-(4-甲酰基-苯基)-2-甲基-丙酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0391] 制备 69A: 1-(4-甲酰基-苯基)-环丙烷甲酸甲酯 (89%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.00(s, 1H), 7.83(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.51(d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.64(s, 3H), 1.70-1.65(m, 2H), 1.25-1.21(m, 2H); 制备 69B: 2-溴-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (52%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 10.02(s, 1H), 8.14(d, 1H, $J = 1.3\text{Hz}$), 7.90(d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.86(dd, 1H, $J = 6.9, 1.0\text{Hz}$), 3.97(s, 3H)。

[0392] 制备 70

[0393] 4-(2-甲氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯

[0394] 向叔丁醇钾 (2.05g, 18.27mmol) 在 THF (60mL) 中的环境温度悬液加入 (甲氧基甲基) 三苯基氯化磷 (6.26g, 18.27mmol)。将反应混合物在室温搅拌 20 分钟。加入固体 4-甲酰基苯甲酸甲酯 (1.0g, 6.09mmol), 将反应物在室温搅拌过夜。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 浓缩。使残余物在 Et_2O 和水之间分配。水层用 Et_2O 萃取, 合并的有机层

用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,浓缩,色谱处理 (0%至 30% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (939mg, 80%), 为 E/Z 异构体混合物。

[0395] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.82 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.3\text{Hz}$), 8.04 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.9\text{Hz}$), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.74 (d, 1H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.06 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.89 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

[0396] 基本上按照 4-(2-甲氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0397] 制备 70A:3-(2-甲氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (73%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 3H), 7.09 (d, 2H, $J = 13.1\text{Hz}$), 6.17 (d, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.81 (d, 1H, $J = 12.7\text{Hz}$), 5.23 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.89 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H); 制备 70B:3-(2-甲氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (60%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.89 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.82 (dd, 1H, $J = 7.9, 1.3\text{Hz}$), 8.04 (dd, 1H, $J = 7.9, 0.9\text{Hz}$), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.99 (d, 1H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.74 (d, 1H, $J = 12.8\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.06 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.89 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)。

[0398] 制备 71

[0399] 4-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯

[0400] 向 4-(2-甲氧基-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (930mg, 4.84mmol) 在 THF (50mL) 中的 0℃ 溶液滴加浓 HCl (7mL)。2 小时后,将反应物用水稀释,将 pH 调节至 7。水层用 Et_2O 萃取 (2x200mL)。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,浓缩,色谱处理 (0%至 30% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (613mg, 71%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.77 (t, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.04 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.30 (d, 2H, $J = 8.8\text{Hz}$), 3.92 (s, 3H), 3.77 (d, 2H, $J = 2.2\text{Hz}$)。

[0401] 基本上按照 4-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0402] 制备 71A:3-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (59%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.78 (t, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.98 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.91 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77 (d, 2H, $J = 2.2\text{Hz}$); 制备 71B:2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (62%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.79 (t, 1H, $J = 1.3\text{Hz}$), 8.13-8.05 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.07 (d, 2H, $J = 1.3\text{Hz}$), 3.88 (s, 3H)。

[0403] 制备 72

[0404] (4-巯基-苯基)-乙酸甲酯

[0405] 向 4-巯基苯基乙酸 (5.0g, 29.72mmol) 在 MeOH (250mL) 中的环境温度溶液加入硫酸 (1.25mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应物,使残余物在 Et_2O 和水之间分配。水层用 Et_2O 萃取,合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤,浓缩,色谱处理 (0%至 30% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (3.69g, 68%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.12 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 3.66 (s, 3H), 3.54 (s, 2H)。

[0406] 制备 73**[0407] 1-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-乙酮**

[0408] 向羟基-2'-甲基苯乙酮 (5.508g, .037mol) 在 DMF (10mL) 中的溶液加入碳酸铯 (23.8g, .073mol)。将反应物在室温搅拌 10 分钟。加入苄基溴 (4.36mL, .037mol), 在室温 1 小时后, 将反应物在减压下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯和水。分离各层, 有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到标题化合物。ES/MS m/e 241.0 (M+1)。

[0409] 制备 74**[0410] (E/Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-丁-2-烯酸乙酯**

[0411] 向膦酰基乙酸三乙酯 (1.25mL, .006mol) 在 DMF (5mL) 中的溶液加入氢化钠 (.25g, .006mol)。30 分钟后, 加入 1-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-乙酮 (.5g, .002mol), 将反应物加热至 80℃ 过夜。冷却后, 加入水, 继而加入 1N HCl。水层用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.72 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.27-7.45 (m, 5H)。

[0412] 制备 75**[0413] (+/-)-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丁酸乙酯**

[0414] 向 (E/Z)-3-(4-苄氧基-2-甲基-苯基)-丁-2-烯酸乙酯在乙醇中的溶液加入 10% 披钨碳。将反应物置于 413.8kPa 氢气下达 6 小时。经硅藻土过滤催化 剂, 在减压下浓缩滤液, 得到标题化合物。ES/MS m/e 221.0 (M-1)。

[0415] 制备 76**[0416] (+/-)-3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁酸乙酯**

[0417] 向 (+/-)-3-(4-羟基-2-甲基-苯基)-丁酸乙酯 (.366g, .748mmol) 在 DMF (4mL) 中的溶液加入碳酸铯 (1.1g, 1.5mmol)。在室温 5 分钟后, 加入 5-氯甲基-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑 (.50g, .748mmol), 将反应物加热至 50℃ 过夜。经冷却, 加入水, 继而加入 1N HCl。所得混合物用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经由快速色谱纯化, 用 3-5% 乙酸乙酯 / 甲苯洗脱, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.113-1.163 (m, 6H), 1.26 (d, 6H), 2.399-2.532 (m, 2H), 2.952 (m, 1H), 3.388 (m, 1H), 4.024 (q, 2H), 4.741 (s, 2H), 6.513 (d, 1H), 6.544 (dd, 1H), 6.970 (d, 1H), 7.264 (t, 1H), 7.372 (d, 2H), 7.661 (s, 1H)。

[0418] 制备 77**[0419] (+/-)-3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁-1-醇**

[0420] 将 (+/-)-3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁酸乙酯 (.581g, 1.19mmol) 溶于 THF (15mL) 和甲醇 (3mL)。分批加入硼氢化钠, 直至加入过量。在室温搅拌 3 天后, 将反应物用水、继而用 1N HCl 淬灭。所得混合物用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经快速色谱纯化, 用 5-10% 乙酸乙酯 : 甲苯洗脱, 得到标题化合物。¹H NMR (CDCl₃) δ 1.134 (d, 3H), 1.262 (d, 6H), 1.456 (s, 2H), 1.764 (m, 2H), 2.223 (s, 3H), 2.939-3.039 (m, 2H),

3. 476-3. 539 (m, 2H), 4. 747 (s, 2H), 6. 516 (d, 1H), 6. 559 (dd, 1H), 6. 99 (d, 1H), 7. 263 (t, 1H), 7. 372 (d, 2H), 7. 663 (s, 1H)。

[0421] 制备 78

[0422] (+/-)-3-硝基-苯磺酸 3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁基酯

[0423] 向 (+/-)-3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁-1-醇 (. 245g, . 548mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液加入三乙胺 (. 15mL, 1. 09mmol)。10 分钟后, 加入间硝基苯磺酰氯 (. 243g, 1. 09mmol)。将反应物在室温搅拌 4 小时, 将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 1. 1 (d, 3H), 1. 28 (d, 6H), 1. 62 (s, 2H), 1. 85-1. 95 (m, 2H), 2. 17 (s, 3H), 2. 91-3. 039 (m, 2H), 3. 85-3. 95 (m, 1H), 4. 04-4. 12 (m, 2H), 4. 74 (s, 2H), 6. 45 (d, 1H), 6. 51 (dd, 1H), 6. 86 (d, 1H), 7. 26 (t, 1H), 7. 38 (d, 2H), 7. 65 (t, 3H), 8. 1 (d, 1H), 8. 39 (d, 1H), 8. 63 (s, 1H)。

[0424] 制备 79

[0425] (+/-)-甲苯-4-磺酸 3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁基酯

[0426] 基本上按照 (+/-)-3-硝基-苯磺酸 3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁基酯的制备, 使用适合的原料, 制备标题化合物。¹H NMR(CDCl₃) δ 1. 057 (d, 3H), 1. 264 (d, 6H), 1. 825 (q, 2H), 2. 145 (s, 3H), 2. 394 (s, 3H), 2. 969 (q, 2H), 3. 813 (m, 1H), 3. 935 (m, 1H), 4. 744 (s, 2H), 6. 477 (d, 1H), 6. 494 (dd, 1H), 6. 864 (d, 1H), 7. 26 (t, 3H), 7. 373 (d, 2H), 7. 682 (d, 3H)。

[0427] 制备 80

[0428] 4-[1-(4-羟基-2-甲基-苯基)-乙基氨基]-苯甲酸甲酯

[0429] 将 4-氨基苯甲酸甲酯 (260mg, 1. 72mmol) 和 4'-羟基-2'-甲基苯乙酮在冰醋酸 (8mL) 中的混合物加热至 50℃ 达 50 分钟。将混合物冷却至室温, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (750mg, 3. 54mmol)。20 小时后, 加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (750mg, 3. 54mmol)。24 小时后, 再加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (750mg, 3. 54mmol)。7 小时后, 将混合物浓缩, 使残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。分离各层, 水层用乙酸乙酯萃取 (2x)。将合并的乙酸乙酯层干燥 (MgSO₄), 在减压下浓缩。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物 (84mg, 17%)。¹H-NMR(DMSO-d₆, 400MHz), δ 9. 06 (s, 1H), 7. 55 (d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 02 (d, 8. 4Hz, 1H), 6. 87 (d, 6. 8Hz, 1H), 6. 51-6. 39 (m, 4H), 4. 53 (m, 1H), 3. 66 (s, 3H), 2. 25 (s, 3H), 1. 31 (d, 6. 4Hz, 3H)。

[0430] 制备 81

[0431] 3-(4-羟基-2-甲基-苄基氨基)-苯甲酸乙酯

[0432] 步骤 A

[0433] 将 2-甲基-4-苄氧基苯甲醛 (1. 22g, 5. 39mmol) 和 3-氨基苯甲酸甲酯 (912mg, 5. 52mmol) 在冰醋酸 (40mL) 中的混合物搅拌 30 分钟。向该混合物加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1. 25g, 5. 90mmol)。20 小时后, 将混合物浓缩, 使残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。分离各层, 水层用乙酸乙酯萃取 (2x)。将合并的乙酸乙酯层干燥 (MgSO₄), 浓

缩。残余物经快速色谱纯化,得到苄基中间体 (1.6g,80%)。

[0434] 步骤 B

[0435] 氮气下向步骤 A 的苄基中间体 (471mg,1.25mmol) 在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液加入 10% 披钨碳 (80mg)。将混合物抽空,在氢气下搅拌过夜。将混合物经硅藻土过滤,在减压下浓缩,得到标题产物,为固体 (300mg,84%)。ES/MS m/e284.3 (M-1)。

[0436] 制备 82

[0437] 4-(4-羟基-2-甲基-苄基氨基)-苯甲酸甲酯。

[0438] 基本上按照 3-(4-羟基-2-甲基-苄基氨基)-苯甲酸乙酯的方法,使用 2-甲基-4-苄氧基苯甲醛和 4-氨基苯甲酸甲酯,制备标题化合物 (546mg,91%)。ES/MS m/e270.3 (M-1)。

[0439] 制备 83

[0440] 4-甲酰基-2-戊-1-炔基-苯甲酸甲酯

[0441] 向 2-溴-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (500mg,2.05mmol) 在脱气的 DMF (5mL) 中的室温溶液加入三乙胺 (2.0mL,14.35mmol)、二氯二(三苯基膦)钯 (II) (144mg,0.205mmol,10mol%)、碘化铜 (I) (20mg,0.103mmol,5mol%) 和 1-戊炔 (406 μ L,4.10mmol)。将反应混合物在密封试管中加热至 80℃。2 小时后,将反应物浓缩,残余物经色谱处理 (0% 至 10% EtOAc/Hex),得到标题化合物 (279mg,59%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H, J = 7.9, 1.8Hz), 3.95 (s, 3H), 2.48 (t, 2H, J = 7.0Hz), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.09 (t, 3H, J = 7.5Hz)。

[0442] 制备 84

[0443] 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0444] 在 N₂ 气氛下,将 1L Parr 高压釜填充醋酸钯 (II) (2.19g,0.0097mol) 和丁基-1-二金刚烷基膦 (10.42g,0.291mol) 和甲苯 (100mL)。向该混合物加入含 (4-溴-2-甲基-苯甲酸甲酯 (222g,0.969mol) 和四甲基乙二胺 (97.1mL,0.63 当量) 的甲苯 (325mL)。密封高压釜,除去 N₂ 气氛。向高压釜施加恒压的 **SynGas®** (等量 CO/H₂ 混合物,75psi)。将反应物在 85℃ 搅拌 18 小时。粗混合物经硅藻土垫过滤,用 CH₂Cl₂ 洗涤至澄清。在减压下除去溶剂,得到红色油 (86%),经放置后结晶。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.6 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.65-8.0 (3H, m), 10.0 (1H, s)。

[0445] 基本上按照 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0446] 制备 84A:2-苄氧基-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (384mg,86%), LC-ES/MS m/e293.0 (M+23); 制备 84B:4-甲酰基-2-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.29g,92%), LC-ES/MS m/e233.3 (M+1); 制备 84C:3-甲酰基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (0.5g,78%), ¹H NMR (CDCl₃) (ppm): 3.95 (3H, s), 8.25 (1H, s), 8.5 (1H, s), 8.7 (1H, s), 10.1 (1H, s)。

[0447] 制备 85

[0448] (4-碘-3-甲基-苯基)-甲醇

[0449] 向 4-碘-3-甲基-苯甲酸 (5.2g,20mmol) 在 THF (30mL) 中的溶液滴加 2.0M 硼烷-二甲硫复合物的 THF 溶液 (40.0mL,80mmol)。将混合物搅拌过夜。将反应混合物小心地在 0℃ 用甲醇 (20mL) 淬灭,将混合物在减压下蒸发至干。使残余物在 EtOAc (80mL) 和水

(60mL) 之间分配。有机相用盐水 (60mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷梯度),得到标题化合物,为白色固体 (4.7g,95%)。

$^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm) :2.4(3H, s),4.55(2H, s),6.8-7.75(3H, m)。

[0450] 基本上按照 (4-碘-3-甲基-苯基)-甲醇的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0451] 制备 85A:(4-碘-3-三氟甲基-苯基)-甲醇 (2.1g,92%), $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm) :2.18(1H, s),4.8(2H, s),7.4-8.0(3H, m);制备 85B:(3-碘-5-三氟甲基-苯基)-甲醇 (2.1g,92%), $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm) :2.7(1H, s),4.65(2H, s),7.5-7.85(3H, m)。

[0452] 制备 86

[0453] 4-羟基甲基-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0454] 向 50mL 哈斯特洛伊耐蚀镍基合金 (hastalloy)Parr 压力反应器中加入醋酸钨 (0.161g,0.7mmol)、1,4-二-(二苯基膦)丁烷 (DPPB) (0.363g,0.85mmol)、(4-碘-3-甲基-苯基)-甲醇 (1.80g,7.25mmol)、无水甲醇 (10.0mL)、无水三乙胺 (5.25mL,37.7mmol) 和无水乙腈 (15.0mL)。将反应容器抽空,用氮气填充 (4X)。随后,将反应容器抽空,用一氧化碳填充 (4X)。将反应容器用一氧化碳加压 (100psig,690KPa),密封,在 100℃ 搅动 4 小时,同时将一氧化碳压力保持在 100psig。将反应物冷却至环境温度,将一氧化碳从反应容器中排出。过滤后,浓缩滤液至残余物。使残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。有机相用盐水 (50mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为浆状物 (1.18g,90%)。LC-ES/MS m/e181.3(M+1)。

[0455] 基本上按照 4-羟基甲基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0456] 制备 86A:2-苄氧基-4-羟基甲基-苯甲酸甲酯 (450mg,40%),LC-ES/MS m/e273.0(M+1);制备 86B:4-甲基-萘-1-甲酸甲酯 (3.85g,85%),LC-ES/MS m/e201.0(M+1);制备 86C:4-羟基甲基-2-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (1.42g,87%),LC-ES/MS m/e235.0(M+1);制备 86D:3-羟基甲基-5-三氟甲基-苯甲酸甲酯 (0.65g,24%), $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm) :3.05(1H, br s),3.9(3H, s),4.7(2H, s),7.75(1H, s),8.1(2H, s);制备 86E:2-苯甲酰基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (67g,49%),LC-ES/MS m/e255.3(M+1)。

[0457] 制备 87

[0458] 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0459] 向 4-羟基甲基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (0.49g,2.7mmol) 在二氯甲烷 (8.0mL) 中的 0℃ 溶液相继加入碳酸氢钠 (0.46g,5.4mmol) 和 Dess-Martin 过碘烷 (periodinane) (0.14g,3.3mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时,用水 (2.0mL) 淬灭。使混合物在 CH_2Cl_2 (30mL) 和水 (30mL) 之间分配。有机相用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为浆状物 (0.35g,72%)。 $^1\text{HMR}(\text{CDCl}_3)$ (ppm) :2.6(3H, s),3.85(3H, s),7.65-8.0(3H, m),10.0(1H, s)。

[0460] 基本上按照 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0461] 制备 87A:2-溴-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (440mg,61%),LC-ES/MS m/e261.0(M+18);制备 87B:2-丁氧基-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (240mg,90%),LC-ES/MS m/

e237.3(M+1); 制备 87C:2-丁酰基氨基-4-甲酰基-苯甲酸甲酯 (550mg, 87%), LC-ES/MS m/e250.3(M+1), 248.3(M-1); 制备 87D:4-甲酰基-2-(丙烷-1-磺酰基氨基)-苯甲酸甲酯 (447mg, 82%), LC-ES/MS m/e303.3(M+18), 284.3(M-1)。

[0462] 制备 88

[0463] 3-苄氧基-4-碘-苯甲酸甲酯

[0464] 将 3-羟基-4-碘-苯甲酸甲酯 (1.2g, 4.3mmol)、碳酸钾 (1.78g, 13mmol)、丙酮 (15.0mL)、苄基溴 (1.5g, 8.6mmol) 和 TBAI (0.05g) 的混合物加热至 50℃ 过夜。在减压下除去溶剂。使残余物在 EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 之间分配。有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.58g, 99%)。LC-ES/MS m/e386.0(M+18)。

[0465] 制备 89

[0466] 3-苄氧基-4-碘-苯基)-甲醇

[0467] 将 3-苄氧基-4-碘-苯甲酸甲酯 (1.58g, 4.3mmol)、氢氧化锂 (0.52g, 21mmol)、THF (10mL)、MeOH (10mL) 和水 (10mL) 的混合物在室温搅拌 2 小时, 用 1.0M HCl 酸化。使混合物在 EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 之间分配。有机相用盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩, 得到中间体产物。将中间体产物溶于 THF (20mL), 用 2.0M 硼烷-二甲硫复合物的 THF 溶液 (10mL, 20mmol) 处理过夜。将反应混合物小心地在 0℃ 用甲醇 (10mL) 淬灭, 在减压下蒸发至干。使残余物在 EtOAc (30mL) 和水 (30mL) 之间分配。有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.32g, 90%)。LC-ES/MS m/e358.0(M+18)。

[0468] 制备 90

[0469] 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0470] 在 0℃ 向 2-羟基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 6.0mmol)、三苯膦 (1.9g, 7.2mmol) 和异丙醇 (0.72g, 12.0mmol) 在 THF (10.0mL) 中的混合物滴加 DIAD (1.45g, 7.2mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物在减压下蒸发至干。使残余物在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (1.4g, 96%)。LC-ES/MS m/e209.0(M+1)。

[0471] 基本上按照 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0472] 制备 90A:2-丁氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 74%), LC-ES/MS m/e223.3(M+1); 制备 90B:2-丁氧基-5-甲基-苯甲酸甲酯 (0.85g, 64%), LC-ES/MS m/e223.3(M+1); 制备 90C:5-丁氧基-间苯二酸二甲酯 (2.1g, 83%), LC-ES/MS m/e284.0(M+1)。

[0473] 制备 91

[0474] 4-溴甲基-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯

[0475] 将 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.8mmol)、过氧化二苯甲酰 (100mg) 和 NBS (0.85g, 4.8mmol) 在 CCl₄ (20mL) 中的混合物在 70℃ 加热过夜。滤出固体, 将滤液浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.7g, 51%)。LC-ES/MS m/e287.0(M+1)。

[0476] 基本上按照 4- 溴甲基 -2- 异丙氧基 - 苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0477] 制备 91A:4- 溴甲基 -2- 丁氧基 - 苯甲酸甲酯 (0.6g,52 %), LC-ES/MS m/e301.0(M+1);制备 91B:5- 溴甲基 -2- 丁氧基 - 苯甲酸甲酯 (0.44g,65 %), LC-ES/MS m/e301.0(M+1);制备 91C:3- 溴甲基 -5- 甲基 - 苯甲酸甲酯 (2.73g,62 %), LC-ES/MS m/e260.0(M+18);制备 91D:6- 溴甲基 - 烟酸甲酯 (575mg,43 %), LC-ES/MS m/e230.0(M+1);制备 91E:4- 溴甲基 -2,3- 二氟 - 苯甲酸甲酯 (1.95g,76 %), LC-ES/MS m/e282.0(M+18);制备 91F:4- 溴甲基 -3- 三氟甲基 - 苯甲酸甲酯 (0.7g,89 %), ^1H NMR(CDCl₃) (ppm) :3.85(3H, s), 4.6(2H, s), 7.4-8.3(3H, m);制备 91G:2- 溴 -4- 甲基 - 苯甲酸 (4.3g,63 %), LC-ES/MS m/e292.7(M-1);制备 91H:4- 溴甲基 12- 丁酰基氨基 - 苯甲酸甲酯 (2.9g,98 %). LC-ES/MS m/e314.0(M+1);制备 91I:4- 溴甲基 - 萘 -1- 甲酸甲酯 (1.44g,86 %), LC-ES/MS m/e281.0(M+1);制备 91J:2- 苯甲酰基 -4- 溴甲基 - 苯甲酸甲酯 (450mg,51 %), LC-ES/MS m/e333.0(M+1);制备 91K:4- 溴甲基 -2-(丙烷 -1- 磺酰基氨基)- 苯甲酸甲酯 (3.75g,91 %), LC-ES/MS m/e350.0(M+1), 367.0(M+18)。

[0478] 制备 92

[0479] 2,3- 二氟 -4- 甲基 - 苯甲酸甲酯

[0480] 在 0 °C 向 2,3- 二氟 -4- 甲基 - 苯甲酸 (5.0g,29mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 和 MeOH (20mL) 中的溶液加入 2M TMSCHN₂ 的己烷溶液 (17.5mL,34.9mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩至残余物,残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为油 (5.7g,100 %)。LC-ES/MS m/e208.3(M+23)。

[0481] 制备 93

[0482] 4- 甲基 -3- 三氟甲基 - 苯甲酸甲酯

[0483] 基本上按照 2,3- 二氟 -4- 甲基 - 苯甲酸甲酯的制备,使用 4- 甲基 -3- 三氟甲基苯甲酸,制备标题化合物 (580mg,95 %)。LC-ES/MS m/e236.3(M+18)。

[0484] 制备 94

[0485] 2- 溴 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯

[0486] 将 2- 溴 -4- 甲基 - 苯甲酸 (9.5g,32.3mmol)、THF (30.0mL) 和 5.0M NaOH (26mL, 129mmol) 的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用 5.0M HCl 酸化,用 EtOAc (80mL) 萃取。有机相用盐水 (60mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄)。过滤后,在减压下浓缩滤液至残余物。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (50mL) 和 MeOH (50mL),用 2.0M TMSCHN₂ 的己烷溶液 (30mL,60mmol) 在 0 °C 处理 1 小时。将反应混合物浓缩至残余物,残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为固体 (2.3g,29 %). LC-ES/MS m/e247.0(M+1)。

[0487] 基本上按照 2- 溴 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0488] 制备 94A:2- 丁氧基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯 (270mg,68 %), LC-ES/MS m/e239.3(M+1);制备 94B:4- 羟基甲基 -2-(丙烷 -1- 磺酰基氨基)- 苯甲酸甲酯 (580mg, 19 %), LC-ES/MS m/e305.0(M+18), 286.3(M-1);制备 94C:2- 丁酰基氨基 -4- 羟基甲基 - 苯甲酸甲酯 (640mg,28 %), LC-MS :252.3(M+1)。

[0489] 制备 95

[0490] 2-溴-4-[1,3]二噁烯(dioxin)-2-基-苯甲酸甲酯

[0491] 将 2-溴-4-甲酰基-苯甲酸甲酯(440mg, 1.8mmol)、乙二醇(1.1g, 18mmol) 和对甲苯磺酸(30mg) 在 THF(10mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。使反应混合物在 EtOAc(30mL) 和水(30mL) 之间分配。有机相用盐水(30mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为浆状物(380mg, 73%)。LC-ES/MS m/e 287.0(M+1)。

[0492] 制备 96

[0493] 4-[1,3]二噁烯-2-基-2-戊基-苯甲酸甲酯

[0494] 向 2-溴-4-[1,3]dioxin-2-基-苯甲酸甲酯(380mg, 1.3mmol) 在 THF(10mL) 中的脱气溶液加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (108mg, 0.13mmol) 和正戊基溴化锌(0.5M THF 溶液, 8.0mL, 4.0mmol)。将混合物加热至 50°C 过夜。冷却至室温后, 使混合物在 EtOAc(30mL) 和水(30mL) 之间分配。有机相用盐水(30mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为浆状物(360mg, 98%)。LC-ES/MS m/e 279.3(M+1)。

[0495] 制备 97

[0496] 4-甲酰基-2-戊基-苯甲酸甲酯

[0497] 向 4-[1,3]二噁烯-2-基-2-戊基-苯甲酸甲酯(360mg, 1.3mmol) 在 THF(5.0mL) 中的溶液加入浓 HCl(0.55mL, 6.5mmol)。将反应物搅拌 2 小时。使反应混合物在 EtOAc(20mL) 和水(20mL) 之间分配。有机相用盐水(20mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为浆状物(236mg, 98%)。LC-ES/MS m/e 235.3(M+1)。

[0498] 制备 98

[0499] 2-丁酰基氨基-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0500] 向 2-氨基-4-甲基-苯甲酸甲酯(1.5g, 9.0mmol) 和三乙胺(1.4g, 13.5mmol) 在二氯甲烷(30.0mL) 中的 0°C 溶液滴加丁酰氯(1.2g, 10.8mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 用饱和碳酸氢钠(10mL) 淬灭。有机相用盐水(20mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱, 得到标题化合物, 为浆状物(2.2g, 100%)。LC-ES/MS m/e 236.3(M+1)。

[0501] 基本上按照 2-丁酰基氨基-4-甲基-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备标题化合物。

[0502] 制备 98A: 4-甲基-2-(丙烷-1-磺酰基氨基)-苯甲酸甲酯(3.2g, 93%), LC-ES/MS m/e 272.3(M+1), 289.2(M+18)。

[0503] 制备 99

[0504] 4-碘-3-三氟甲基-苯甲酸

[0505] 向 4-氨基-3-三氟甲基苯甲酸(1.8g, 8.8mmol) 在浓 HCl(30.0mL) 中的 0°C 悬液滴加亚硝酸钠(0.76g, 11.0mmol) 在水(15mL) 中的溶液。将混合物在 0-10°C 搅拌 30 分钟。滴加碘化钾(14.6g, 88mmol) 在水(25mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 1.0 小时。反应混合物用 EtOAc(80mL) 萃取, 用盐水(80mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为固体(2.4g, 86%)。LC-ES/MS: 339.3(M+23), 315.0(M-1)。

[0506] 制备 100

[0507] 3- 碘 -5- 三氟甲基 - 苯甲酸

[0508] 基本上按照 4- 碘 -3- 三氟甲基 - 苯甲酸的方法,使用适合的原料,制备标题化合物 (3.86g,78%)。LC-ES/MS m/e315.0(M-1)。

[0509] 制备 101

[0510] 5- 丁氧基 - 间苯二酸单甲酯

[0511] 将 5- 丁氧基 - 间苯二酸二甲酯 (2.0g,7.5mmol) 在 THF/MeOH/ 水 (每种 5.0mL) 中的溶液用氢氧化锂 (0.22g,9.0mmol) 在室温处理 1 小时。将反应混合物用 1.0M HCl 酸化,产物用 EtOAc (30mL) 萃取,用盐水洗涤 (30mL),干燥 (Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为固体 (1.0g,53%)。LC-ES/MS m/e270.3(M+18),251.3(M-1)。

[0512] 制备 102

[0513] (3- 丁氧基 -5- 羟基甲基 - 苯基) - 甲醇

[0514] 将 5- 丁氧基 - 间苯二酸单甲酯 (1.0g,4.0mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液用 2.0M 硼烷 - 二甲硫复合物的己烷溶液 (10mL,20mmol) 处理。将混合物在室温搅拌 48 小时。将混合物小心用甲醇 (10mL) 淬灭,浓缩至干。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为固体 (0.78g,88%)。LC-ES/MS m/e211.3(M+1)。

[0515] 制备 103

[0516] 3- 丁氧基 -5- 甲酰基 - 苯甲酸

[0517] 步骤 A

[0518] 使用基本上如 4- 甲酰基 -2- 甲基 - 苯甲酸甲酯的合成所述的方法,将 (3- 丁氧基 -5- 羟基甲基 - 苯基) - 甲醇 (780mg,3.7mmol) 氧化至醛 (740mg,97%)。LC-ES/MS m/e206.1(M+1)。

[0519] 步骤 B

[0520] 将步骤 A 的醛中间体 (740mg,3.6mmol) 溶于 DMF (5.0mL),在室温用过硫酸氢钾试剂 (oxone) (2.2g,3.6mmol) 处理 2 小时。将反应物用 10% 亚硫酸氢钠 (10mL) 淬灭。产物用 EtOAc (40mL) 萃取,用盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为白色固体,其被过度氧化的二酸副产物污染 (800mg,100%)。LC-ES/MS m/e221.3(M-1)。

[0521] 制备 104

[0522] (4- 羟基 -2- 甲基) - 氨基甲酸苄基酯

[0523] 向 4- 氨基 -3- 甲基 - 苯酚 (10.8g,88mmol) 在 THF (80mL) 和饱和碳酸氢钠 (50mL) 中的溶液滴加氯甲酸苄基酯 (18.0g,105mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时。分离两相,将有机相浓缩至残余物。使残余物在 EtOAc (100mL) 和 5% HCl (50mL) 之间分配。有机相用盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为棕色固体 (21.0g,93%)。LC-ES/MS m/e258.3(M+1),256.0(M-1)。

[0524] 制备 105

[0525] [4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷氧基) -2- 甲基 - 苯基] - 氨基甲酸苄基酯

[0526] 在 0 °C 向 (4- 羟基 -2- 甲基) - 氨基甲酸苄基酯 (21.0g,81.7mmol) 和咪唑

(6.7g, 98mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (14.8g, 98mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液。加入后, 将混合物在室温搅拌 30 分钟。在减压下除去溶剂, 得到残余物, 使其在 EtOAc (100mL) 和 5% HCl (50mL) 之间分配。有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (28.8g, 95%)。LC-ES/MS m/e 372.3 (M+1)。

[0527] 制备 106

[0528] [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基甲酸苄基酯

[0529] 在 0℃ 向 [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-氨基甲酸苄基酯 (18g, 48.5mmol) 在 DMF (100mL) 中的溶液分批加入氢化钠 (60% 油分散体, 2.3g, 58mmol)。将混合物在室温搅拌 30 分钟, 继而加入碘甲烷 (8.2g, 58mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂, 得到残余物, 使其在 EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 之间分配。有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为油 (14.0g, 75%)。LC-ES/MS m/e 386.0 (M+1)。

[0530] 制备 107

[0531] [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-胺

[0532] 将 [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基甲酸苄基酯 (14.0g, 36.0mmol) 和披钨碳 (10wt%, 0.5g) 在甲醇 (100.0mL) 中的混合物在氢气氛下于室温搅拌过夜。将反应混合物过滤, 在减压下浓缩滤液至残余物。残余物经快速色谱纯化, 得到标题化合物, 为油 (7.4g, 81%)。LC-ES/MS m/e 252.3 (M+1)。

[0533] 制备 108

[0534] 4-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基)-甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0535] 将 [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-胺 (643mg, 2.6mmol, 1.2eq) 和 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (380mg, 2.1mmol)、乙酸 (252mg, 4.2mmol, 2.0eq)、三乙酰氧基硼氢化钠 (890mg, 4.2mmol, 2.0eq) 在 1,2-二氯乙烷中的混合物在室温搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 使所得残余物在 EtOAc (50mL) 和 5% NaHCO_3 (40mL) 之间分配。有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到标题化合物, 为浆状物 (1.0g, 95%)。LC-ES/MS m/e 414.3 (M+1)。

[0536] 制备 109

[0537] 2-丁氧基-4-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基)-甲基)-苯甲酸甲酯

[0538] 基本上按照 4-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基)-甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备, 从 [4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-胺和 2-丁氧基-4-甲酰基-苯甲酸甲酯开始, 制备标题化合物。处理后得到标题化合物, 为浆状物, 未经进一步纯化即使用。LC-ES/MS m/e 472.3 (M+1)。

[0539] 制备 110

[0540] 4-([4-(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0541] 在室温向 4-([4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯基]-甲基-氨基)-甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯

基}-甲基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(1.0g,2.1mmol)在THF(20.0mL)中的溶液加入1.0M TBAF/THF(3.2mL,3.2mmol)。将反应混合物搅拌1小时。使混合物在EtOAc(30mL)和水(30mL)之间分配。有机相用盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩至残余物。残余物经快速色谱纯化,得到标题化合物,为油(0.45g,62%)。LC-ES/MS m/e 300.3(M+1), 298.3(M-1)。

[0542] 制备 111

[0543] 2-丁氧基-4-[(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸甲酯

[0544] 基本上按照4-[(4-羟基-2-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备标题化合物(200mg,55%)。LC-ES/MS m/e 358.3(M+1)。

[0545] 制备 112

[0546] 6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸

[0547] 基本上根据W02005/092890方法3,使用适合的原料,制备标题化合物。ES/MS m/e 255.0(M-1)。

[0548] 制备 113

[0549] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[d]异噻唑-3-甲酸

[0550] 向6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸(0.42g,1.54mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(0.54,2.31mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基(0.064g,0.154mmol)和磷酸钾(0.71g,3.1mmol)在二噁烷(8mL)和水(4mL)中的脱气溶液加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.5mg,0.03mmol)。将反应物再次脱气,加热至80℃达18小时。将反应物冷却至室温,浓缩。残余物用EtOAc和1N HCl稀释。分离各层,浓缩。残余物质用20mL MeOH和2mL H_2SO_4 稀释,加热至回流达2小时。将反应混合物在二氧化硅上浓缩,经快速色谱纯化(20-50% EtOAc/己烷),得到标题化合物(0.12g,26%)。ES/MS m/e 300.0(M+1)。

[0551] 基本上按照6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[d]异噻唑-3-甲酸的制备,使用适合的原料,制备以下化合物。

[0552] 制备 113A:6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(0.53g,75%),ES/MS m/e 297.0(M+1)。

[0553] 制备 114

[0554] 6-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0555] 基本上按照W02005/092890方法4,使用适合的原料,制备标题化合物。ES/MS m/e 254.0(M+1)。

[0556] 制备 115

[0557] 6-溴-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0558] 基本上根据W02005/080389方法1d,使用适合的原料,制备标题化合物。ES/MS m/e 268.0(M+1)。

[0559] 制备 116

[0560] 苯并[b]噻吩-5-甲酸乙酯

[0561] 将HCl在乙醇(15mL)中的饱和溶液加至苯并噻吩-5-甲酸(1g,5.44mmol)中,在80℃搅拌过夜。在减压下除去溶剂。加入二乙醚和饱和碳酸氢钠。弃去水层。有机层

用饱和碳酸氢钠和水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩,得到标题化合物,为浅棕色油 (1.0g, 89%)。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.54(s, 1H), 8.01(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.92(d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.42(d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.42(c, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.43(t, 3H, $J = 6.8\text{Hz}$)。

[0562] 制备 117

[0563] 2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-5-甲酸乙酯

[0564] 将碳酸铯 (9.70mmol ;3.19g) 在可重新密封的试管中于 150°C 真空中干燥 2 小时,冷却至室温。在氮气氛下加入碘化铜 (I) (9.70mmol ;1.86g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.24mmol ;55mg)、三苯膦 (0.485mmol ;128.50mg)、2-溴-5-甲氧基甲苯 (9.70mmol ;2.14mL)、苯并[b]噻吩-5-甲酸乙酯 (4.85mmol ;1g) 和无水 DMF (24mL),在 140°C 搅拌混合物。24 小时后,加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.24mmol ;55mg) 和三苯膦 (0.485mmol ;128.50mg),将混合物再搅拌 24 小时。使混合物达到室温,加入水和乙酸乙酯。将悬液经硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。残余物经色谱处理 (0-10% EtOAc/ 己烷),得到标题化合物 (960mg, 61%),为无色蜡状固体。LC-ES/MS m/e 326 (M)。

[0565] 制备 118

[0566] 2-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-5-甲酸乙酯

[0567] 将三溴化硼 (1M 二氯甲烷溶液, 1.29mmol ;1.29mL) 的 0°C 溶液在氮气氛下加至 2-(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-5-甲酸乙酯 (1.07mmol ;350mg) 在无二氯甲烷 (4.00mL) 中的溶液,将混合物在室温搅拌 4 小时。加入水和乙酸乙酯。分离水层,干燥有机层 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。将残余物溶于乙醇 (5mL),加入乙酰氯 (3.48mmol, 0.25mL)。将混合物回流搅拌 5 小时。除去溶剂,残余物经色谱处理 (5-20% EtOAc/ 己烷),得到标题化合物 (145mg, 40%),为白色固体。LC-ES/MS m/e 313 (M+1)。

[0568] 制备 119

[0569] 苯并[b]噻吩-7-甲酸

[0570] 在 65°C 将 7-溴苯并噻吩 (9.38mmol ;2g) 在 10mL 无水 THF 中的溶液缓慢加至活化镁 (14.08mmol ;345.6mg) 在 2mL 无水 THF 中的悬液中,在氮气氛下搅拌 1 小时。使混合物达到室温,将二氧化碳气流鼓入混合物中达 5 分钟。1 小时后,加入 1N HCl,直至混合物达到 pH1。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。加入石油醚,过滤收集所得固体,得到标题化合物 (1.05g, 63%),为白色固体。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.26(d, 1H, $J = 6.5\text{Hz}$), 8.10(dd, 1H, $J = 7.3\text{Hz}, 1\text{Hz}$), 7.61(d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.51(t, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.44(d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$)。

[0571] 制备 120

[0572] 苯并[b]噻吩-7-甲酸乙酯

[0573] 将乙酰氯 (14.8mmol ;1.05mL) 加至苯并[b]噻吩-7-甲酸 (4.94mmol ;880mg) 在乙醇 (20mL) 中的溶液,将混合物回流搅拌 24 小时。除去溶剂。向残余物加入乙酸乙酯,所得溶液用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,浓缩,得到标题化合物 (880mg, 92%),为无色油。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.12(dd, 1H, $J = 7.2\text{Hz}, 0.6\text{Hz}$), 8.03(dd, 1H, $J = 7.6\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$), 7.58(d, 1H, $J = 5.6\text{Hz}$), 7.46(t, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.41(t, 1H, $J = 5.2\text{Hz}$), 4.50(c, 2H, $J = 7.3\text{Hz}$),

1. 47 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0574] 制备 121

[0575] 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并[b]噻吩-7-甲酸乙酯

[0576] 在可重新密封的试管中放置二(频哪醇合)二硼(433.17 μmol ; 110.00mg)、双- μ -二氯((1,2,5,6-eta)-1,5-环辛二烯)二铈(6.50 μmole ; 4.41mg)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶(13.00 μmole ; 3.49mg)。将试管用氮气、继而用无水辛烷(2.60mL)净化。加入苯并[b]噻吩-7-甲酸乙酯(1.73mmole; 357.39mg)。将混合物在 90°C 搅拌 16 小时。向混合物加入二乙醚,将其用 HCl(1M)和水洗涤。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩。加入己烷。滤出所得固体,除去溶剂,得到 470mg 原料和所需化合物的 1:1 混合物。混合物未经进一步纯化用于下一步骤。LC-ES/MS m/e333(M+1)。

[0577] 制备 122

[0578] 2-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-7-甲酸乙酯

[0579] 在氮气氛下经由注射泵(3mL/2h)将 2-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并[b]噻吩-7-甲酸乙酯(1.04mmole; 345.00mg)在无水 DMF(2.5mL)中的溶液加至 4-溴-3-甲基苯酚(1.04mmole; 194.23mg)、碳酸铯(2.08mmole; 683.53mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (103.84 μmole ; 23.55mg)、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁(311 μmole ; 176mg)在无水 DMF(1.6mL)中的 80°C 悬液。将混合物在 80°C 搅拌 1 小时,使之达到室温。将反应物倾至乙酸乙酯和 HCl(1M)的混合物中,经硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤。分离有机层,水层用乙酸乙酯萃取(2x20mL)。合并有机层,用水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩。残余物经色谱处理(10-40% EtOAc/己烷),得到标题化合物(143mg, 44%),为白色固体。LC-ES/MS m/e311(M-1)。

[0580] 制备 123

[0581] 3-氟-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0582] 将 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(0.241g, 1.03mmol)和 4-溴-2-氟-苯甲酸甲酯(0.240g, 1.03mmol)在 1,4-二噁烷(20mL)中的溶液抽空,用 N_2 再填充 3 次。向该溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.010g)和 Na_2CO_3 水溶液(1.0mL, 2.0M)。将所得混合物在 90°C、 N_2 下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温,用 HCl(1.0M, 3.0mL)中和,浓缩。残余物用乙酸乙酯(30mLx2)萃取,合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用 25-30% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到标题化合物(0.211g, 79%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.95-7.91(t, 1H), 7.10-7.04(m, 3H), 6.74-6.69(m, 2H), 3.93(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

[0583] 基本上如 3-氟-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯的制备所述,使用适合的原料,制备以下化合物列表。

[0584] 制备 123A: 3,5-二氟-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯(0.230g, 77%), ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.16(d, 1H), 6.88(s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.73(s, 1H), 6.71-6.68(dd, 1H), 3.95(s, 3H), 2.22(s, 3H)。

[0585] 制备 124

[0586] 3-甲基-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯

[0587] 步骤 A

[0588] 将 4-溴-2-甲基-苯甲酸 (1.08g, 5.02mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液用 H_2SO_4 (0.20mL) 处理。将混合物在 80℃ 搅拌 16 小时, 冷却至室温。将混合物用 Na_2CO_3 水溶液中和, 浓缩, 残余物用乙酸乙酯萃取 (30mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4-溴-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.25g, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.78 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0589] 步骤 B

[0590] 将 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚 (0.241g, 1.03mmol) 和 4-溴-2-甲基-苯甲酸甲酯 (0.236g, 1.03mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液抽空, 用 N_2 再填充 3 次。向该溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.010g) 和 Na_2CO_3 水溶液 (1.0mL, 2.0M)。将所得混合物在 90℃、 N_2 下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 HCl (1.0M, 3.0mL) 中和, 浓缩。残余物用乙酸乙酯萃取 (30mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经硅胶色谱纯化, 用 25-30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.199g, 75%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.95-7.91 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0591] 基本上如 3-甲基-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯的制备所述, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0592] 制备 124A : 3-氯-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸甲酯 (0.089g, 63%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.86-7.83 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23-7.20 (d, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.72-6.70 (d, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

[0593] 制备 125

[0594] 3-丁氧基-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲醛

[0595] 步骤 A

[0596] 将 4-溴-2-羟基-苕腈 (0.89g, 4.45mmol) 在 THF (50mL) 和 1-丁醇 (2.0mL) 中的溶液缓慢加至 NaH (0.356g, 8.90mmol)。将混合物在室温搅拌 1 小时, 用水 (10mL) 淬灭。将混合物浓缩, 残余物用乙酸乙酯萃取 (20mLx2)。合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4-溴-2-丁氧基-苕腈 (0.65g, 57%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.34 (d, 1H), 7.11-7.08 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.04-4.01 (t, 2H), 1.80 (tt, 2H), 1.50 (tt, 2H), 0.95 (t, 3H)。

[0597] 步骤 B

[0598] 将 4-溴-2-丁氧基-苕腈 (0.58g, 2.28mmol) 在甲苯 (20mL) 中的 -78℃ 溶液加入 DIBALH (1.0M, 4.56mL)。将混合物搅拌过夜, 温至室温。将反应物用 MeOH (5mL) 淬灭, 将混合物倾至 NH_4Cl (30mL 水溶液)。将混合物搅拌 5 分钟, 用 H_2SO_4 (10%, 10mL) 处理, 搅拌 10 分钟。将混合物用乙酸乙酯萃取 (30mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 4-溴-2-丁氧基-苯甲醛 (0.41g, 70%)。ES/MS m/e 257.0 ; 259.0 (M+1)。

[0599] 步骤 C

[0600] 将 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚 (0.210g, 0.898mmol) 和 4-溴-2-丁氧基-苯甲醛 (0.210g, 0.817mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液抽空, 用 N_2 再填充 3 次。向该溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.010g) 和 Na_2CO_3 水溶

液 (1.0mL, 2.0M)。将所得混合物在 90℃、N₂ 下加热 24 小时。将反应混合物冷却至室温, 用 HCl (1.0M, 3.0mL) 中和, 浓缩。残余物用乙酸乙酯萃取 (30mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经由硅胶色谱纯化, 用 25-30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.198g, 85%)。ES/MS m/e 283.0 (M-1)。

[0601] 制备 126

[0602] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯

[0603] 步骤 A

[0604] 将 (4-溴-2-硝基-苯基)-乙酸 (5.00g, 19.2mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液用浓 HCl (1.0mL) 处理。将混合物在 85℃ 搅拌 16 小时, 冷却至室温。将混合物用 Na₂CO₃ 水溶液中和, 浓缩。残余物用乙酸乙酯萃取 (50mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 (4-溴-2-硝基-苯基)-乙酸甲酯, 为棕色固体 (5.27g, 100%)。

[0605] 步骤 B

[0606] 将 (4-溴-2-硝基-苯基)-乙酸甲酯 (0.99g, 3.61mmol) 在乙醇 (8mL) 中的室温溶液用亚硝酸异戊酯 (0.60mL, 4.47mmol) 处理。加入 NaOEt 在乙醇中的溶液 (1.9M, 2.0mL), 将混合物在 60℃ 搅拌 2 小时, 在室温搅拌 16 小时。将混合物用 HCl (1.0M, 4.0mL) 中和, 浓缩。残余物用乙酸乙酯萃取 (20mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物经硅胶色谱纯化, 用 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯 (0.36g, 37%)。ES/MS m/e 269.8; 271.8 (M+1)。

[0607] 步骤 C

[0608] 将 3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚 (0.624g, 2.67mmol) 和 6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸乙酯 (0.360g, 1.33mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液抽空, 用 N₂ 再填充 3 次。向该溶液加入 Pd₂(dba)₃ (0.010g)、三环己基膦 (PCy₃, 10mg) 和 K₃PO₄ 水溶液 (1.5mL, 1.30M)。将所得混合物在 50℃、N₂ 下加热 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.366g, 93%)。ES/MS m/e 298.0 (M+1); 296.0 (M-1)。

[0609] 制备 127

[0610] 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并呋喃-3-甲酸甲酯

[0611] 步骤 A

[0612] 将 2-碘-5-甲氧基-苯酚 (39g, 156mmol) 在二甲基甲酰胺 (300mL) 和 N,N,N',N'-四甲基胍 (150mL) 中的溶液用碘化铜(I) (1.89g, 9.82mmol) 和氯化二(三苯基膦)钯(II) (1.9g; 2.71mmol; 1.900g) 处理。将混合物冷却至 -78℃, 将丙炔 (100g; 2.50mole) 鼓入混合物达 1 小时。搅拌反应混合物, 历经 6 小时逐渐温至室温。搅拌 2 天后, 将反应混合物用水 (800mL) 淬灭, 用 EtOAc (500mL) 萃取。有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经快速色谱纯化 (用 10% EtOAc / 己烷洗脱), 浓缩适合的级分。将产物在真空中干燥, 得到 6-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃 (17.5g, 69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.29 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81-6.79 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)。

[0613] 步骤 B

[0614] 在 0℃ 将 6-甲氧基-2-甲基-苯并呋喃 (17.4g, 107mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中

的溶液用三溴化硼 (1.0M, 107mL) 处理。将混合物在 0℃ 搅拌 60 分钟, 用水 (50mL) 淬灭。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经快速色谱纯化, 用 25% EtOAc/ 己烷洗脱, 浓缩适合的级分。将产物在 0℃ 溶于二氯甲烷 (150mL) 和三乙胺 (17.0mL, 122mmol), 用乙酸酐 (7.22mL, 76.35mmol) 处理。将反应物搅拌 16 小时, 温至室温。将反应物用 MeOH (10mL) 淬灭, 浓缩。残余物经硅胶色谱纯化, 用 25% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到乙酸 2- 甲基 - 苯并呋喃 -6- 基酯 (9.50g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.38 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91-6.88 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

[0615] 步骤 C

[0616] 向三氯化铝 (20.0g, 150mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的浆液加入草酰氯 (13.0mL, 150mmol), 将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。历经 10 分钟加入乙酸 2- 甲基 - 苯并呋喃 -6- 基酯 (9.50g; 49.9mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。除去冰浴, 将反应物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 0℃, 用 MeOH (50mL) 萃取。将混合物浓缩至残余物, 溶于甲醇 (250mL), 用碳酸钾 (8.28g, 59.9mmol) 处理。将混合物在室温搅拌 16 小时, 经硅藻土垫过滤, 浓缩。将残余物用水 (100mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取 (250mLx2)。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物经快速色谱纯化 (用 25% EtOAc/ 己烷) 洗脱, 浓缩适合的级分。将产物在真空中干燥, 得到 6- 羟基 -2- 甲基 - 苯并呋喃 -3- 甲酸 (9.56g, 93%)。ES/MS m/e 207.0 (M+1); 205.0 (M-1)。

[0617] 步骤 D

[0618] 在 0℃ 将 6- 羟基 -2- 甲基 - 苯并呋喃 -3- 甲酸甲酯 (9.5g, 46.07mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 和三乙胺 (12.8mL, 92.14mmol) 中的溶液用三氟甲磺酸酐 (8.54L, 50.68mmol) 处理。将反应混合物在 0℃ 搅拌 60 分钟, 用 MeOH (10mL) 淬灭。将混合物浓缩至残余物, 将其经硅胶色谱纯化, 用 20% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 2- 甲基 -6- 三氟甲磺酰氧基 - 苯并呋喃 -3- 甲酸甲酯 (14.1g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.99-7.96 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21-7.18 (d, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

[0619] 步骤 E

[0620] 将 2- 甲基 -6- 三氟甲磺酰氧基 - 苯并呋喃 -3- 甲酸甲酯 (3.25g, 9.61mmol) 和二 (频哪醇合) 二硼 (3.05g, 12.0mmol) 在乙腈 (50mL) 中的溶液通过真空 / 再填充氮气脱气三次。加入三环己基膦 (108mg, 0.384mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (43mg, 0.192mmol) 和氟化铯 (2.92g, 19.2mmol), 将混合物在 85℃ 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至残余物, 将其经硅胶色谱纯化, 用 15% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 2- 甲基 -6- (4, 4, 5, 5- 四甲基 - [1, 3, 2] 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) - 苯并呋喃 -3- 甲酸甲酯 (1.96g, 65%)。ES/MS m/e 317.0 (M+1)。

[0621] 制备 128

[0622] [6- (4, 4, 5, 5- 四甲基 - [1, 3, 2] 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) - 苯并 [b] 噻吩 -3- 基] - 乙酸甲酯

[0623] 步骤 A

[0624] 在 0℃ 向 3- 甲氧基 - 苯硫酚 (5.75g, 41.0mmol) 和碳酸钾 (11.45g, 82.02mmol) 在乙腈 (150mL) 中的溶液加入丁酸 4- 氯 -3- 氧代 -, 乙酯 (6.12mL, 45.11mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 经硅藻土垫过滤。滤液浓缩, 经硅胶色谱纯化, 用 25-30% EtOAc/ 己

烷洗脱,得到 4-(3-甲氧基-苯基硫基)-3-氧代-丁酸乙酯 (10.9g,99%)。ES/MS m/e 267.0 (M-1)。

[0625] 步骤 B

[0626] 将 4-(3-甲氧基-苯基硫基)-3-氧代-丁酸乙酯 (10.9g,40.62mmol) 加至甲磺酸 (26.6mL,406mmol),将混合物在室温搅拌 30 分钟。将混合物倾至冰水 (300g) 中,用 EtOAc 萃取 (100mLx2)。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗产物经快速色谱纯化 (用 20% EtOAc/己烷洗脱),浓缩适合的级分。产物在真空中干燥,得到 4-甲氧基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (6.00g,59%)。ES/MS m/e 251.0 (M+1)。

[0627] 步骤 C

[0628] 将 (6-甲氧基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (3.81g,15.22mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的 -78°C 溶液滴加三溴化硼 (38.1mL,38.1mmol)。搅拌混合物,温至室温过夜。将混合物冷却至 0°C ,用水 (100mL) 淬灭。分离有机层,水层用 EtOAc (50mL) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗产物经快速色谱纯化,用 30-40% EtOAc/己烷洗脱。收集适合的级分,在减压下浓缩。将产物在真空中干燥,得到 (6-羟基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (3.35g,93%)。ES/MS m/e 237.0 (M+1);235.0 (M-1)。

[0629] 步骤 D

[0630] 向 (6-羟基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (3.31g,14.0mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的 -78°C 溶液加入三乙胺 (3.90mL,28.0mmol) 和三氟甲磺酸酐 (2.60mL,15.4mmol)。搅拌混合物,温至室温达 30 分钟。将反应物用 MeOH (5.0mL) 淬灭,在减压下浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用 20% EtOAc/己烷洗脱,得到 (6-三氟甲磺酰氧基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (5.05g,98%)。ES/MS m/e 366.8 (M-1)。

[0631] 步骤 E

[0632] 将 (6-三氟甲磺酰氧基-苯并 [b] 噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (2.21g,6.00mmol) 和二 (频哪醇合) 二硼 (1.90g,7.50mmol) 在乙腈 (25mL) 中的溶液抽空,用 N_2 再填充三次。加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27mg,0.12mmol)、三环己基膦 (67mg,0.24mmol) 和氟化铯 (1.82g,12.00mmol)。将混合物在 95°C 搅拌 1 小时,用水 (5mL) 淬灭。将混合物经硅藻土垫过滤,在减压下浓缩滤液。残余物用 EtOAc (20mLx2) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩。残余产物经快速色谱纯化,用 20% EtOAc/己烷洗脱。收集适合的级分,在减压下浓缩。将产物在真空中干燥,得到 [6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并 [b] 噻吩-3-基]-乙酸乙酯 (1.56g,75%)。ES/MS m/e (M+18):364.0;(M+1):347.0。

[0633] 制备 129

[0634] 三氟甲磺酸 2-苯甲酰基-4-甲基-苯基酯

[0635] 将三乙胺 (3.56g,35mmol) 加至 (2-羟基-5-甲基-苯基)-苯基-甲酮 (5.0g,23.5mmol) 在二氯甲烷 (40mL) 中的溶液中。将混合物冷却至 0°C ,滴加三氟甲磺酸酐 (7.97g,28.2mmol)。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时,用饱和 NaHCO_3 (20mL) 淬灭,用二氯甲烷 (30mL) 稀释。分离各层,有机层用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),在真空中浓缩。残余物经柱色谱纯化 (SiO_2 , EtOAc/Hex 梯度),得到标题化合物 (8.18g,100%),为油。LC-ES/MS:345.0 (M+1),362.0 (M+18)。

[0636] 制备 130

[0637] (3- 氟 -4- 硝基 - 苯氧基) - 三异丙基 - 硅烷

[0638] 将 3- 氟 -4- 硝基 - 苯酚 (4.94g, 31.4mmol)、三异丙基甲硅烷基氯 (6.40mL, 29.9mmol) 和咪唑 (4.85g, 70.7mmol) 在 70mL 二氯甲烷中的混合物搅拌 1.5 小时。加入二氯甲烷 (100mL), 将混合物用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 在减压下浓缩。残余物在硅胶 (120g) 上纯化, 用乙酸乙酯在庚烷中的梯度 (0 至 80%) 洗脱, 得到标题化合物 (8.55g, 87%), 为油。ES/MS m/e 314.3.0 (M+1)。

[0639] 制备 131

[0640] 2- 氟 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基胺

[0641] 将盛有 (3- 氟 -4- 硝基 - 苯氧基) - 三异丙基硅烷 (6.74g, 21.5mmol) 和乙酸乙酯 (200mL) 的混合物的烧瓶抽空, 用氮气充填三次。加入批钨碳 10% 重量 (550mg)。将烧瓶抽空, 用氮气充填三次, 然后抽空, 用氢气球中的氢气填充。将混合物在氢气氛 (气球) 下搅拌过夜。混合物经硅藻土过夜, 浓缩, 得到标题化合物 (6.2g, 100%), 为油。LC-ES/MS m/e 284.2 (M+1)。

[0642] 基本上按照 2- 氟 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基胺的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物。

[0643] 制备 131A : 4- 氨基 -3- 氟 - 苯酚 (1.7g, 96%), ^1H NMR (400MHz, DMF-d_7) δ 8.75 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.38 (s, 2H)。

[0644] 制备 132

[0645] (2- 氟 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基) - 氨基甲酸叔丁酯

[0646] 将 2- 氟 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基胺 (6.2g, 21.9mmol) 和二碳酸二叔丁基酯 (4.65g, 20.7mmol) 在 THF (100mL) 中的混合物在 75°C 搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩, 在二氧化硅 (120g) 上纯化, 用 100% 二氯甲烷洗脱, 得到 6.5g 油。将该油在二氧化硅 (120g) 上纯化, 用二氯甲烷在庚烷中的梯度 (10% 至 70%) 洗脱, 得到标题化合物 (6.1g, 73%), 为无色油。MS (ES) m/z 383.3.0 (M-1)。

[0647] 制备 133

[0648] (2- 氟 -6- 甲基 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基) - 甲基 - 胺

[0649] 向 (2- 氟 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基) - 氨基甲酸叔丁酯 (5.64g, 14.7mmol) 在四氢呋喃 (100mL) 中的 -78°C 溶液中加入叔丁基锂 (17.5mL, 29.8mmol)。1 小时后, 加入甲基碘 (1.83mL, 29.4mmol)。加入另外的叔丁基锂 (17.5mL, 29.8mmol), 继而加入另外的甲基碘 (1.83mL, 29.4mmol)。然后将混合物缓慢温至室温过夜。加入饱和氯化铵水溶液, 分离各层。将有机层干燥 (MgSO_4), 浓缩至油和固体的混合物。使残余物在二氯甲烷和水之间分配。水层用二氯甲烷萃取 (3x)。合并的二氯甲烷层经干燥 (MgSO_4), 浓缩。所得残余物在 120g 二氧化硅上用 100% 二氯甲烷纯化, 得到 3.8g 油。将该油用冷的 4M HCl 的二噁烷溶液处理。1 小时后, 将混合物浓缩, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取 (2x)。合并的乙酸乙酯层经干燥 (MgSO_4), 浓缩。残余物在 120g 二氧化硅上用 10% 乙酸乙酯 / 庚烷纯化 (3x), 得到 350mg (7.6%) 标题化合物, 为油。LC-ES/MS m/e 312.2 (M+1)。

[0650] 制备 134

[0651] 4- {[(2- 氟 -6- 甲基 -4- 三异丙基硅烷氧基 - 苯基) - 甲基 - 氨基] - 甲基} -2- 甲基 - 苯甲酸甲酯

[0652] 将 (2-氟-6-甲基-4-三异丙基硅烷氧基-苯基)-甲基-胺 (326mg, 1.05mmol) 和 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (320mg, 1.80mmol) 在 4mL 乙酸中的混合物在室温搅拌 2.5 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (773mg, 3.65mmol), 搅拌。反应完成后, 将混合物浓缩, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取 (3x)。将合并的乙酸乙酯层干燥 (MgSO_4), 浓缩。残余物在 40g 二氧化硅上用乙酸乙酯在庚烷中的梯度 (10% 至 20%) 纯化, 得到 457mg (92%) 标题化合物, 为油。MS (ES) m/z 475.3 (M+1)。

[0653] 基本上按照 4-[(2-氟-6-甲基-4-三异丙基硅烷氧基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0654] 制备 134A: 4-[(2-氟-4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.9g, 93%), 从 4-氨基-3-氟-苯酚 (900mg, 7.08mmol) 和 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.23g, 6.90mmol) 开始, MS (ES) m/z 290.0 (M+1); 制备 134B: 4-[(4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (2.10g, 80%), 从 4-氨基-苯酚 (1.06g, 9.71mmol) 和 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.92g, 10.8mmol) 开始, LC-ES/MS m/e 272.2 (M+1); 制备 134C: 4-[(2-氯-4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (420mg, 41%), 从 4-氨基-3-氯-苯酚盐酸盐 (665mg, 3.69mmol) 和 4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (595mg, 3.34mmol) 开始, 得到标题化合物, 为固体。LC-ES/MS m/e 306.2 (M+1)。

[0655] 制备 135

[0656] 4-[(2-氟-4-羟基-6-甲基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0657] 将 4-[(2-氟-6-甲基-4-三异丙基硅烷氧基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯 (457mg, 0.965mmol) 和四丁基氟化铵 (2.0mL 1M THF 溶液, 2.0mmol) 在 THF (10mL) 中的混合物在 0°C 搅拌 20 分钟, 然后加入 2.0mL 1M HCl, 浓缩混合物。使残余物在乙酸乙酯和盐水之间分配。分离各层, 盐水层用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层干燥 (MgSO_4), 浓缩。残余物在 40g 二氧化硅上用乙酸乙酯在庚烷中的梯度 (10% 至 70%) 纯化, 得到 233mg (76%) 标题化合物, 为玻璃状物。LC-ES/MS m/e 318.2 (M+1)。

[0658] 制备 136

[0659] 4-[(2-氟-4-羟基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯

[0660] 将 4-[(2-氟-4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.89g, 6.53mmol) 和 2.0mL 37% 甲醛在 20mL 乙酸中的混合物搅拌 40 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (2.80g, 13.2mmol)。完成后, 将混合物浓缩, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。水层用乙酸乙酯萃取 (3x)。合并的乙酸乙酯层经干燥 (MgSO_4), 浓缩。将残余物在 120g 二氧化硅上用乙酸乙酯在庚烷中的梯度 (10% 至 60%) 纯化, 得到 1.0g (51%) 标题化合物, 为白色固体。LC-ES/MS m/e 304.0 (M+1)。

[0661] 基本上按照 4-[(2-氟-4-羟基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物列表。

[0662] 制备 136A: 4-[(4-羟基-苯基)-甲基-氨基]-甲基}-2-甲基-苯甲酸甲酯 (120mg, 52%), 从 4-[(4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯 (220mg, 0.855mmol)、4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯 (1.92g, 10.8mmol) 和 0.5mL 37% 甲醛开始, LC-ES/MS m/e 272.2 (M+1); 制备 136B: 4-[(2-氯-4-羟基-苯基)-甲基-氨基]-甲

基}-2-甲基-苯甲酸甲酯(250mg,61%),从4-[(2-氯-4-羟基-苯基氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯(390mg,1.28mmol)和0.5mL37%甲醛开始,LC-ES/MS m/e 320.2(M+1)。

[0663] 制备 137

[0664] 6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸

[0665] 基本上按照 W02005/092890 的方法 3,制备标题化合物。ES/MS m/e 255.0(M-1)。

[0666] 制备 138

[0667] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[d]异噻唑-3-甲酸

[0668] 向6-溴-苯并[d]异噻唑-3-甲酸(0.42g,1.54mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(0.54,2.31mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯(0.064g,0.154mmol)和磷酸钾(0.71g,3.1mmol)在二噁烷(8mL)和水(4mL)中的脱气溶液加入Pd(OAc)₂(6.5mg,0.03mmol)。将反应物再次脱气,加热至80℃达18小时。将反应物冷却至室温,在减压下浓缩。产物用EtOAc和1N HCl稀释。分离各层,在减压下浓缩。粗产物用20mL MeOH和2mL H₂SO₄稀释,加热至回流达2小时。将反应物在二氧化硅上浓缩,使用20至50% EtOAc在己烷中的梯度纯化,得到标题化合物(0.12g,26%产率)。ES/MS m/e 300.0(M+1)。

[0669] 制备 139

[0670] 6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0671] 将5-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(100mg,0.394mmol)、碳酸钾(163mg,1.18mmol)和DMF的混合物在室温搅拌。加入碘甲烷(30 μ L,0.47mmol)。1.5小时后,再加入碘甲烷(10 μ L),将反应物搅拌30分钟,用二氯甲烷稀释,过滤。将滤液在高真空下浓缩,用乙酸乙酯稀释,浓缩,得到105mg(99%)标题化合物。MS m/z :270.0(M+2)。

[0672] 基本上按照6-溴-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物。

[0673] 制备 139A:6-溴-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯,从6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯和异丙基溴开始。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.02(d,1H),7.88(s,1H),7.52(s,1H),7.33(d,1H),4.60(m,1H),3.88(s,3H),1.55(d,6H)。

[0674] 制备 140

[0675] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0676] 将3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚(2.36g,10.1mmol)、6-溴-1H-吡啶-3-甲酸甲酯(1.8g,6.71mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(300mg,0.26mmol)、DMF(27mL)、乙醇(13.5mL)和2M碳酸钾水溶液(13.5mL)的混合物加热至85℃达4小时。将反应物冷却至室温,用水稀释,用1N HCl酸化。所得溶液用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,浓缩。残余物经快速色谱纯化,用25→40%乙酸乙酯/庚烷洗脱,得到1.73mg(87%)标题化合物。

[0677] 基本上按照6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯的制备,使用适合的原料,制备以下化合物。

[0678] 制备 140A:6-(4-羟基-苯基)-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯,从6-溴-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯开始制备。ES/MS m/e 324.1(M+1)。

[0679] 制备 141

[0680] 2-(4-氯-2-硝基-苯基)-3-羟基-丁-2-烯酸甲酯

[0681] 将氢化钠 (60%在矿物油中, 2.6g, 65mmol) 和 DMF (52mL) 的混合物在冰浴中搅拌。历经 10 分钟经由注射器加入乙酰基乙酸甲酯 (6.46mL, 60mmol)。将混合物在冰浴中搅拌 10 分钟, 在环境温度搅拌 20 分钟, 最后历经 5 分钟用套管导入冷 (冰浴) 的、纯 2-氯-5-氟硝基苯 (5.00g, 28.5mmol)。40 分钟后除去冰浴, 将混合物在环境温度搅拌过夜。将混合物用 2N HCl 酸化, 用水和醚稀释。醚层经 MgSO_4 干燥, 浓缩, 得到 6.52g (84%) 标题化合物。MS m/e 270.0 (M+1)。

[0682] 制备 142

[0683] 6-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0684] 将 2-(4-氯-2-硝基-苯基)-3-羟基-丁-2-烯酸甲酯 (4.66g, 17.2mmol)、铁 (5.76g, 103mmol) 和冰醋酸 (16mL) 的混合物在 115°C 加热 1 小时, 冷却。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释。乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥。标题化合物和少量杂质的混合物未经进一步纯化用于下一反应。ES/MS m/e 224.0 (M+1)。

[0685] 制备 143

[0686] 6-氯-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0687] 将 6-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯 (2.76g, 12.3mmol)、碳酸钾 (6.80g, 49.2mmol)、碘甲烷 (1.07mL, 17.2mmol) 和 DMF (36mL) 的混合物在室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水洗涤两次, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 浓缩。将残余物在 25mL 1:3 乙酸乙酯-庚烷中研磨, 过滤, 得到 1.63g (55%) 纯标题产物。进一步研磨母液, 可得到另外的产物。ES/MS m/e 238.0 (M+1)。

[0688] 制备 144

[0689] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯

[0690] 将含有 6-氯-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸甲酯 (1.60g, 6.73mmol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯酚 (3.15g, 13.5mmol)、磷酸钾水溶液 (1.27M, 9.0mL, 11mmol)、三环己基膦 (53mg, 0.19mmol) 和三(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (73mg, 0.080mmol) 和二噁烷 (22mL) 的混合物的烧瓶抽空, 用氮气填充若干次。将反应混合物加热至 100°C 达 18 小时。使混合物冷却, 经硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。乙酸乙酯层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩。将残余物在 THF-庚烷中研磨, 得到 1.83g (88%) 标题化合物, 为白色固体。MS m/e 310.0 (M+1)。

[0691] 制备 145

[0692] 2-和 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩

[0693] 向 6-溴苯并噻吩 (20g, 93.8mmol) 和乙酰氯 (8.84g, 112.6mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (120mL) 中的溶液在室温、氮气下滴加四氯化锡 (1M 二氯甲烷溶液, 112.6mmol, 112.6mL)。添加完成后, 将反应混合物在室温搅拌过夜。将混合物倾至冰/水浴上, 用二氯甲烷萃取。有机相用饱和 NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 蒸发。粗残余物经硅胶快速色谱纯化, 用己烷/EtOAc 6:1 作为洗脱混合物洗脱。得到标题化合物 (12g, 50%), 为两种异构体的 7:3 混合物: 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩和 2-乙酰基-6-溴苯并噻吩。ES/MS m/e 256 (M+2)。

[0694] 制备 146

[0695] 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸

[0696] 向氢氧化钠 (13.64g, 341mmol) 在水 (94mL) 中的 0℃ 溶液缓慢加入溴 (21.92g, 137.18mmol)。将反应混合物在 0℃ 搅拌 15 分钟。向反应混合物滴加 3-乙酰基-6-溴苯并噻吩和 2-乙酰基-6-溴苯并噻吩 (10.00g, 39.19mmol) 的混合物在二噁烷 (75mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。2 小时后, 加入 50mL NaHSO₃ (40%) 溶液, 继而加入 10mL HCl, 得到橙色固体。滤出固体, 用水、继而用己烷洗涤, 得到 7g (70%) 两种酸的混合物: 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸, 比例为 7:3。ES/MS m/e 258 (M+2)。

[0697] 制备 147

[0698] 6-溴苯并噻吩-3-甲酸甲酯和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸甲酯

[0699] 将 6-溴苯并噻吩-3-甲酸和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸 (6.5g, 25.28mmol) 和硫酸 (4.65g, 47.43mmol) 的混合物在 MeOH (100mL) 中的溶液加热至 65℃ 过夜。可见浅棕色固体。将溶液冷却至室温, 滤出形成的固体, 用 MeOH 洗涤, 得到 5.6g (83%) 6-溴苯并噻吩-3-甲酸甲酯和 6-溴苯并噻吩-2-甲酸甲酯的 7:3 混合物。ES/MS m/e 272 (M+2)。

[0700] 制备 148

[0701] 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯; 与 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯的复合物

[0702] 基本上按照 6-(4-羟基-2-甲基-苯基)-1-甲基-1H-吲哚-3-甲酸甲酯的制备, 使用 6-溴-苯并[b]噻吩-3-甲酸甲酯和 6-溴-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯的 7:3 混合物, 制备标题化合物。ES/MS m/e 297.0 (M-1)。

[0703] 制备 149

[0704] 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0705] 在室温将偶氮二甲酸二异丙基酯 (8.7mL, 44mmol) 加至 2-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯 (4.85g, 29.2mmol)、异丙醇 (3.3mL, 44mmol)、三苯基膦 (11.5g, 43.8mmol) 和 THF (50mL) 的搅拌溶液中。将放热反应在冰浴中冷却, 在室温搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯和水稀释, 有机相用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥。粗残余物经快速色谱纯化 (20 至 40% EtOAc/庚烷), 得到标题化合物 (4.95g, 81%), 为油。ES/MS m/e 209.3 (M+1)。

[0706] 制备 150

[0707] 4-溴甲基-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯

[0708] 将 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (1.00g, 4.8mmol)、N-溴琥珀酰亚胺 (0.940g, 5.28mmol)、2,2'-偶氮-二异丁腈 (50mg, 0.30mmol) 和四氯化碳 (20mL) 的混合物在灯照下搅拌 3 小时。将混合物浓缩, 残余物经快速色谱纯化 (0 至 50% EtOAc-庚烷), 得到标题化合物 (0.85g, 62%), 为橙色油。ES/MS m/e 288.7 (M+1)。

[0709] 基本上按照 4-溴甲基-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备以下化合物。

[0710] 制备 150A: 4-溴甲基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯, 从 2-异丙氧基-4-甲基-苯甲酸甲酯和甲醇开始。MS m/z: 261.0 (M+2)。

[0711] 制备 151

[0712] (4-羟基-2-甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯

[0713] 在室温将二碳酸二-叔丁基酯 (21.3g, 97.4mmol) 加至 4-氨基-间甲酚 (10.0g, 81.2mmol)、三乙胺 (13.6mL, 97.4mmol) 和二氯甲烷 (150mL) 的溶液中, 将所得物搅拌 2 小

时。将混合物用饱和柠檬酸水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。粗产物经快速色谱纯化(20至40% EtOAc/庚烷),得到标题化合物(5.9g,33%),为白色固体。ES/MS m/e 222.0(M-1)。

[0714] 制备 152

[0715] {4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯

[0716] 在室温将三正丁基膦(1.9mL,7.5mmol)和偶氮二甲酸二哌啶(azodicarboxylic acid dipiperidide)(1.90g,7.54mmol)加至[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基]-甲醇(1.50g,5.03mmol)、(4-羟基-2-甲基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯(1.35g,6.03mmol)和甲苯的混合物中。1小时后,加入另外的三正丁基膦(0.6mL),将混合物搅拌2小时。将混合物浓缩,残余物经快速色谱纯化(20至50% EtOAc/庚烷),得到标题化合物(1.92g,76%)。LC-ES/MS m/e 504.2(M+1)。

[0717] 制备 153

[0718] {4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0719] 将氢化钠(60%在矿物油中,183mg,4.58mmol)加至在冰浴中的{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-氨基甲酸叔丁酯(1.92g,3.81mmol)和DMF(15mL)溶液。将混合物搅拌30分钟,加入碘甲烷(0.36mL,5.7mmol)。除去冰浴,将混合物搅拌1小时,用冰和氯化铵的混合物淬灭。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,得到1.94g(98%)标题化合物,为油。LC-ES/MS m/e 518.2(M+1)。

[0720] 制备 154

[0721] {4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺

[0722] 在室温将HCl/二噁烷(4N,3.7mL)加至{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯(1.92g,3.71mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液。搅拌2小时后,将混合物浓缩,用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液处理。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,得到1.50g(97%)标题化合物,为油。MS m/e 418.0(M+1)。

[0723] 制备 155

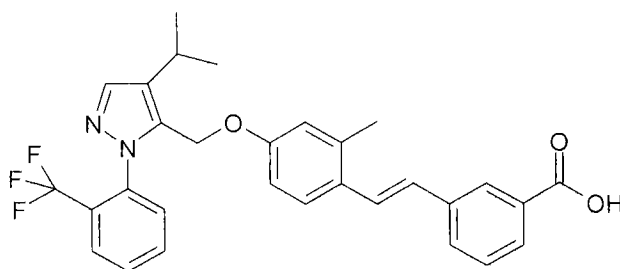
[0724] 4-甲酰基-3-甲酰基氨基-苯甲酸甲酯

[0725] 将吡啶-6-甲酸甲酯(1.0g,5.7mmol)溶于甲醇(50mL),冷却至-78℃。鼓入臭氧,直至原料完全消耗。加入二甲硫(4.0mL)和氯仿(25mL),将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空中除去溶剂,粗产物自氯仿重结晶,得到纯产物(0.57g,48%)。

[0726] 实施例

[0727] 实施例 1

[0728]



[0729] 步骤 A

[0730] 3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸甲酯

[0731] 向 3-[2-(4-羟基-2-甲基-苯基)-乙烯基]-苯甲酸甲酯 (107mg, 0.4mmol) 和碳酸钾 (138mg, 1mmol) 在 CH₃CN (4mL) 中的悬液加入含 5-溴甲基-4-异丙基-1-(2-三氟甲基-苯基)-1H-吡唑的 CH₃CN (4mL, 约 0.1mmol/mL)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 5 小时, 经硅藻土垫过滤, 用 EtOAc 洗脱。将合并的滤液浓缩, 经柱色谱纯化 (0 至 20% EtOAc/己烷), 得到所需产物, 136mg (64%), LC-ES/MS m/e 535 (M+1)。

[0732] 步骤 B

[0733] 3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸

[0734] 向 3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸甲酯 (136mg, 0.25mmol) 在 1,4-二噁烷 (7mL) 中的溶液加入 2N LiOH/H₂O (3mL)。将反应混合物在 50℃ 搅拌过夜。蒸发溶剂, 使残余物在 EtOAc 和 1N HCl 之间分配。分离各层, 有机相用水洗涤, 浓缩, 得到标题化合物 (129mg, 97%)。LC-ES-MS m/e 521 (M+1), 100%。

[0735] 基本上按照 3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸甲酯的制备, 使用适合的原料, 制备表 1 中所列的化合物。

[0736] 表 1

[0737]

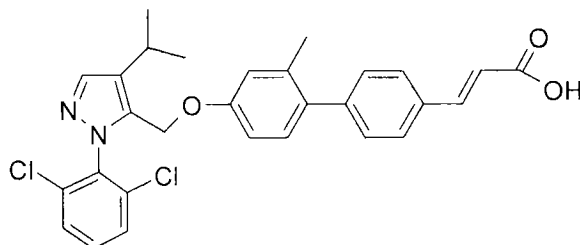
实施 例	化学名	物理数据
2	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2,2'-二甲基-联苯基-4-甲酸	LC-MS : 509 (M+1),
3	5-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-4-甲基-噻吩-2-甲酸	LC-MS : 515 (M+1),
4	5-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-噻吩-2-甲酸	LC-MS : 501 (M+1),
5	2-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-4-甲基-噻吩-5-甲酸	LC-MS : 516 (M+1)
6	5-[4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-噻吩-2-甲酸	LC-MS : 517 (M+1),
7	2-[4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑	LC-MS : 532

[0738]

	-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸	(M+1),
8	5-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-噻吩-2-甲酸	LC-MS;487(M+1),
9	2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸	LC-MS;502(M+1)
10	4'-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-MS;495(M+1)
11	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-4-丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC/MS(ES+);509.0
12	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC/MS(ES+);481.0
13	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-3-氟-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-ES/MS m/e 514.8(M+1), 512.8(M-1)
14	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-3-甲基-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-ES/MS m/e 510.8(M+1), 509.0(M-1)
15	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-3,5-二氟-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-ES/MS m/e 532.8(M+1)
16	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-3-氯-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-ES/MS m/e 531.0(M+1)
17	6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[d]异噻唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e 536.0;538.0(M+1)

[0738] 实施例 18

[0739]



[0740] 步骤 A

[0741] 3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基}-丙烯酸乙酯

[0742] 向 (108mg, 0.403mmol) 3-(4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-基)-丙烯酸甲酯、[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基]-甲醇 (126mg, 0.443mmol) 和甲苯 (2.1mL) 的混合物加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (112mg, 0.443mmol), 继而加入三正丁基膦 (109 μ L, 0.443mmol)。将反应物在室温保持过夜。将反应混合物用己烷稀释, 过滤固体。浓缩的滤液经快速色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯/庚烷洗脱, 得到 183mg (85%) 酯。

[0743] 步骤 B

[0744] 3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基}-丙烯酸

[0745] 将 3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基}-丙烯酸甲酯 (510mg, 0.928mmol)、5N 氢氧化钠 (928 μ L, 4.64mmol)、甲醇 (15mL) 和 THF (12mL) 的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 蒸发大部分 THF 和甲醇。剩余的水性部分用醚洗涤, 弃去醚层。水层用 1N HCl 酸化, 用醚萃取。合并的醚层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 浓缩。残余物使用快速色谱纯化, 用 5% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 在醚-己烷中研磨, 得到 146mg (30%) 标题化合物。ES/MS m/e (³⁵Cl) 521.3(M+1)。

[0746] 基本上按照 3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基}-丙烯酸乙酯的制备, 使用适合的原料, 制备表 2 中所列的

化合物。

[0747] 表 2

[0748]

实施 例	化学名	物理数据
19	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-ESI/MS m/e523 (M+1)
20	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-3-甲酸	LC-MS :493.3 (M-1).
21	6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-烟酸	LC-MS :496 (M+1),
22	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-MS :467 (M+1),
23	4'-[2-(2,6-二氟-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC/MS (ES+) :463.3,
24	4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC/MS (ES+) :495.0
25	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e544 (M+1).
26	4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :552.0 (M-1).
27	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :538 (M+1),
28	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :538 (M+1),
29	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯	LC-MS :510 (M+1),
	甲酸	
30	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :510 (M+1),
31	3-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :538 (M+1),
32	4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :538 (M+1),
33	3-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :554 (M+1),
34	3-[(4-[2-(2,6-二氟-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :506.2
35	4-[(4-[2-(2,6-二氟-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :506.2
36	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :566.0,
37	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e566.0 (M+1)
38	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e538.0 (M+1)

[0749]

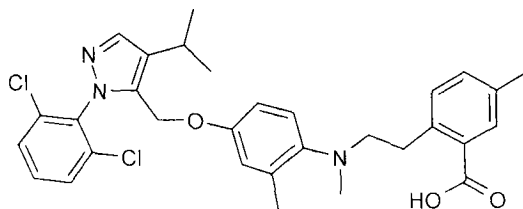
39	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e538.0(M+1)
40	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-4-丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e552.0(M+1)
41	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-4-丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e552.0(M+1)
42	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e521(M+1)
43	3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e537(M+1)
44	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e521(M+1)
45	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e493(M+1)
46	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e493(M+1)
47	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e489.0(M+1)
48	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丁基-5-甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e549.0(M+1)
49	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-5-甲基-4-丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e535.0(M+1)
50	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4,5-二甲基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e507.0(M+1)
51	3-[(4-[2-(2,6-二氯-4-氟苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e554.0(M-1)
52	3-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基硫基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e568.0(M-1)
53	3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-3-基}-丙烯酸	LCMS(ES+):523.3
54	{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基}-乙	LCMS(ES+):509.0
55	{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-3-基}-乙	LCMS(ES+):509.0
56	3-{4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-3-基}-丙烯酸	LCMS(ES+):521.3
57	6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑-3-甲	LCMS(ES+):534.0
58	6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑-2-甲	LCMS(ES+):536.0
59	5-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1H-吡唑-3-甲	LCMS(ES+):534.3
60	6-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-1H-吡	LCMS(ES+):564.3
61	(5-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1H-吡	LCMS(ES+):548.0

[0750]

62	6-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-3-甲酸	LCMS(ES+):548.0
63	6-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-2-甲酸	LCMS(ES+):551.0
64	6-[4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-3-甲酸	LCMS(ES+):567.0
65	6-[4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-2-甲酸	LCMS(ES+):567.0
66	4'-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	LC-MS:509.0(M-1).
67	3-[(4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e534.0(M-1).
68	3-[(4-[4-环丁基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e548.0(M-1).
69	3-[(4-[2-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e516.0(M-1)
70	3-[(4-[2-(3,5-二氟-2-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e518.0(M-1).
71	3-[(4-[2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e500.0(M-1)
72	4-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基氨基]-苯甲酸	LC-MS:522.2(M-1).
73	4-(1-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-乙基氨基)-苯甲酸	LC-MS:536.3(M-1).
74	3-[4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-基]-丙酸	LCMS(ES+):523.3
75	4-[(4-[2-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e550.0(M+1)
76	3-[(4-[2-(6-三氟甲基-苯基)-4-环丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲氧基)-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e570.0(M+1)
77	6-[4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]苯并[d]异噻唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e550.0(M+1)
78	6-[4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-2-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[d]异噻唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e566.0(M+1)
79	6-[4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e547.0(M+1)
80	4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e552.0(M-1).
81	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e538(M+1)
82	4-[(4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-ES/MS m/e552(M+1)
83	6-[4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e564.3(M+1)
84	6-[4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸	LC-ES/MS m/e546.0(M+1)
85	6-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-3-甲酸	LC-ES/MS m/e548.0(M+1)
86	6-[4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-苯并[b]噻吩-3-甲酸	LC-ES/MS m/e549.0(M+1)
87	4-[(4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e568.3(M+1), 566.3(M-1)

[0751] 实施例 88

[0752]



[0753] 2-[2-((4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-5-甲基-苯甲酸

[0754] 步骤 A

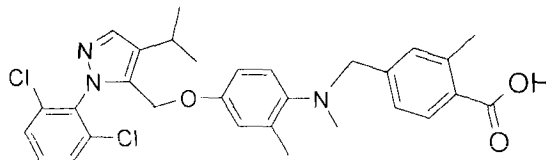
[0755] 向 {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺 (168mg, 0.416mmol) 在 10mL 1,2-二氯乙烷中的溶液加入 4-甲基-2-(2-氧代-乙基)-苯甲酸甲酯 (80mg, 0.416mmol) 和 AcOH (10mg)。将反应混合物在室温搅拌 15 分钟, 用三乙酰氧基硼氢化钠 (176mg, 0.832mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 2 小时, 用水 (5mL) 淬灭。浓缩混合物, 用乙酸乙酯萃取两次 (30mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 经快速色谱法纯化, 用己烷 / 乙酸乙酯 (60:40) 洗脱, 得到中间体甲酯 (0.125g, 52%)。

[0756] 步骤 B

[0757] 向步骤 A 的中间体甲酯 (122mg, 0.210mmol) 在 2.0mL THF 和 1.0mL MeOH 中的溶液加入氢氧化钠 (2.0mL, 2.0M 水溶液)。将反应混合物在 60°C 搅拌 2 小时。将反应混合物用 HCl (2.0mL, 2.0M 水溶液) 中和, 在减压下除去有机溶剂。所得残余物用乙酸乙酯 (10mL) 萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩, 得到标题化合物 (0.110g, 92%)。ES/MS m/e (^{35}Cl) 566.3 (M+1)。

[0758] 实施例 89

[0759]



[0760] 4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸

[0761] 基本上按照 2-[2-((4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-5-甲基-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备标题化合物。LC-ES/MS m/e 552.0 (M+1), 550.0 (M-1)。

[0762] 基本上按照 2-[2-((4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-5-甲基-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备表 3 所列化合物。

[0763] 表 3

[0764]

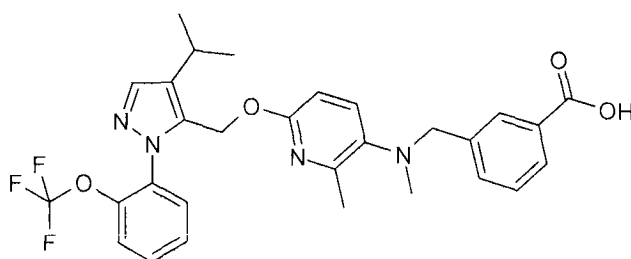
实施例	化学名	物理数据
90	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-乙基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :552.0,
91	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-丙基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :566.0,
92	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-异丁基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :580.3
93	2-[4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯基]-2-甲基-丙酸	LC/MS (ES+) :580.3
94	1-[4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯基]-环丙烷甲酸	LC/MS (ES+) :578.3
95	2-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :552.0,
96	3-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :552.0
97	4-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC/MS (ES+) :552.0
98	2-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-4-氟-苯甲酸	LC-MS :570.3 (M+1),
99	2-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-5-甲氧基-苯甲酸	LC-MS :582.5 (M+1),
100	4-氯-2-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC-MS :588.3 (M+1),
101	2-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-4-甲基-苯甲酸	LC-MS :566.5 (M+1),
102	3-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-4-甲基-苯甲酸	LC-MS :566.0 (M+1),
103	2-丁氧基-5-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC-MS :624.3 (M+1),
104	4-丁氧基-3-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-苯甲酸	LC-MS :624.3 (M+1),
105	3-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-4-氟-苯甲酸	LC-MS :570.0 (M+1),
106	5-[2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-乙基]-2-氟-苯甲酸	LC-MS :570.0 (M+1),
107	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-3-甲酰基氨基-苯甲酸	LC-MS :581.0 (M+1).
108	2-苄氧基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :644.0 (M+1), 642.0 (M-1).
109	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-戊基-苯甲酸	LC-MS :608.3 (M+1), 606.0 (M-1).
110	2-丁酰基氨基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS :623.0 (M+1), 621.0 (M-1).
111	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-三氟甲基-苯甲酸	LC-MS :606.0 (M+1), 604.0 (M-1).
112	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酸	LC-MS :606.0 (M+1), 604.0

[0765]

	苯甲酸	(M-1).
113	5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-氟-苯甲酸	LC-MS : 556.0 (M+1), 554.0 (M-1).
114	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-4-甲氧基-苯甲酸	LC-MS : 568.0 (M+1), 566.0 (M-1).
115	5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-1H-吡咯-2-甲酸	LC-MS : 527.0 (M+1), 525.0 (M-1).
116	2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-呋喃-3-甲酸	LC-MS : 528.0 (M+1), 526.0 (M-1).
117	3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苄基氨基}-4-甲基-苯甲酸	LC-MS : 536.0 (M-1).
118	3-丁氧基-5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS : 610.0 (M+1), 608.3 (M-1).
119	5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-噻吩-2-甲酸	LC-MS : 544.0 (M+1), 542.0 (M-1).
120	2-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-噁唑-4-甲酸	LC-MS : 529.0 (M+1), 527.0 (M-1).
121	2-苯甲酰基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS m/e 642.0 (M+1), 640.0 (M-1).

[0766] [0773] 实施例 122

[0767]



[0768] 步骤 A

[0769] 3-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯

[0770] 向 6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基胺 (100mg, 0.246mmol) 在 MeOH (3mL) 中的环境温度溶液加入 3-甲酰基-苯甲酸甲酯 (40mg, 0.246mmol)。将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。加入癸硼烷 (12mg, 0.0738mmol)，在室温搅拌反应混合物。2 小时后，加入甲醛 (2.0mL, 37wt% 水溶液)，将反应混合物在室温搅拌 10 分钟。加入癸硼烷 (12mg, 0.0738mmol)，在室温搅拌反应物。2 小时后，浓缩反应混合物，残余物经色谱处理 (SiO₂ 40g, 0% 至 20% EtOAc/Hex)，得到标题化合物 (97mg, 69%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.81 (dt, 1H, J = 4.6, 2.5Hz), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 3H), 6.39 (d, 1H, J = 7.9Hz), 5.13 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.03 (七重峰, 1H, J = 6.6Hz), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.18 (d, 6H, J = 6.6Hz)。

[0771] 步骤 B

[0772] 3-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲

基-吡啶-3-基}-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸

[0773] 向 3-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (106mg, 0.186mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的环境温度溶液加入氢氧化锂溶液 (279 μ L, 0.558mmol, 2.0N 水溶液)。将反应混合物加热至 50℃。在减压下浓缩反应物, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。将水层 pH 调节至约 7, 用第二份 Et₂O 萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (99mg, 96%)。ES/MS m/e 555.3 (M+1)。

[0774] 基本上按照 3-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备表 4 中所列的化合物。

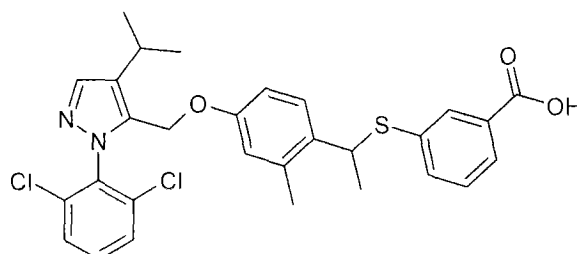
[0775] 表 4

[0776]

实 施 例	化学名	物理数据
123	4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC/MS(ES+): 555.3
124	5-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸	LC/MS(ES+): 585.3
125	4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-戊基-苯甲酸	LC/MS(ES+): 625.3
126	4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+): 569.0
127	4-[(6-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-吡啶-3-基)-甲基-氨基)-甲基]-2-戊-1-炔基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e 621.0 (M+1), 100%

[0777] 实施例 128

[0778]



[0779] 步骤 A

[0780] 3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸甲酯。

[0781] 向 1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙醇 (75mg, 1.78mmol) 在甲苯 (20mL) 中的环境温度溶液加入 3-硫基-苯甲酸甲酯 (299mg, 1.78mmol) 和三正丁基膦 (668 μ L, 2.68mmol)。将反应混合物冷却至 0℃。加入 1,1'-(偶氮羰基)-二哌啶 (676mg, 2.68mmol), 将反应混合物温至室温过夜。浓缩反应混合物, 残余物经色谱处理 (40g SiO₂, 0% 至 30% EtOAc/己烷), 得到标题化合物 (541mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.99 (t, 1H, J = 1.8Hz), 7.87 (dt, 1H, J = 4.6, 2.5Hz), 7.70 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.32-7.22 (m, 3H), 6.61-6.54 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.53 (q, 1H, J = 7.0Hz), 3.90 (s, 3H), 2.99 (七重峰, 1H, J = 6.6Hz), 2.32 (s,

3H), 1.56 (d, 3H, J = 6.9Hz), 1.30 (d, 6H, J = 6.6Hz)。

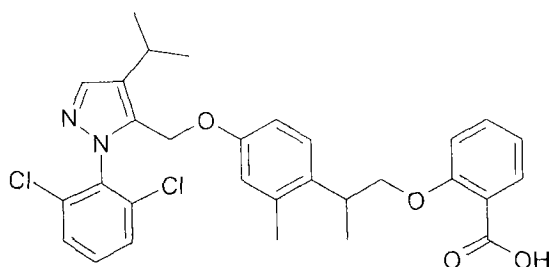
[0782] 步骤 B

[0783] 4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸

[0784] 向 3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸甲酯 (10mg, 0.0176mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的环境温度溶液加入氢氧化锂溶液 (26 μ L, 0.052mmol, 2.0N 水溶液)。将反应混合物加热至 50℃。浓缩反应混合物, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。将水层 pH 调节至约 4, 用第二份 Et₂O 萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (10mg, 定量)。ES/MS m/e (³⁵Cl) 556.3 (M+1)。

[0785] 实施例 129

[0786]



[0787] 2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-苯甲酸

[0788] 基本上按照 4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备标题化合物。外消旋物 LC/MS (ES+) : 553.0, 异构体 1 LC/MS (ES+) : 553.0, 异构体 2 LC/MS (ES+) : 553.0。

[0789] 基本上按照 4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备表 5 中所列的化合物。

[0790] 表 5

[0791]

实 施 例	化学名	物理数据
130	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-6-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):553.0,
131	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-萘-2-甲酸	LC/MS(ES+):589.0,
132	5-氯-2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+):573.0
133	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):569.0
134	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-5-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):553.0
135	4-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+):539.0
136	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+):539.0
137	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+):539.0
138	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-6-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):567.0
139	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-5-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):567.0
140	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-4-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):567.0
141	2-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-3-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+):567.0,
142	3-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):553.0, 异构体 1LC/MS(ES+):553.0, 异构体 2LC/MS(ES+):553.0
143	4-(2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):553.0, 异构体 1LC/MS(ES+):553.0, 异构体 2LC/MS(ES+):553.0
144	3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):555.0, 异构体 1LC/MS(ES+):555.0, 异构体 2LC/MS
		(ES+):555.0
145	4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):555.0, 异构体 1LC/MS(ES+):555.0, 异构体 2LC/MS(ES+):555.0
146	3-(1-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):571.0, 异构体 1LC/MS(ES+):571.0, 异构体 2LC/MS(ES+):571.0
147	3-(1-{6-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-3-基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):542.0, 异构体 1LC/MS(ES+):542.0, 异构体 2LC/MS(ES+):542.0
148	4-(1-{6-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-吡啶-3-基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+):542.0, 异构体 1LC/MS(ES+):542.0, 异构体 2LC/MS

[0798]

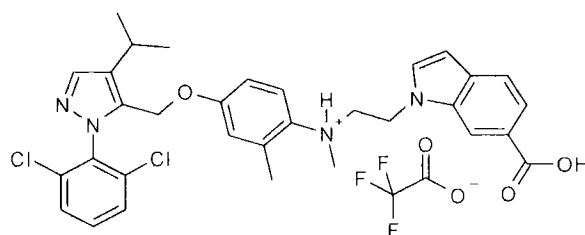
		(ES+) :542.0
149	3-(1-{6-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-3-基}-乙基硫基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+) :542.0, 异构体 1LC/MS(ES+) :542.0, 异构体 2LC/MS(ES+) :542.0
150	3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS(ES+) :541.0,
151	4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS(ES+) :541.0,
152	3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-苯甲酸	LC/MS(ES+) :525.0,
153	4-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-苯甲酸	LC/MS(ES+) :525.0,
154	(3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-苯基)-乙酸	LC/MS(ES+) :539.0
155	(4-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-苯基)-乙酸	LC/MS(ES+) :539.0
156	4-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-2-丙基-苯甲酸	LC/MS(ES+) :567.0,
157	5-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-2-丙基-苯甲酸	LC/MS(ES+) :567.0
158	4-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苄氧基}-2-甲基-苯甲酸	LC/MS(ES+) :539.0
159	3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+) :539.0, 异构体 1LC/MS(ES+) :539.0, 异构体 2LC/MS(ES+) :539.0,
160	4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+) :537.0, 异构体 1LC/MS(ES+) :537.0, 异构体 2LC/MS(ES+) :537.0,
161	3-(1-{6-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-3-基}-乙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+) :526.0, 异构体 1LC/MS(ES+) :526.0, 异构体 2LC/MS(ES+) :526.0,
162	4-(1-{6-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-吡啶-3-基}-乙氧基)-苯甲酸	外消旋物 LC/MS(ES+) :26.0,
		异构体 1LC/MS(ES+) :526.0, 异构体 2LC/MS(ES+) :526.0,
163	3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+) :525.0,
164	4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基}-乙氧基)-苯甲酸	LC/MS(ES+) :525.0
165	4-[(4-[2-环丙基-2-(三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸甲酯	LC-ES/MS m/e580.0(M+1)
166	2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-5-甲酸	LC-ES/MS m/e551(M+1)
167	4-[(2-氯-4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e588.2(M+1)
168	4-[(2-氯-4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e570.0(M+1)
169	4-[(2-氯-4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e574.0(M+1)
170	4-[(4-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-氟-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ES/MS m/e554.0(M+1)

[0792]

171	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-氟-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e556.0(M+1)
172	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲基-苯甲酸	LC-ESI/MS m/e538.2(M+1)
173	4'-[4-环丙基-2-(2,6-二氯-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸	ES/MS m/e493.0(M+1)
174	6-{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[d]异噻唑-3-甲酸	ES/MS m/e566.0(M+1)
175	6-{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸	ES/MS m/e562.0(M+1)
176	6-{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-异丙基-1H-吡啶-3-甲酸	ES/MS m/e590.0(M+1)
177	6-{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸	ES/MS m/e576.0(M+1)
178	6-{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-3-甲酸	ES/MS m/e565.0(M+1)
179	4-[(4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	ES/MS m/e552.2(M+1)
180	2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-7-甲酸	LC-ESI/MS m/e551(M+1)

[0793] 实施例 181

[0794]



[0795] [2-(6-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐

[0796] 步骤 A

[0797] 向氢化钠 (10mg, 0.235mmol, 60%油分散体) 在 DMF (2mL) 中的 0℃ 悬液滴加 1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (34mg, 0.195mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将反应物经 30 分钟温至室温。将反应物冷却至 0℃, 滴加 (2-溴-乙基)-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺 (80mg, 0.156mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液。将反应物温至室温, 搅拌过夜。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 在减压下浓缩。使残余物在 Et₂O 和水之间分配。水层用 Et₂O 萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在减压下浓缩, 得到酯和羧酸产物的混合物 (83mg, 88%)。

[0798] 步骤 B

[0799] 向步骤 A 的甲酯 (83mg, 0.137mmol) 在 MeOH/水 (1/1mL) 中的环境温度溶液加入氢氧化钾 (231mg, 4.11mmol)。将反应混合物加热至 80℃ 过夜。浓缩反应混合物, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。将水层 pH 调节至 6-7。将水层用 Et₂O 萃取, 合并的有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在减压下浓缩。残余物经反相 HPLC (C180BD19x100mm, 30 至 70% ACN/水 (0.1% TFA), 20mL/min) 纯化, 得到标题化合物 (64mg, 66%)。ES/MS m/e (³⁷Cl) 593.0 (M+1)。

[0800] 基本上按照 [2-(6-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐的制备, 使用适合的

原料,制备表 6 中所列的化合物。

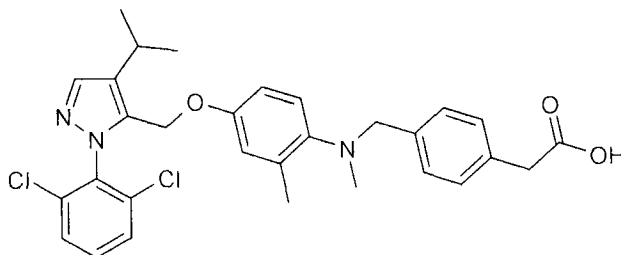
[0801] 表 6

[0802]

实施例	化学名	物理数据
182	[2-(4-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 593.0
183	[2-(2-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 593.0
184	[2-(3-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 593.0
185	[2-(5-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 593.0
186	[2-(6-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 593.0
187	[2-(7-羧基-吡啶-1-基)-乙基]-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-铵三氟乙酸盐	LC/MS (ES+) : 591.0

[0803] 实施例 188

[0804]



[0805] 步骤 A

[0806] {4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-乙酸甲酯

[0807] 向 {4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺 (82mg, 0.204mmol) 在乙腈 (3mL) 中的环境温度溶液加入 (4-溴甲基-苯基)-乙酸甲酯 (52mg, 0.214mmol) 和碳酸铯 (133mg, 0.408mmol)。将反应混合物加热至 80°C 过夜。在减压下浓缩反应混合物。残余物经色谱处理 (SiO₂ 40g, 0% 至 20% EtOAc/Hex)。应用反相 HPLC (C18 OBD 19x100mm, 30 至 70% ACN/水 (0.1% TFA), 20mL/min) 除去所存在的约 10% 原料胺, 得到标题化合物 (78mg, 68%)。LC-ES/MS m/e 566.3 (M+1), 95%。

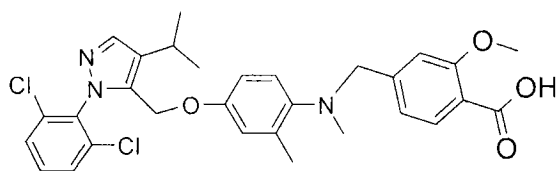
[0808] 步骤 B

[0809] {4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-乙酸

[0810] 向 {4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯基}-乙酸甲酯 (81mg, 0.143mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的环境温度溶液加入氢氧化锂 (215 μL, 0.429mmol, 2.0N 水溶液) 溶液。将反应混合物加热至 50°C。将反应物浓缩, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。将水层 pH 调节至约 7, 将水层用第二份 Et₂O 萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (75mg, 95%)。ES/MS m/e (³⁵Cl) 552.0 (M+1)。

[0811] 实施例 189

[0812]

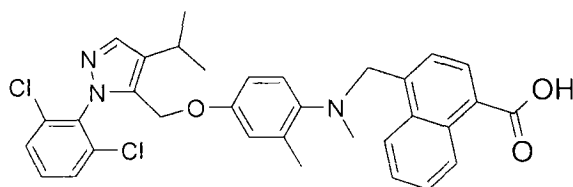


[0813] 4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸

[0814] 基本上按照 {4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-苯基}-乙酸的制备,使用适合的原料,制备标题化合物。LC-ES/MS m/e 568.0 (M+1), 566.0 (M-1)。

[0815] 实施例 190

[0816]



[0817] 4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-萘-1-甲酸

[0818] 基本上按照 {4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-苯基}-乙酸的制备,使用适合的原料,制备标题化合物。LC-ES/MS m/e 588.3 (M+1), 586.0 (M-1)。

[0819] 基本上按照 {4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-苯基}-乙酸的制备,使用适合的原料,制备表 7 中所列的化合物。

[0820] 表 7

[0821]

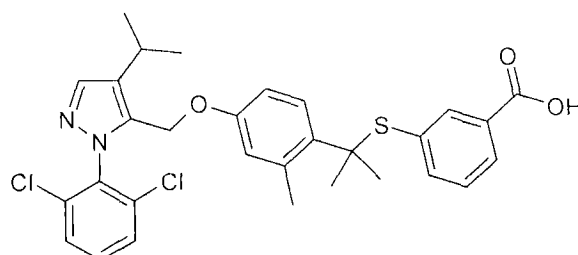
实施例	化学名	物理数据
191	2-{4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-苯基}-丙酸	LC/MS(ES+); 566.3
192	4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-3-甲氧基-苯甲酸	LC-MS: 568.0 (M+1), 566.0 (M-1)
193	4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-3-氟-苯甲酸	LC-MS: 556.0 (M+1), 554.0 (M-1)
194	4-[(4-{2-[(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸	LC-MS: 568.0 (M+1), 566.0 (M-1)

[0822]

195	3-溴-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS : 618.0 (M+1)
196	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-异丙氧基-苯甲酸	LC-MS : 596.0 (M+1), 594.0 (M-1)
197	2-丁氧基-4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS : 610.0 (M+1), 608.0 (M-1)
198	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS : 588.3 (M+1), 586.0 (M-1)
199	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-5-甲基-苯甲酸	LC-MS : 552.3 (M+1), 550.3 (M-1)
200	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2,3-二氟-苯甲酸	LC-MS : 574.0 (M+1), 572.3 (M-1)
201	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酸	LC-MS : 606.0 (M+1), 604.3 (M-1)
202	6-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-烟酸	LC-MS : 539.3 (M+1), 537.3 (M-1)
203	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-3-羟基-苯甲酸	LC-MS : 554.0 (M+1), 552.0 (M-1)
204	3-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-4-氟-苯甲酸	%). LC-MS : 556.0 (M+1), 554.0 (M-1)
205	2-丁氧基-5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酸	LC-MS : 610.0 (M+1), 608.3 (M-1)
206	5-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-呋喃-2-甲酸	LC-MS : 528.0 (M+1), 526.0 (M-1)
207	4-[(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-(丙烷-1-磺酰基)-苯甲酸	LC-ES/MS m/e 659.0 (M+1), 657.0 (M-1)

[0823] 实施例 208

[0824]



[0825] 步骤 A

[0826] 3-(1-(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-1-甲基-乙基磺基)-苯甲酸甲酯

[0827] 向 2-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丙-2-醇 (100mg, 0.230mmol) 在 DCE (1mL) 中的环境温度溶液加入碘化锌 (37mg, 0.115mmol)。将反应物在室温搅拌 10 分钟。加入 4-巯基苯甲酸甲酯 (38mg, 0.225mmol) 在 DCE (1mL) 中的溶液, 将反应物在室温搅拌过夜。在减压下浓缩反应物, 残余物经色谱处理 (SiO₂, 40g, 0% 至 30% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (84mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, 2H, J = 7.5Hz), 7.71 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 7.9Hz), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.03 (d, 2H, J = 7.5Hz), 6.89 (d, 1H, J = 8.8Hz), 6.61 (s, 1H), 6.41 (d, 1H, J = 8.5Hz), 4.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (七重峰, 1H, J = 6.6Hz), 2.73 (s, 3H), 1.70 (s, 6H), 1.32 (d, 6H, J = 6.6Hz)。

[0828] 步骤 B

[0829] 3-(1-(4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-1-甲基-乙基磺基)-苯甲酸

基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸

[0830] 向 3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸甲酯 (91mg, 0.156mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的环境温度溶液加入氢氧化锂溶液 (234 μ L, 0.468mmol, 2.0N 水溶液)。将反应混合物加热至 50°C。将反应混合物浓缩, 使残余物在 Et₂O 和水之间分配。将水层 pH 调节至约 4, 用第二份 Et₂O 萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 (84mg, 95%)。ES/MS m/e (³⁵Cl) 569.0 (M+1)。

[0831] 基本上按照 3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸的制备, 使用适合的原料, 制备表 8 中所列的化合物。

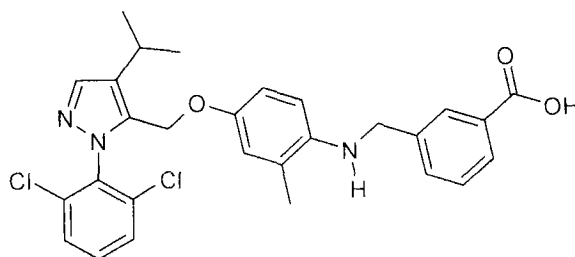
[0832] 表 8

[0833]

实 施 例	化学名	物理数据
209	3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS (ES+) :569.0
210	4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS (ES+) :569.0,
211	[4-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯基]-乙酸	LC/MS (ES+) :583.0,
212	[3-(1-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯基]-乙酸	LC/MS (ES+) :583.0,
213	3-(1-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS (ES+) :585.0
214	4-(1-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯甲酸	LC/MS (ES+) :585.0
215	[4-(1-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯基]-乙酸	LC/MS (ES+) :599.0
216	[3-(1-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-1-甲基-乙基硫基)-苯基]-乙酸	LC/MS (ES+) :599.0

[0834] 实施例 217

[0835]



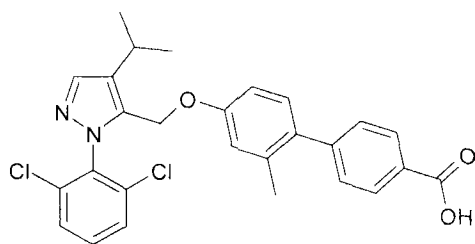
[0836] 3-((4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯

基氨基}-甲基)-苯甲酸

[0837] 向 3-[(叔丁氧基羰基-[4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基]-氨基)-甲基]-苯甲酸甲酯 (797mg, 1.24mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的 0℃ 溶液滴加盐酸 (3.12mL, 12.40mmol, 4M 二噁烷溶液)。将反应物温至室温, 搅拌过夜, 将反应混合物在减压下浓缩, 使残余物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。水层用 EtOAc 萃取, 合并的有机层用 盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 在减压下浓缩。残余物经色谱处理 (SiO₂ 120g, 0% 至 30% EtOAc/Hex), 得到标题化合物 (603mg, 90%)。ES/MS m/e (³⁵Cl) 524.0 (M+1)。

[0838] 实施例 218

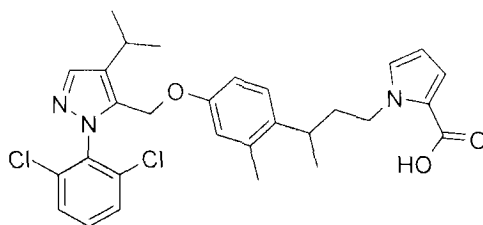
[0839]

[0840] 4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸

[0841] 基本上如 3-({4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基氨基}-甲基)-苯甲酸的制备所述, 使用适合的原料, 制备标题化合物。LC-MS: 495 (M+1)。

[0842] 实施例 219

[0843]

[0844] (+/-)-1-(3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁基)-1H-吡咯-2-甲酸

[0845] 步骤 A

[0846] 向吡咯-2-甲酸甲酯在二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液加入碳酸铯 (.119g, .366mmol), 继而加入 (+/-)-3-硝基-苯磺酸 3-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-丁基酯 (.116g, .183mmol)。将反应混合物加热至 75℃ 过夜。用水, 继而用 1N HCl 淬灭反应物。所得溶液用乙酸乙酯萃取两次。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 在减压下浓缩。残余物经快速色谱纯化, 用 0-3% 乙酸乙酯: 甲苯洗脱, 得到甲酯。

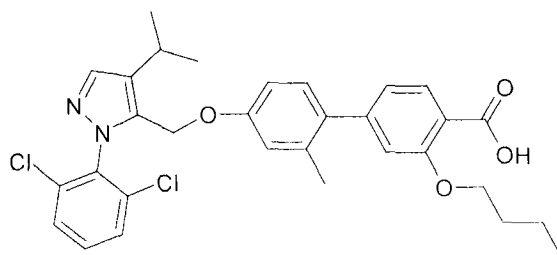
[0847] 步骤 B

[0848] 向步骤 A 的甲酯 (12mg, 1 当量) 在甲醇中的溶液加入 1N NaOH (0.11mL, 5 当量)。将反应物加热至回流达 3 小时。将反应物在减压下浓缩, 将残余物溶于水。加入 1N HCl, 经

过滤分离沉淀的产物 (7mg, 58%)。ES/MS m/e : 539.8 (M+0), 541.8 (M+2)。

[0849] 实施例 220

[0850]



[0851] 3-丁氧基-4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲酸

[0852] 步骤 A

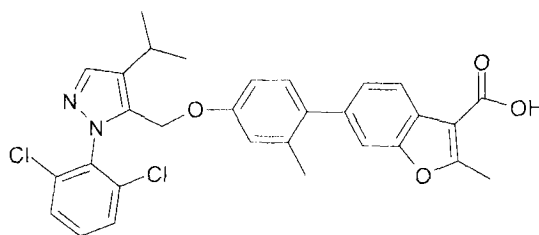
[0853] 将 3-丁氧基-4'-羟基-2'-甲基-联苯基-4-甲醛 (0.198g, 0.696mmol) 和 5-溴甲基-4-异丙基-1-(2,6-二氯-苯基)-1H-吡啶 (0.242g, 0.696mmol) 在 DMF (2.0mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (0.192g, 1.39mmol) 处理。将混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。将混合物冷却至室温, 用水 (10mL) 淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取 (20mLx2), 合并的有机层经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。残余物经硅胶色谱法纯化, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 3-丁氧基-4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲醛 (0.125g, 33%)。ES/MS m/e : 551.0; 553.0 (M+1)。

[0854] 步骤 B

[0855] 将 3-丁氧基-4'-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2'-甲基-联苯基-4-甲醛 (0.125g, 0.227mmol) 在 *t*-BuOH (2.0mL) 和 2-甲基-2-丁烯 (1.0mL) 中的 0℃ 溶液用 $NaClO_2$ (205mg, 2.27mmol) 和 $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (313mg, 2.27mmol) 在水 (2.0mL) 中的溶液处理。将混合物在 0℃ 搅拌 60 分钟。分离有机层, 经硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。残余物使用硅胶色谱纯化, 使用 50%-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物 (0.120g, 93%)。ES/MS m/e : 566.8; 568.7 (M+1)。

[0856] 实施例 221

[0857]



[0858] 6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡啶-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-甲基-苯并呋喃-3-甲酸

[0859] 步骤 A

[0860] 将 4-溴-3-甲基-苯酚 (135mg, 0.723mmol) 和 5-溴甲基-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡啶 (210mg, 0.603mmol) 在二甲基甲酰胺 (1.0mL) 中的溶液用碳酸钾 (84mg, 0.603mmol) 处理。将反应混合物加热至 80℃ 达 60 分钟, 冷却至室温。将混合物直接加载至硅胶柱上, 用 25% EtOAc/己烷纯化, 得到 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,

6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑 (0.258g, 94%)。ES/MS m/e (M+1) 454.8。

[0861] 步骤 B

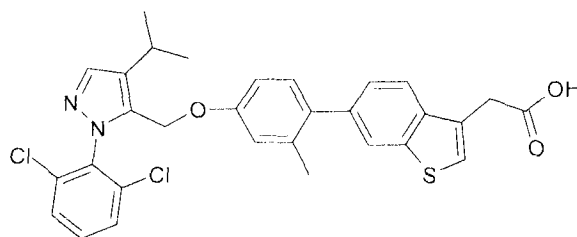
[0862] 将 2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并呋喃-3-甲酸甲酯 (162mg, 0.512mmol) 和 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑 (256mg, 0.563mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液抽空, 用 N_2 重新填充三次。加入 $Pd(OAc)_2$ (11.5mg, 0.051mmol)、2-二环己基膦-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯 (42mg, 0.102mmol) 和磷酸钾 (三碱价, N-水合物, 218mg, 1.02mmol) 和 0.5mL 水。将所得混合物抽空, 用 N_2 重填三次。将混合物在 110℃ 搅拌 16 小时, 冷却至室温。将混合物经硅藻土垫过滤, 浓缩滤液。残余物经 25% EtOAc/己烷硅胶色谱纯化, 得到产物 6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-2-甲基-苯并呋喃-3-甲酸甲酯 (89mg, 31%)。ES/MS m/e 564.8 (M+1)。

[0863] 步骤 C

[0864] 根据 3-(2-{4-[4-异丙基-2-(2-三氟甲基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-乙烯基)-苯甲酸 (实施例 1) 的制备, 使用适合的原料, 由酯水解, 制备标题化合物。LC-MS : 550.8 ; 548.8 (M+1)。

[0865] 实施例 222

[0866]



[0867] 6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-3-基)-乙酸

[0868] 步骤 A

[0869] 将 [6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-苯并[b]噻吩-3-基]-乙酸乙酯 (267mg, 0.770mmol) 和 5-(4-溴-3-甲基-苯氧基甲基)-1-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-1H-吡唑 (280mg, 0.616mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液抽空, 用 N_2 重新充填三次。加入 $Pd(OAc)_2$ (5.5mg, 0.024mmol)、2-二环己基膦-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯 (20mg, 0.049mmol) 和磷酸钾三碱价 N-水合物 (262mg, 1.23mmol)。将混合物在 100℃ 搅拌 15 小时。将反应混合物冷却至室温, 经硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 残余物经快速色谱纯化 (用 25% EtOAc/己烷洗脱), 浓缩适合的级分。将产物在真空中干燥, 得到 (6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (43mg, 12% 产率)。ES/MS m/e 592.8 ; 594.8 (M+1)。

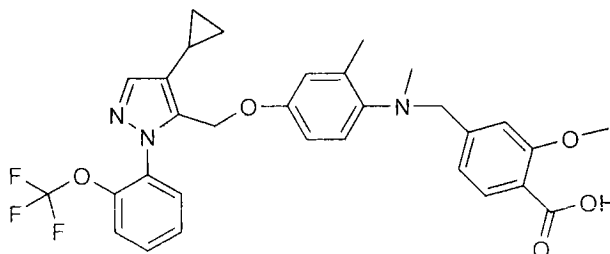
[0870] 步骤 B

[0871] 将 (6-{4-[2-(2,6-二氯-苯基)-4-异丙基-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-苯并[b]噻吩-3-基)-乙酸乙酯 (43mg ; 0.072mmoles) 在四氢呋喃 (1.0mL) 和甲醇 (1.0mL) 中的溶液用氢氧化钠 (1.0mL ; 1.0N) 处理。将混合物在室温搅拌 2 小时, 用 HCl (1.0mL, 1.0M) 淬灭。将混合物用 EtOAc (10mLx2) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过

滤,浓缩。粗产物经快速色谱纯化(用30-100% EtOAc/己烷洗脱),浓缩适合的级分。将产物在真空中干燥,得到标题化合物(28mg,68%)。ES/MS m/e 564.8;566.8(M+1);562.8;564.8(M-1)。

[0872] 实施例 223

[0873]



[0874] 4-[(4-{4-(4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸

[0875] 步骤 A

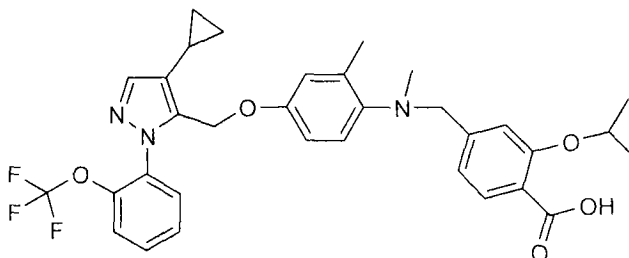
[0876] 在室温将氢化钠(60%在矿物油中,30mg,0.75mmol)加至{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺(0.31g,0.75mmol)和4-溴甲基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.320g,1.23mmol)在DMF(3mL)中的溶液中。将反应物加热至40℃达2小时。将混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥。将粗残余物经径向色谱(2mm板,20至40THF-庚烷)纯化,得到4-[(4-{4-(4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(303mg,68%)。ES/MS m/e 596.0(M+1)。

[0877] 步骤 B

[0878] 将4-[(4-{4-(4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(0.30g,0.51mmol)、氢氧化钠(5N,0.5mL)、THF(3mL)和甲醇(3mL)的混合物加热至回流达1小时。将反应物冷却,用5N HCl酸化,然后用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,得到标题化合物(285mg,97%),为灰白色泡沫。LC-ES/MS m/e 582.0(M+1)。

[0879] 实施例 224

[0880]



[0881] 4-[(4-{4-(4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基)-甲基]-2-异丙氧基-苯甲酸

[0882] 步骤 A

[0883] 以类似于制备4-[(4-{4-(4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸甲酯的方式,使用

{4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基}-甲基-胺和 4-溴甲基-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯,制备 4-[(4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯。ES/MS m/e 624.0 (M+1)。

[0884] 步骤 B

[0885] 以类似于制备 4-[(4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-甲氧基-苯甲酸的方式,使用 4-[(4-[4-环丙基-2-(2-三氟甲氧基-苯基)-2H-吡唑-3-基甲氧基]-2-甲基-苯基)-甲基-氨基)-甲基]-2-异丙氧基-苯甲酸甲酯,制备标题化合物。LC-ES/MS m/e 610.2 (M+1)。